

Adam Płuzański, Aleksandra Piórek

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

Niepożądane działania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR — postępowanie

Side effects of tyrosine kinase inhibitors — management guidelines

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Płuzański A, Piórek A. Side effects of tyrosine kinase inhibitors — management guidelines. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 113–118.

DOI: 10.5603/OCP.2016.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Adam Płuzański
 Klinika Nowotworów Płuca
 i Klatki Piersiowej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
 e-mail: apluzanski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej należą do grupy leków ukierunkowanych molekularnie, hamujących przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego z receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR* stanowią one standard leczenia pierwszej linii. W porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny zwiększają odsetek obiektywnych odpowiedzi, poprawiają jakość życia, wydłużają czas przeżycia wolnego od progresji choroby i, w niektórych przypadkach, czas przeżycia całkowitego. Działania niepożądane towarzyszące zastosowaniu inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR obserwuje się u ponad 70% chorych, ale przeważnie mają łagodny lub średni stopień nasilenia. Dominują zmiany skórne, osłabienie, biegunki oraz zaburzenia czynności wątroby w różnym stopniu nasilenia. Obserwuje się pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc. W praktyce postępowanie zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zapobiegania i leczenia działań niepożądanych sporadycznie wymaga zaprzestania leczenia i umożliwia realizację planu leczenia.

Słowa kluczowe: inhibitory kinazy tyrozynowej, działania niepożądane, toksyczność, postępowanie

ABSTRACT

Tyrosine kinase inhibitors (TKI) are molecular targeted therapies that inhibit EGFR-related signal transduction pathway. Non-small cell lung cancer patients harbouring activating mutation benefit more from EGFR TKI in first line treatment than from standard platinum-based chemotherapy in terms of objective response rate, quality of life, progression free survival and, in some cases, overall survival. Treatment-related adverse events are observed in 70 per cent of patients but mainly in mild or moderate grade. The most common adverse events are: skin disorders, fatigue, diarrhoea, and elevated liver enzymes. Rare cases of interstitial lung disease are also observed. In clinical practice the treatment plan is achieved and drug discontinuation is rarely needed provided that the guidelines of prevention and management of the toxicities are followed.

Key words: tyrosine kinase inhibitors, adverse events, toxicity, management

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450–1646

Wstęp

Kinazy tyrozynowe (TK, *tyrosine kinase*) są enzymami zlokalizowanymi zarówno w cytoplazmie komórki (kinazy pozareceptorowe), jak i w wewnątrzkomórkowej domenie receptora (kinazy receptorowe). Katalizują przyłączenie grupy fosforanowej z adenozy-5'-trójfosforanu (ATP) do białka docelowego, co skutkuje dalszą aktywacją przekazywania sygnału do cytoplazmy komórki. W patogenie niektórych nowotworów

stwierdzono deregulację aktywności TK, która jest między innymi następstwem mutacji genu receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Drobnocząsteczkowe inhibitory czynności wewnątrzkomórkowej kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) należą do grupy leków ukierunkowanych molekularnie, hamujących przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego z EGFR.

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR*

(najczęściej delecja w eksonie 19. lub mutacja punktowa w eksonie 21.), predysponującą do uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu TKI, leki z tej grupy stanowią standard leczenia pierwszej linii. W porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny zwiększają odsetek obiektywnych odpowiedzi, poprawiają jakość życia, wydłużają czas przeżycia wolnego od progresji choroby i, w niektórych przypadkach, czas przeżycia całkowitego. Wśród chorych na zaawansowanego NDRP z obecnym czynnikiem predykcyjnym, którzy otrzymują TKI EGFR, obserwuje się przeżycia przekraczające 20 miesięcy [1]. Najczęściej stosowanymi lekami z tej grupy są inhibitory odwracalne — erlotynib i gefitynib — oraz hamujący nieodwracalnie oś sygnałową z receptora EGFR, HER2 i HER4 TKI drugiej generacji — afatynib.

Odmienne od klasycznej chemioterapii mechanizm działania powoduje, że leczenie z udziałem TKI EGFR charakteryzuje się innym profilem toksyczności. Działania niepożądane leczenia o różnym stopniu nasilenia obserwuje się u ponad 70% chorych [2–4]. Objawy typowe dla chemioterapii (np. nudności, wymioty, mielosupresja) występują znamienne rzadziej. Najczęściej obserwowane są zmiany skórne, osłabienie, biegunki oraz zaburzenia czynności wątroby. Większość działań niepożądanych występuje w łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia i jest odwracalna. Do rzadkich działań niepożądanych leczenia TKI, ale mogących mieć poważne konsekwencje kliniczne, należy zaliczyć przypadki śródmiąższowej choroby płuc.

Toksyczność skórna

Patogenenza

W warunkach fizjologicznych receptory EGFR są zlokalizowane w warstwie podstawnej skóry właściwej, w komórkach nabłonka mieszków włosowych, w gru-

zołach potowych oraz łojowych, w nabłonku rogowki i na powiece. Odpowiadają za prawidłowy wzrost i różnicowanie keratynocytów. Zablockowanie ich funkcji w wyniku zahamowania przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego prowadzi do zatrzymania wzrostu, migracji i proliferacji oraz kieruje komórkę na szlak apoptozy. Dochodzi do zaburzenia różnicowania i dojrzewania komórek skóry, pobudzenia produkcji chemokin prozapalnych, a w konsekwencji dochodzi do zmian struktury skóry, ścieńczenia grubości i uszkodzenia naskórka [5]. Wpływ TKI EGFR na wydzielanie chemokin prozapalnych powoduje migrację komórek zapalnych i naciekanie okolic mieszków włosowych. Do najczęściej obserwowanych powikłań skórnych występujących w przebiegu leczenia TKI EGFR należą: wysypka trądzikopodobna, suchość i nadmierne rogowacenie skóry, przebarwienia, zapalenie okołomieszkowe, zmiany w strukturze rzęs, włosów i paznokci. Na późniejszym etapie, przy braku odpowiedniego postępowania miejscowego, zmiany skórne mogą ulegać nadkażeniom bakteryjnym i konieczne jest stosowanie antybiotyków.

Częstość występowania

Najczęstszą lokalizacją skórnych działań niepożądanych leczenia TKI EGFR jest okolica tułowia i głowy. Według danych pochodzących z badań klinicznych u ponad 70% chorych leczonych TKI EGFR obserwuje się skórne działania niepożądane [6]. Powikłania skórne pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tygodni stosowania TKI EGFR i mogą się samoistnie cofać lub ulegać nasileniu podczas leczenia [7]. Nasilenie zmian skórnych w stopniu 3. i wyższym ocenianym według skali oceny toksyczności *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) w wersji 4. stwierdza się u 2–16% chorych i jest porównywalne u chorych leczonych odwracalnymi oraz nieodwracalnymi TKI (tab. 1).

Tabela 1. Stopień nasilenia skórnych działań niepożądanych według skali oceny toksyczności CTCAE [8]

Stopień	Objawy
1.	Grudki i krosty zajmujące poniżej 10% powierzchni ze świądem lub bez i/lub z przeczulicą
2.	Grudki i krosty zajmujące 10–30% powierzchni ze świądem lub bez i/lub z przeczulicą Ograniczony wpływ na codzienne czynności życiowe
3.	Grudki i krosty zajmujące powyżej 30% powierzchni ze świądem lub bez i/lub z przeczulicą Ograniczenie codziennych czynności życiowych Infekcja — wskazania do leczenia antybiotykami stosowanymi doustnie
4.	Grudki i krosty niezależnie od wielkości zajętej powierzchni ze świądem lub bez i/lub z przeczulicą Infekcja z koniecznością stosowania antybiotyków dożylnie Zagrożenie życia
5.	Zgon

CTCAE — *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*

Tabela 2. Postępowanie w przypadku toksyczności skórnej

Stopień nasilenia według skali CTCAE	Postępowanie
1.	Bez interwencji lub miejscowo hydrokortyzon i/lub klindamycyna; kontynuacja leczenia TKI
2.	Miejscowo hydrokortyzon + antybiotyk z grupy tetracyklin doustnie; kontynuacja leczenia TKI
3. lub 4.	Postępowanie miejscowe + antybiotyk z grupy tetracyklin doustnie + metylprednizolon doustnie; wstrzymanie leczenia TKI do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 1.

CTCAE — *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; TKI (*tyrosine kinase inhibitors*) — inhibitory kinaz tyrozynowych

Postępowanie

Postępowanie zależy od stopnia nasilenia skórnych działań niepożądanych (tab. 2). Skala oceny nasilenia toksyczności CTCAE nie uwzględnia jednak czasu trwania objawów. Długotrwała toksyczność skórna — nawet o niewielkim nasileniu — może mieć wpływ na subiektywne odczucia i jakość życia chorego [8]. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia uciążliwych dolegliwości związanych z powikłaniami skórnymi leczenia TKI EGFR należy przekazać choremu zalecenia dotyczące odpowiedniej pielęgnacji skóry. W trakcie leczenia przeciwwskazana jest nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne. Zaleca się pielęgnację płytki paznokciowej oraz stosowanie maści i kremów natłuszczających skórę bez alkoholu oraz substancji wysuszających.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych w 1. stopniu według skali CTCAE zaleca się dalszą obserwację lub zastosowanie na miejscowo zmienioną skórę maści zawierającej hydrokortyzon albo żelu bądź maści zawierających klindamycynę. W przypadku wysypki o umiarkowanym nasileniu (2. stopień wg CTCAE) do postępowania miejscowego opisanego powyżej należy dodatkowo zastosować doustnie antybiotyk z grupy tetracyklin (doksycyklina lub minocyklina) w dawce 100 mg co 12 godzin. Jednocześnie w trakcie leczenia powikłań skórnych w stopniu 1. i 2. można kontynuować terapię TKI EGFR w niezmienionej dawce.

Po okresie około 2 tygodni wskazana jest ponowna ocena stanu skóry. Przy braku zadowalających efektów postępowania lub w wypadku dalszego nasilenia działań niepożądanych zaleca się zastosowanie algorytmu leczenia powikłań wyższego stopnia. Zmiany skórne o znacznym nasileniu w stopniu 3. lub 4. wymagają czasowego wstrzymania leczenia TKI EGFR. Niezależnie od postępowania miejscowego zaleca się zastosowanie doksycykliny i dołączenie metylprednizolonu stosowanego doustnie. Ponowną ocenę wyniku postępowania można przeprowadzić po mniej więcej 2 tygodniach. Po zmniejszeniu objawów do stopnia 1. można kontynuować leczenie TKI EGFR. W przypadku wystąpienia — mimo prawidłowego postępowania — kolejnego epizodu

toksyczności w stopniu 3. można rozważyć kontynuację leczenia TKI w zredukowanej dawce. Ze względu na długi okres półtrwania leków z grupy TKI EGFR leczenie działań niepożądanych należy kontynuować do czasu zmniejszenia dolegliwości do poziomu akceptowalnego przez chorego lub ich całkowitego ustąpienia.

Obecnie nie zaleca się profilaktycznego zastosowania antybiotyków. Na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych z losowym doбором i ich metaanalizy stwierdzono, że profilaktyczna antybiotykoterapia nie wpływa na zmniejszenie częstości występowania powikłań skórnych. Podawanie antybiotyku z grupy tetracyklin zmniejsza natomiast względne ryzyko i wydłuża czas do wystąpienia powikłań w stopniu 3. i 4. [9].

Biegunka

Patogeneza

Drugim co do częstości występowania działaniem niepożądanym obserwowanym w trakcie leczenia TKI EGFR jest biegunka. Prawdopodobną przyczyną biegunki towarzyszącej stosowaniu TKI EGFR może być sekrecja chlorków do światła jelita lub uszkodzenie krypt nabłonka. Może to prowadzić do utraty elektrolitów, zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, odwodnienia, a w skrajnych przypadkach — do niewydolności nerek. W przebiegu leczenia ukierunkowanego molekularnie biegunka występuje najczęściej w ciągu pierwszych 2 tygodni od rozpoczęcia terapii.

Częstość występowania

Podczas leczenia TKI EGFR biegunka występuje u 20–90% (niekiedy ponad 90%) chorych, z których większość zgłasza 1. lub 2. stopień nasilenia według skali CTCAE (tab. 3) [6]. Niezależnie od obserwowanych u 15% chorych biegunek w stopniu 3. i 4. długi czas utrzymywania się działania niepożądanego o mniejszym stopniu nasilenia może także prowadzić do zaburzeń wodno-elektrolitowych lub niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie chorego i jego jakość życia. W opubli-

Tabela 3. Stopień nasilenia biegunki według skali oceny toksyczności CTCAE [8]

Stopień	Objawy
1.	Do 4 stolców na dobę
2.	4–6 stolców na dobę
3.	Powyżej 7 stolców na dobę Nietrzymanie stolca Wskazana hospitalizacja Ograniczenie codziennych czynności życiowych
4.	Stan zagrożenia życia Natychmiastowa interwencja
5.	Zgon

CTCAE — *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*

kowanych wynikach badań III fazy bezpośrednio porównujących różne TKI EGFR stwierdzono większą częstość występowania biegunki w każdym stopniu nasilenia (u ok. 70%) i w stopniu co najmniej 3. (u ok. 10%) wśród chorych leczonych nieodwracalnymi TKI EGFR drugiej generacji (dakomytynib, afatynib) w porównaniu z grupą otrzymującą odwracalne TKI EGFR (erlotynib, gefitynib), w której stwierdzono biegunkę w każdym stopniu nasilenia u 33–47% chorych, a w stopniu co najmniej 3. — u około 2% [10, 11]. Zastosowanie odpowiedniego postępowania zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki o znacznym nasileniu. W grupie leczonych nieodwracalnymi TKI EGFR biegunka była przyczyną przerwania leczenia u około 3% chorych [12].

Postępowanie

Leczenie biegunki należy podjąć po wykluczeniu innych przyczyn niezwiązanych z leczeniem TKI EGFR (przebyta radioterapia obszaru jamy brzusznej, przyjmowanie leków przeciwczerwieni, działania niepożądane antybiotyków, nadmierne spożycie produktów zawierających błonnik oraz choroby współwystępujące). Rekomenduje się wykonanie badań laboratoryjnych z oceną czynności nerek, stężeń elektrolitów, morfologii krwi oraz badanie kału w kierunku obecności toksyny *Clostridium difficile* lub innych patogenów bakteryjnych.

W każdym przypadku wystąpienia biegunki chorem należy zalecić zwiększoną podaż płynów i zmianę nawyków żywieniowych mogących zaostrzać objawy; ograniczenie potraw smażonych, zawierających tłuszcze, błonnik czy ostre przyprawy. Zaleca się przyjmowanie pięciu, sześciu mniejszych posiłków dziennie zamiast dwóch lub trzech większych. Wskazane jest, aby po każdym luźnym wypróżnieniu starać się uzupełnić utratę płynu poprzez wypicie około 1 szklanki wody do około 8–10 szklanek płynów dziennie.

Tabela 4. Postępowanie w przypadku biegunki

Stopień nasilenia według skali CTCAE	Postępowanie
1. lub 2.	Odpowiednie zalecenia dietetyczne; loperamid — początkowo 4 mg doustnie, następnie 2 mg co 2–4 godziny do około 12 godzin po ustąpieniu objawów; kontynuacja leczenia TKI
3. lub 4.	Jak w stopniu 2.; wskazana hospitalizacja i nawodnienie doustne; wstrzymanie leczenia TKI do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 1.

CTCAE — *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; TKI (tyrosine kinase inhibitors) — inhibitory kinaz tyrozynowych

W 1. i 2. stopniu nasilenia według skali CTCAE poza zaleceniami dietetycznymi w dniu wystąpienia biegunki rekomenduje się rozpoczęcie podawania loperamidu w początkowej dawce 4 mg, następnie po 2 mg co 4 godziny lub co 2 godziny w przypadku biegunki utrzymującej się ponad 1 dobę (tab. 4). Leczenie loperamidem należy kontynuować do około 12 godzin po ustąpieniu objawów. Istotne jest, aby prowadząc terapię TKI EGFR w warunkach ambulatoryjnych poinformować chorego o sposobie przyjmowania loperamidu i zaleceniach dietetycznych w przypadku wystąpienia biegunki. Jeśli pomimo prawidłowo prowadzonego postępowania objawy nie ustępują lub ulegają nasileniu, należy postępować zgodnie z algorytmem dla wyższego stopnia nasilenia działania niepożądanego.

U chorych z objawami biegunki w stopniu 3. lub 4. w celu uniknięcia odwodnienia wskazane są hospitalizacja i uzupełnienie płynów na drodze pozajelitowej. Poza opisanym postępowaniem objawowym i przyjmowaniem loperamidu zaleca się czasowe wstrzymanie podawania TKI EGFR do czasu zmniejszenia dolegliwości do stopnia 1. lub ich całkowitego ustąpienia, a następnie kontynuację leczenia TKI EGFR w tej samej lub zredukowanej dawce. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność oktreotydu w ciężkiej biegunce towarzyszącej leczeniu TKI EGFR. W przypadku ponownego wystąpienia biegunki o ciężkim nasileniu kontynuacja leczenia może wymagać dalszej redukcji dawki lub przerwania terapii TKI EGFR.

Hepatotoksyczność

Patogeneza

Mniej częstym działaniem niepożądanym TKI EGFR jest odwracalne upośledzenie czynności wątroby.

Tabela 5. Stopień nasilenia hepatotoksyczności według skali oceny toksyczności CTCAE [8]

Parametr	Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.
ALAT ↑	> GGN — 3,0 × GGN	> 3,0–5,0 × GGN	> 5,0–20,0 × GGN	> 20,0 × GGN
ASPAT ↑	> GGN — 3,0 × GGN	> 3,0–5,0 × GGN	> 5,0–20,0 × GGN	> 20,0 × GGN
Bilirubina ↑	> GGN — 1,5 × GGN	> 1,5–3,0 × GGN	> 3,0–10,0 × GGN	> 10,0 × GGN

CTCAE — *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; ALAT — aminotransferaza alaninowa; ASPAT — aminotransferaza asparaginowa; GGN — górna granica normy

Hepatotoksyczność towarzysząca leczeniu manifestuje się najczęściej nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (niewielkie i umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz stężenia bilirubiny), które mają przeważnie charakter przemijający i nie wymagają zaprzestania leczenia. Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące występowania ciężkiej niewydolności wątroby. Wśród czynników sprzyjających rozwojowi hepatotoksyczności wymienia się długi czas leczenia, istniejącą wcześniej chorobę wątroby oraz równoczesne przyjmowanie innych leków mogących wpływać na uszkodzenie komórki wątrobowej [13].

Częstość występowania

Częstość występowania toksyczności wątrobowej w trakcie leczenia TKI EGFR prawdopodobnie zależy od stanu mutacji *EGFR* oraz rasy. Hepatotoksyczność, we wszystkich stopniach nasilenia, związana ze stosowaniem TKI EGFR w niedobrej molekularnie populacji występuje u mniej niż 10% chorych [13]. W kilku badaniach III fazy, podwyższoną aktywność aminotransferaz stwierdzano u 20–30% chorych o nieznanym stanie genu *EGFR*, podczas gdy u chorych ze zidentyfikowaną mutacją częstość występowania nieprawidłowych wartości aminotransferaz oceniano na około 50% leczonych gefitynibem i około 30% otrzymujących erlotynib. Toksyczność w 3. i wyższym stopniu nasilenia według skali CTCAE (tab. 5) obserwowano po zastosowaniu gefitynibu (u 18% chorych) i erlotynibu (u 5,4% chorych). Powikłanie występuje częściej u osób pochodzenia azjatyckiego [13, 14]. Badania dotyczące istotnych różnic między występowaniem toksyczności wątrobowej dla poszczególnych leków są niejednoznaczne, a różnice wynikają prawdopodobnie ze zmiennej aktywności enzymatycznej wątroby w danej populacji [15].

Należy mieć na uwadze możliwość niekorzystnych interakcji lekowych — zastosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może prowadzić do nasilenia toksyczności TKI EGFR.

Postępowanie

Zaburzenia czynności wątroby występujące przed leczeniem TKI EGFR zwiększają ryzyko hepatotok-

syczności. Nie należy rozpoczynać leczenia u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a w trakcie leczenia wskazane jest okresowe przeprowadzanie badań kontrolujących czynność wątroby (ocena aminotransferaz i bilirubiny). Większość przypadków zaburzeń czynności wątroby jest bezobjawowa i nie wpływa istotnie na funkcjonowanie chorego. W sytuacji stwierdzenia podwyższenia aminotransferaz do stopnia 3. w skali CTCAE — po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń wątroby — skutecznym sposobem postępowania jest czasowa przerwa w leczeniu i ponowne rozpoczęcie leczenia w przypadku zmniejszenia objawów do stopnia 1. lub ich całkowitego ustąpienia. W przypadkach nawracających zaburzeń w stopniu co najmniej 3. wskazana jest modyfikacja dawkowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Choroby śródmiąższowe płuc

Patogeneza

Choroby śródmiąższowe płuc (ILD, *interstitial lung diseases*) stanowią heterogenną grupę chorób charakteryzujących się rozsianymi zaburzeniami wentylacji w obrazie radiologicznym klatki piersiowej ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i upośledzeniem wymiany gazowej. Dokładny mechanizm ILD indukowanej przez TKI EGFR nie jest znany i wiąże się prawdopodobnie ze zmniejszeniem ochronnej roli receptorów EGF zlokalizowanych w pneumocytach typu drugiego.

Częstość występowania

Na podstawie 21 badań wśród 1468 chorych leczonych TKI EGFR w latach 2006–2014 częstość występowania ILD w stopniu co najmniej 3. jest niska i wynosi około 2% [13]. Nie zaobserwowano wpływu liczby kolejnych linii leczenia na częstość występowania toksyczności. Podobnie nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania ILD między osobami pochodzenia azjatyckiego i nieazjatyckiego (2,5% wobec 0,9%; $p = 0,11$), z wyjątkiem chorych populacji Japonii w porównaniu z innymi narodowościami rasy azjatyckiej (3,8% wobec 0,3%; $p = 0,0009$). Prawdopodobnie

Tabela 6. Częstość występowania najczęstszych powikłań podczas leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) według skali oceny toksyczności CTCAE

Lek	Erlotinib		Gefitynib		Afatynib	
	Badanie, populacja (% chorych w każdym stopniu/w st. 3. i 4.)					
	EURTAC Rasa kaukaska [3]	OPTIMAL Rasa azjatycka [24]	IPASS Rasa azjatycka [2]	WJTOG3405 Rasa azjatycka [25]	LuxLung3 Rasa kaukaska i azjatycka [23]	LuxLung6 Rasa azjatycka [26]
Działanie niepożądane						
Wysypka	89/13	73/2	66/3	74/2	89/16	88/5
Biegunka	57/5	25/1	47/4	47/1	95/14	81/14
Podwyższenie ALAT/ASPAT	80/5	37/4		61/24	bd	20/2
Zmęczenie	57/6	5/0	bd	34/2	18/1	10/< 1
Zmiany okołopaznokciowe	bd	4/0	14/< 1	28/1	56/11	33/0
ILD	1/1	0	3/bd	< 1	1/bd	< 1

CTCAE — *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; ALAT — aminotransferaza alaninowa; ASPAT — aminotransferaza asparaginowa; ILD (*interstitial lung diseases*) — choroby śródmiąższowe płuc; bd — brak danych

w rozwoju ILD istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne oraz wcześniejsze uszkodzenie tkanki płucnej [16]. Do czynników ryzyka rozwoju ILD związanego z stosowaniem TKI EGFR należą: rozpoznane wcześniej włóknienie płuc, starszy wiek, gorszy stan sprawności ogólnej, płeć męska, palenie tytoniu stwierdzone w wywiadzie czy współistniejąca choroba serca [16]. Pomimo niewielkiej częstości występowania ILD stanowi główną przyczyną zgonów związanych z leczeniem TKI EGFR.

Postępowanie

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią zróżnicowaną grupę chorób mogących przyjmować postać od łagodnych zmian naciekowych po zagrażający życiu ostry zespół niewydolności oddechowej [17]. W grupie śródmiąższowych zapaleń płuca wyróżnia się kilka typów histologicznych:

- rozlane uszkodzenie pęcherzyków;
- przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc;
- organizujące się zapalenie płuc;
- eozynofilowe zapalenie;
- ziarniniakową chorobę płuc [18].

Zapalenia śródmiąższowe klasyfikowane są w 5-stopniowej skali *Common Toxicity Criteria* (CTC). Stopień 1. charakteryzują jedynie zmiany radiologiczne. W stopniu 2. i 3. występują objawy kliniczne bez upośledzenia i z upośledzeniem samodzielnego funkcjonowania ze wskazaną tlenoterapią. Stopień 4. stanowi stan zagrożenia życia z konieczną wentylacją mechaniczną [19]. Objawy ILD nie są charakterystyczne. Do najczęstszych dolegliwości zaliczamy duszność i suchy kaszel, a w badaniu przedmiotowym stwierdza się trzeszczenia

u podstawy obu płuc. Rutynowe badanie radiologiczne klatki piersiowej u około 10% chorych nie ujawnia zmian patologicznych, co nakazuje wykonanie badania tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution computed tomography*) w przypadku podejrzenia ILD. Bronchoskopia z wykonaniem płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, *brocho-alveolar lavage*) i przezoskrzelowa biopsja płuca zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania ILD. Ich objawy często pokrywają się z objawami choroby podstawowej, dlatego rozpoznanie ILD związanych z leczeniem TKI EGFR powinno być poprzedzone wykluczeniem innych przyczyn dolegliwości [20]. Rozpoznanie ILD związanych z terapią inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR opiera się na objawach klinicznych, wynikach badań obrazowych (m.in. niecharakterystyczne obszary zagęszczeń o typie matowej szyby u podstawy płuc), wykluczeniu infekcji i progresji choroby oraz poprawie klinicznej po odstawieniu leku [21, 22]. Nasilenie duszności, kaszlu czy gorączki o niewyjaśnionej etiologii, występujące krótko po rozpoczęciu leczenia TKI, może być związane z rozwijającymi się ILD.

W przypadku podejrzenia ILD wskazane jest przerwanie leczenia do czasu zakończenia diagnostyki, a w sytuacji potwierdzenia należy zaprzestać stosowania TKI EGFR niezależnie od stopnia nasilenia ILD i rozważyć rozpoczęcie steroidoterapii. Z uwagi na niewielką częstość występowania powikłania nie przeprowadzono prospektywnych badań dotyczących leczenia ILD związanych z przyjmowaniem TKI. Zgodnie z zaleceniami wskazane jest zastosowanie metylprednizolonu w dobowej dawce 1 g dożylnie przez 3 dni, a następnie prednizolonu — 60 mg/dobę doustnie ze stopniową redukcją dawki o 10 mg tygodniowo.

Podsumowanie

Działania niepożądane leczenia TKI EGFR występują u większości chorych (tab. 6), jednak — inaczej niż w wypadku chemioterapii — sporadycznie stanowią zagrożenie życia. W większości badań z losowym dobozem u mniej niż 8% chorych istniała konieczność zaprzestania leczenia w związku z powikłaniami [2, 3, 23]. W praktyce klinicznej postępowanie zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zapobiegania i leczenia działań niepożądanych umożliwia realizację planu leczenia, a w konsekwencji — w porównaniu z chemioterapią — wpływa na poprawę jakości życia i uzyskanie wieloletnich przeżyć u chorych z obecnym czynnikiem predykcyjnym leczonych TKI EGFR.

Piśmiennictwo

- Costa C., Molina M.A., Drozdowskyj A. i wsp. The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 2001–2010.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. i wsp. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R. i wsp. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–246.
- Yang J.C., Reguart N., Barinoff J. i wsp. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2013; 13: 729–736.
- Lacouture M.E., Wu S., Robert C. i wsp. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multi-targeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008; 13: 1001–1011.
- Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr. Oncol.* 2011; 18: 126–138.
- Harandi A., Zaidi A.S., Stocker A.M., Lober D.A. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers. *J. Oncol.* 2009; 2009: 567486.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03. 2010.
- Ocvirk J., Heeger S., McCloud P., Hofheinz R.D. A review of the treatment options for skin rash induced by EGFR-targeted therapies: Evidence from randomized clinical trials and a meta-analysis. *Radiol. Oncol.* 2013; 47: 166–175.
- Soria J.C., Felip E., Cobo M. i wsp. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 897–907.
- Ramalingam S.S., Janne P.A., Mok T. i wsp. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1369–1378.
- Park K., Tan E.H., O'Byrne K. i wsp. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016.
- 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.
- Chen X., Pan Y., Zhang S. i wsp. Rechallenge with gefitinib following severe drug-induced hepatotoxicity in a patient with advanced non-small cell lung cancer: A case report and literature review. *Oncol. Lett.* 2014; 7: 878–880.
- Togashi Y., Masago K., Fujita S. i wsp. Differences in adverse events between 250 mg daily gefitinib and 150 mg daily erlotinib in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 74: 98–102.
- Shi L., Tang J., Tong L., Liu Z. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 83: 231–239.
- Camus P., Kudoh S., Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br. J. Cancer* 2004; 91 (supl. 2): S18–23.
- Kowalski D.M., Plużański A. Odległe następstwa przeciwnowotworowego leczenia. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). *Onkologia kliniczna. Tom I. Via Medica, Gdańsk* 2014; 351–352.
- Zołnieriek J. Uzupelnienia. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). *Onkologia kliniczna. Tom 1. Via Medica, Gdańsk* 2014; 447.
- Cleverley J.R., Screaton N.J., Hiorns M.P. i wsp. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin. Radiol.* 2002; 57: 292–299.
- Kudoh S., Kato H., Nishiwaki Y. i wsp. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1348–1357.
- Kuo L.C., Lin P.C., Wang K.F. i wsp. Successful treatment of gefitinib-induced acute interstitial pneumonitis with high-dose corticosteroid: a case report and literature review. *Med. Oncol.* 2011; 28: 79–82.
- Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. i wsp. 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.
- Zhou C., Wu Y.L., Chen G. i wsp. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735–742.
- Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. i wsp. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121–128.
- Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. i wsp. 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.