

Magdalena Knetki-Wróblewska

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu

Adverse events of afatinib

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Afatynib jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), którego skuteczność wykazano u pacjentów z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*. Jednym z najważniejszych działań niepożądanych związanych z afatynibem i innymi TKI EGFR jest biegunka. Edukacja pacjenta odgrywa kluczową rolę w radzeniu sobie z tym powikłaniem. Odpowiednie nawodnienie, modyfikacja diety i loperamid są niezbędne w leczeniu biegunki. W niektórych przypadkach (toksyczność stopnia 3.) należy czasowo przerwać leczenie i po uzyskaniu poprawy klinicznej wznowić dawkę zmniejszoną o 10 mg. Wydaje się, że czasowe wstrzymanie leczenia i redukcja dawki nie wiążą się z pogorszeniem wyników leczenia afatynibem. Inne działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność i toksyczność płucna, są bardzo rzadkie u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją *EGFR*. Bardzo ważna jest uważna ocena wyników badań laboratoryjnych i objawów klinicznych.

Słowa kluczowe: afatynib, działania niepożądane, biegunka, niedrobnokomórkowy rak płuca, EGFR

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450-1646

ABSTRACT

Afatinib is an irreversible tyrosine kinase inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR), which clinical efficacy has been shown in patients with EGFR activating mutations. Diarrhea is one of the most common adverse events related to the Afatinib and other TKIs EGFR. Patient instruction is crucial for management of the treatment toxicities. Adequate hydration, diet modification and Loperamid are necessary to treat diarrhea. In some cases (grade 3 toxicity) the treatment should be temporarily suspended and restarted after clinical improvement at a dose reduced by 10 mg. Treatment suspension and dose reduction do not seem to have negative impact on the Afatinib treatment outcome. Other adverse events, such as hepatotoxicity and pulmonary toxicity are very rare in patients with EGFR- mutated non-small-cell lung cancer. Vigilant assessment of laboratory results and clinical symptoms is very important.

Key words: afatinib, adverse events, diarrhea, non-small cell lung cancer, EGFR

Wstęp

Afatynib jest doustnym lekiem ukierunkowanym na receptory naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Wykazano znaczącą przewagę afatynibu oraz innych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) — gefitynibu i erlotynibu — nad chemioterapią w leczeniu chorych z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) i obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*. Zastosowanie afatynibu pozwala na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby

(PFS, *progression-free survival*) [1, 2], a u chorych z obecnością delekcji w eksonie 19. genu również na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [3].

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem afatynibu należą zmiany skórne i śluzówkowe oraz biegunka. Wymienione objawy mogą występować u niemal wszystkich chorych, w nielicznych jednak przypadkach stopień ich nasilenia stanowi wskazanie do przerwania lub trwałego zakończenia leczenia. W niniejszym opracowaniu omówiono zagadnienia związane z epidemiologią, profilaktyką i leczeniem biegunki związanej ze stosowaniem afatynibu. Odniesiono się również do rzadkiego, ale

potencjalnie zagrażającego życiu powikłania, jakim jest śródmiąższowe zapalenie płuc, oraz do hepatotoksyczności.

Biegunka

Przyczyny

Etiologia biegunki związanej ze stosowaniem afatynibu i innych TKI jest złożona. Wskazuje się na mechanizm sekrecyjny (nadmierna sekrecja jonów chlorokowych), wzmożoną perystaltykę, uszkodzenie nabłonka krypt jelitowych i zaburzenia mikroflory jelitowej [4].

Częstość występowania i stopień nasilenia

W badaniach oceniających skuteczność afatynibu u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP biegunka wystąpiła u niemal wszystkich przyjmujących lek, wśród leczonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej (rozszerzony dostęp do leku) omawiane powikłanie występowało nieco rzadziej (dane przedstawiono w tab. 1). W większości przypadków nasilenie biegunki oceniano na 1. lub 2. stopień — w tabeli 2 przedstawiono stopnie nasilenia biegunki według *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*.

Należy podkreślić, że podstawowym elementem postępowania u chorych leczonych afatynibem jest edukacja pacjentów, wdrożenie odpowiedniej profilaktyki i leczenia już przy pierwszych objawach. Należy przy tym pamiętać, że biegunka najczęściej występuje w pierwszych 14 dniach stosowania leku [4].

Profilaktyka

Chorzy kwalifikowani do leczenia afatynibem powinni być szczegółowo poinformowani o działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu leku, i zasadach postępowania. W odniesieniu do biegunki istotne znaczenie ma modyfikacja diety, która pomaga zmniejszyć nasilenie dolegliwości. Modyfikacja diety nie jest zalecana przed wystąpieniem biegunki jako działania profilaktyczne. Po wystąpieniu objawów rekomenduje się dietę niskotłuszczową, produkty o niskiej zawartości błonnika, a także ograniczenie ilości spożywanych owoców, czerwonego mięsa, alkoholu, pikantnych potraw i kofeiny. Pomocne może być unikanie produktów mlecznych (występuje przejściowa nietolerancja laktozy). Zaleca się przyjmowanie posiłków o mniejszych objętościach, ale częściej. Jednocześnie należy zwracać uwagę, aby ograniczenia dietetyczne nie prowadziły do utraty masy ciała. Niekiedy wskazane może być skierowanie chorego na konsultację do dietetyka [7, 8].

Należy również zwrócić uwagę na obecność chorób współwystępujących i przyjmowane długotrwałe leki. Szczególnie znaczenie mają interakcje z inhibitorami gliko-

Tabela 1. Częstość występowania biegunki po zastosowaniu afatynibu

	Ogółem (%)	≥ 3. stopnia (%)
LUX-Lung 3 [1]	95	14,4
LUX-Lung 6 [2]	88,3	5,4
Kim 2017 [5]	77	9,9

Tabela 2. Stopnie nasilenia biegunki według *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*

Stopień	Objawy
1.	< 4 stolców na dobę
2.	4–6 stolców na dobę
3.	7 i więcej stolców na dobę Nietrzymanie stolca Wskazana hospitalizacja Ograniczenie zdolności samodzielnego wykonywania czynności dnia codziennego
4.	Stan zagrożenia życia
5.	Zgon

proteiny P (P-gp), dla której substratem jest również afatynib. Jednoczesne podanie leków może w znaczący sposób zwiększyć ekspozycję na afatynib, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku. Z tego względu silne inhibitory P-gp (m.in. rytonawir, cyklosporyna A, ketokonazol, itraconazol, erytromycyna, werapamil, chinidyna, takrolimus, nelfinawir, akwinawir, amiodaron) zaleca się podawać naprzemiennie, najlepiej z zachowaniem 6 lub 12 godzin odstępu od podania afatynibu [4].

Leczenie

Przedłużająca się biegunka może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych, odwodnienia, pogorszenia czynności nerek i pogorszenia stanu chorego, dlatego konieczne jest wdrożenie odpowiedniego postępowania już w momencie wystąpienia pierwszych objawów. Najistotniejszym elementem jest szczegółowe poinformowanie chorego o zasadach postępowania w przypadku wystąpienia pierwszych objawów biegunki. Chory powinien wiedzieć, że lekiem z wyboru jest loperamid.

Rekomenduje się podanie loperamidu w dawce 4 mg (2 tabletki) po pierwszym luźnym wypróżnieniu, a następnie w dawce 2 mg (1 tabletka) po każdym kolejnym. Nie rekomenduje się podawania w ciągu doby więcej niż 16–20 mg leku [6]. Jednocześnie konieczne jest przyjmowanie większej objętości płynów (minimum 8–10 szklanek wody) i zwrócenie uwagi na dietę (wg wskázówek wspomnianych wcześniej). Jeżeli liczba luźnych wypróżnień w ciągu doby nie przekracza 6,

a biegunka nie wpływa istotnie na aktywność chorego, można kontynuować leczenie afatynibem. Zastosowanie loperamidu powinno pozwolić na zmniejszenie stopnia nasilenia biegunki w ciągu 48 godzin. Jeżeli biegunka utrzymuje się dłużej, należy ocenić stan chorego i ewentualne zaburzenia elektrolitowe. Jeżeli biegunka nasili się (7 i więcej wypróżnień na dobę) lub dołączą się inne niepokojące objawy, takie jak bóle brzucha, wzrost ciepłoty ciała, patologiczne domieszki w wypróżnieniach, pogorszenie stanu chorego, konieczna jest hospitalizacja, pogłębienie diagnostyki i wstrzymanie leczenia afatynibem [6]. Należy wykluczyć infekcyjną etiologię biegunki, ocenić zaburzenia elektrolitowe, włączyć nawodnienie dożylne i konieczne leczenie objawowe. U chorych z neutropenią można rozważyć zastosowanie profilaktycznej, empirycznej antybiotykoterapii [6]. Leczenie afatynibem może być wznowione w przypadku uzyskania poprawy stanu chorego i redukcji stopnia nasilenia biegunki do 1. według CTCAE. Rekomenduje się redukcję dawki afatynibu do dawki 30 mg [6]. Utrzymywanie się biegunki w stopniu 2. i wyższych przez okres przekraczający 14 dni pomimo stosowania optymalnego leczenia objawowego stanowi wskazanie do trwałego zakończenia leczenia afatynibem. Na rycinach 1–3 podsumowano przedstawione powyżej zalecenia.

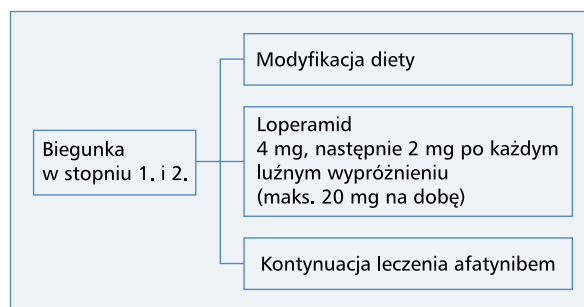
Należy ponownie podkreślić, że chory, który rozpoczyna leczenie afatynibem, powinien być szczegółowo poinformowany o zasadach przyjmowania loperamidu. Powinien mieć lek przeciwbiegunkowy w domu już w momencie przyjęcia pierwszej dawki TKI. Innymi lekami, które znajdują zastosowanie w przypadku biegunki, są difenoksyilat z atropiną (preparat złożony, dostępny na receptę) — nie należy przekraczać dawki dobowej 20 mg (8 tabletek), oraz kodeina (w dawce 30 mg co 4 godziny) [8].

W większości przypadków odpowiednio prowadzone leczenie biegunki pozwala na redukcję stopnia nasilenia dolegliwości i kontynuację terapii afatynibem w dotychczasowej dawce. U niektórych chorych konieczna jest redukcja dawki, w wyjątkowych przypadkach — trwałe zakończenie leczenia (ok. 1,5% chorych) [1, 5].

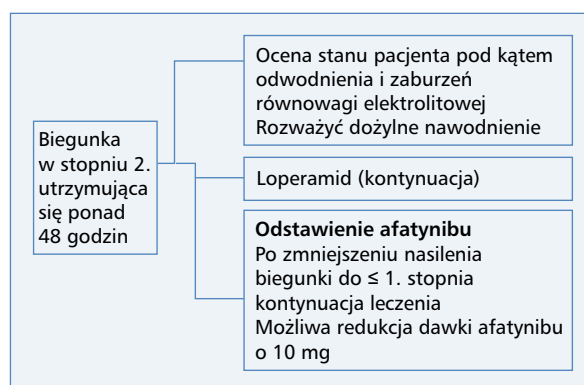
Wpływ redukcji dawki afatynibu na skuteczność leczenia

Jak wspomniano wcześniej, u części chorych po wystąpieniu działania niepożądanego w postaci biegunki konieczne jest zmniejszenie dawki afatynibu. Uzasadnionym jest pytanie o skuteczność leczenia prowadzonego po takiej zmianie.

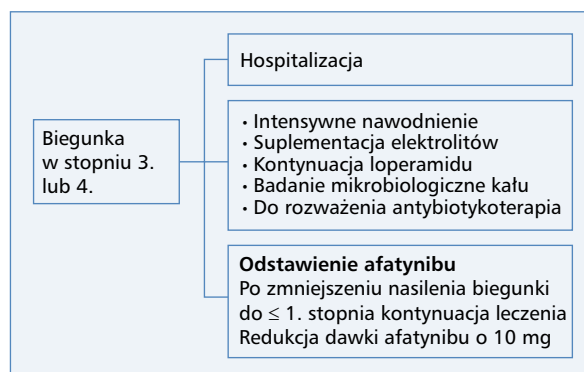
Przedstawiono retrospektywną analizę chorych otrzymujących afatynib w ramach dwóch kontrolowanych badań klinicznych [1, 2, 9]. Oceniano częstotliwość



Rycina 1. Postępowanie w przypadku biegunki w 1. i 2. stopniu nasilenia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [6]



Rycina 2. Postępowanie w przypadku przedłużającej się biegunki w 2. stopniu nasilenia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [6]



Rycina 3. Postępowanie w przypadku biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [6]

występowania i nasilenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem afatynibu zarówno przed, jak i po zmniejszeniu dawki leku po wystąpieniu istotnej klinicznie toksyczności (najczęściej biegunka, zmiany skórne i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej). Jed-

Tabela 3. Częstość występowania innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem afatynibu [1, 2]

Działanie niepożądane	Ogółem (%) LUX-Lung 3/6	W stopniu 3. (%) LUX-Lung 3/6	W stopniu 4. (%) LUX-Lung 3/6
Zmniejszone łaknienie	20,5/10,0	3,1/1,3	0
Wymioty	17,0/9,6	3,1/0,8	0
Zmęczenie	17,5/10,0	1,3/0,4	0
Nudności	17,9/7,5	0,9/0,0	0
Wzrost aktywności ALT	7,4/20,1	0,0/1,7	0
Wzrost aktywności AST	5,2/15,1	0,0/0,4	0
Neutropenia	0,9/2,1	0,4/0,4	0
Niedokrwistość	3,1/5,4	0,4/0,4	0
Leukopenia	1,7/3,3	0,0/0,4	0

ALT (alanine aminotferase) — transferaza alaninowa; AST (aspartate aminotferase) — transferaza asparaginowa

nocześnie analizowano parametry farmakokinetyczne i parametry przeżycia (PFS). Łącznie zmniejszenie dawki afatynibu konieczne było we wspomnianych badaniach odpowiednio u 53% i 28% chorych, częściej u osób z wysokim stężeniem afatynibu w osoczu [1, 2, 9]. Ponadto redukcja dawki leku częściej dotyczyła kobiet, osób powyżej 65. roku życia oraz chorych z niższą masą ciała. Analiza PFS wskazała na brak różnic w grupie chorych, u których zmniejszono dawkę afatynibu wobec grupy, u której redukcja dawki leku nie była konieczna [11,3 wobec 11 miesięcy; współczynnik hazardu (HR, hazard ratio) 1,25; 95-procentowy przedział ufności (CI, confidence interval) 0,91–1,72); $p = 0,175$]. Jednocześnie po zmniejszeniu dawki afatynibu obserwowano istotną poprawę tolerancji leczenia — przykładowo w odniesieniu do biegunki odsetek chorych, u których wystąpiły dolegliwości przed redukcją dawki afatynibu, sięgał 99%, natomiast po zastosowaniu dawki niższej nie przekroczył 30% w badaniu LUX-Lung 6 i 50% w badaniu LUX-Lung 3. W opublikowanych wynikach badań LUX-Lung 3 i 6 oraz w cytowanej łącznej retrospektywnej analizie profilu bezpieczeństwa leczenia nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących odsetka chorych, u których wystąpienie istotnej klinicznie biegunki było powodem zredukowania dawki afatynibu. W podsumowaniu autorzy publikacji podkreślają, że różnice w tolerancji leczenia mogą być związane z ekspozycją na lek. Znaczenie mają, jak wspomniano wcześniej, płeć, wiek i masa ciała, ponadto działania niepożądane występowały częściej u chorych leczonych w ośrodkach japońskich. Nie zaleca się jednak zmniejszania dawki afatynibu przy rozpoczęciu leczenia na podstawie wymienionych czynników klinicznych. Wszystkich chorych, w szczególności osoby o zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, należy uważnie monitorować.

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu

Biegunka oraz omówione w osobnym opracowaniu niniejszego suplementu zmiany zlokalizowane w obrębie skóry i błon śluzowych stanowią najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu. W tabeli 3 przedstawiono inne możliwe powikłania prowadzonej terapii — dane pochodzą z dwóch badań z losowym doborem chorych, które stały się podstawą do rejestracji leku w leczeniu chorych z rozpoznaniem NDRP [1, 2]. Należy zwrócić uwagę, że u większości badanych wymienione działania niepożądane występowały w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Ogółem zakończenie leczenia afatynibem z powodu wystąpienia działań niepożądanych było konieczne u 6–8% chorych [1, 2]. Na szczególną uwagę, ze względu na odmienne postępowanie i zastrzeżenia związane z kwalifikacją chorych do leczenia afatynibem, zasługują powikłania wątrobowe i śródmiąższowa choroba płuc.

Hepatotoksyczność

Analizy dużych grup chorych leczonych erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem wskazują na istotne statystycznie różnice w częstości występowania toksyczności wątrobowej, która zazwyczaj przebiega bezobjawowo i najczęściej wyraża się wzrostem aktywności transaminaz w surowicy (w tab. 4 przedstawiono stopnie nasilenia toksyczności wg CTCAE).

Najczęściej powikłanie to obserwuje się po stosowaniu gefitynibu (ok. 60% chorych), rzadziej natomiast u chorych leczonych erlotynibem (ok. 17%) i afatynibem (ok. 20%) [10]. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych w co najmniej 3. stopniu nasilenia również najczęściej dotyczy chorych otrzymujących gefitynib, istotnie rzadziej natomiast przyjmujących erlotynib lub afatynib (odpowiednio 18% vs. 5,4% vs. 1,7%) [11]. Hepatotoksyczność

Tabela 4. Stopnie nasilenia hepatotoksyczności wg kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*

	Stopień nasilenia			
	1.	2.	3.	4.
ALT	> ULN – 3 × ULN	> 3–5 × ULN	> 5–20 × ULN	> 20 × ULN
AST	> ULN – 3 × ULN 10.0 × ULN > 10.0 × ULN	> 3–5 × ULN	> 5–20 × ULN	> 20 × ULN
Bilirubina	> ULN – 1,5 × ULN	> 1,5–3,0 × ULN	> 3–10 × ULN	> 10 × ULN

ALT (*alanine aminotransferase*) — transferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — transferaza asparaginowa; ULN (*upper limit of normal*) — górna granica normy

Tabela 5. Stopnie nasilenia toksyczności płucnej wg kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*

	Stopień nasilenia				
	1.	2.	3.	4.	5.
Objawy	Zmiany stwierdzone w badaniach obrazowych	Objawy kliniczne	Nasilone objawy kliniczne	Objawy zagrażające życiu	Zgon
	Bez objawów klinicznych	Ograniczenie aktywności chorego	kliniczne		
		Wskazana interwencja	Tlenoterapia		

częściej dotyczy populacji rasy azjatyckiej, co może wynikać z polimorfizmu genów kodujących białka cytochromu CYP2D6 odpowiadającego za metabolizm leków [11].

Należy z dużą ostrożnością kwalifikować do leczenia TKI chorych, u których w przeszłości rozpoznawano wirusowe zapalenie wątroby. Ponadto rekomenduje się systematyczną ocenę aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny w czasie leczenia. W przypadku udokumentowanego wzrostu aktywności enzymów powyżej 5-krotności górnej granicy normy (ULN, *upper limit of normal*) (3. stopień nasilenia toksyczności) zaleca się wstrzymanie leczenia i kontrolę parametrów laboratoryjnych po kilku dniach. Ponowne włączenie terapii jest możliwe po uzyskaniu poprawy wyników (\leq 1. stopień nasilenia toksyczności). Wskazane może być wykonanie badań obrazowych w celu wykluczenia progresji choroby zasadniczej, a także weryfikacja listy leków i suplementów, które przyjmuje chorych (niektóre z nich mogą powodować uszkodzenie wątroby) [12].

Śródmiąższowa choroba płuc

W przypadku wystąpienia nowych objawów ze strony układu oddechowego u chorego otrzymującego afatynib konieczne jest wykonanie badań obrazowych — przede wszystkim tomografii komputerowej klatki piersiowej. Pozwala to na ustalenie, czy przyczyną duszności i kaszlu jest progresja choroby nowotworowej, płyn w jamie opłucnowej, czy zatorowość płucna. U niewielkiego odsetka chorych przyczyną wymienionych objawów jest śródmiąższowa choroba płuc związana ze stosowaniem TKI. U otrzymujących afatynib powikłanie to obser-

wuje się w około 0,5% przypadków, podobną częstość notuje się wśród leczonych erlotynibem, nieco częściej (ok. 2% chorych) natomiast w przypadku stosowania gefitynibu [10].

Wśród czynników ryzyka wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc związanej z TKI wymienia się podane w wywiadzie palenie tytoniu, choroby śródmiąższowe płuc w przeszłości i płeć męską oraz gorszy stopień sprawności i stan po radioterapii na obszar klatki piersiowej [13, 14].

Nasilenie objawów związanych ze śródmiąższową chorobą może być zmienne, ciężki przebieg, ze zgonem łącznie, notuje się nawet u 50% chorych — stopnie nasilenia powikłań płucnych przedstawiono w tabeli 5 [13].

Wśród typów zapalenia związanego z leczeniem wymienia się rozlane uszkodzenie pęcherzyków (DAD, *diffuse alveolar damage*), przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc (CIP, *chronic interstitial pneumonia*), eozynofilowe zapalenie płuc (EP, *eosinophilic pneumonia*) i organizujące się zapalenie płuc (OP, *organizing pneumonia*) [15].

Potwierdzenie obecności zmian zapalnych w badaniu radiologicznym jest wskazaniem do przerwania leczenia TKI. Rekomenduje się włączenie glikokortykosteroidów i konsultację pulmonologiczną z pogłębioną diagnostyką mikrobiologiczną i bronchoskopową. Decyzja o kontynuacji leczenia TKI po uzyskaniu pełnej poprawy stanu chorego powinna być podjęta ostrożnie z uwzględnieniem oceny korzyści i ryzyka prowadzonej terapii.

Podsumowanie

Profil bezpieczeństwa afatynibu został dobrze określony na podstawie badań z losowym doбором

chorych. Znajomość zasad postępowania w odniesieniu do najczęściej występujących działań niepożądanych (powikłania skórne, biegunka) przekłada się na zwiększenie bezpieczeństwa leczenia i poprawę jakości życia chorych. Spośród powikłań innych niż skórne największe znaczenie ma biegunka. Chorem należy zwracać uwagę na konieczność przyjmowania leków przeciwbiegunkowych i modyfikację diety w momencie wystąpienia pierwszych objawów. Odpowiednie postępowanie pozwala w większości przypadków na kontynuację leczenia w zaplanowanej pierwotnie dawce leku.

Piśmiennictwo

1. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3327–3334.
2. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 213–222.
3. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 141–151.
4. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2013/20130925126644/anx_126644_pl.pdf.
5. Kim E, Halmos B, Kohut I, et al. Efficacy and safety results of the Afatinib Expanded Access Program. *Oncol Ther.* 2017; 5: 103–110.
6. Yang J, Reguart N, Barinoff J, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013; 13: 729–736.
7. Califano R, Tariq N, Compton S, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs* 2015; 75: 1335–1348.
8. Hirsh V, Blais V, Burkes R et al. Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr Oncol.* 2014; 21: 329–336.
9. Yang J, Sequist L, Zhou C, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol.* 2016; 27: 2103–2110.
10. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015; 88: 74–79.
11. Ding P, Lord S, GebSKI V, et al. Risk of treatment-related toxicities from EGFR tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of clinical trials of gefitinib, erlotinib, and afatinib in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017; 12: 633–643.
12. Wang J, Wu Y, Dong M, et al. Observation of hepatotoxicity during long-term gefitinib administration in patients with non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs.* 2016; 27: 245–250.
13. Shah RR. Tyrosine kinase inhibitor-induced interstitial lung disease: clinical features, diagnostic challenges, and therapeutic dilemmas. *Drug Saf.* 2016; 39: 1073–1091.
14. Min JH, Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small lung cancer: a review of current insight. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 68: 1099–1109.
15. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respiratory Investigations* 2013; 51: 260–277.