

# АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ

## НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такие как гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб, являются стандартом терапии первой линии местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с частыми мутациями гена EGFR. Эти препараты более эффективны с точки зрения частоты ответа (ЧО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), менее токсичны и лучше переносятся, чем стандартная двухкомпонентная химиотерапия на основе препаратов платины. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) являются желудочно-кишечные (ЖК) (диарея и стоматит/мукозит) и дерматологические (сыпь, сухость кожи и паронихия). Они, как правило, легкой степени тяжести, однако в некоторых случаях проявления могут быть средней и более степени тяжести и оказывают отрицательное влияние на качество жизни (КЖ) пациента и могут потребовать коррекции дозы или прекращения лечения. Управление НЯ, включая профилактические меры, поддерживающую терапию, временную отмену и снижение дозы препарата, имеет важное значение. Разработаны рекомендации по профилактике и лечению дерматологической токсичности (сыпь, сухость кожи и паронихия) и токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, стоматит и мукозит), связанных с терапией ИТК-EGFR. Эти рекомендации подробно описывают поддерживающую терапию, временную отмену лечения и снижение дозы препарата для ИТК-EGFR.

**Ключевые слова:** местнораспространенный и метастатический немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы EGFR, терапия, нежелательные явления.

**D.D. SAKAEVA, MD, Prof., Republican Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa**  
**ALGORITHMS FOR MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ADVERSE EVENTS ON THERAPY WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS EGFR**  
 The tyrosine kinase inhibitors (TKIs) of the epidermal receptor growth factor (EGFR) such as gefitinib, erlotinib and afatinib, are the standard first-line therapy in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with frequent mutations of the EGFR gene. These drugs are more effective from the point of view of frequency response (FR) and survival without progression (SWP), less toxic and better tolerated than the standard two-component chemotherapy based on platinum drugs. The most frequent adverse events (AE) are gastrointestinal (GI) (diarrhea and stomatitis/mucositis) and dermatological (rash, dry skin and paronychia). They are usually mild, but in some cases symptoms can be moderate and more severity and have a negative impact on quality of life (QOL) of the patient and can require dose adjustment or discontinuation of treatment. Management of AEs, including preventive measures, supportive therapy, temporary cancellation and a reduction in the dose of the drug is important. Recommendations for the prevention and treatment of dermatological toxicity (rash, dry skin and paronychia) and toxicity for the gastrointestinal tract (diarrhoea, stomatitis and mucositis) related to therapy TKI-EGFR are developed. These guidelines describe in detail supportive therapy, the temporary discontinuation of the treatment and reducing the dose of the drug for KTI-EGFR.

**Keywords:** locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors of EGFR, therapy, adverse events.

Семейство рецепторов ErbB является одной из наиболее широко изученных систем передачи сигналов [1]. Семейство ErbB включает четыре мембранно-связанных структурно родственных рецептора тирозинкиназы: рецептор EGF (EGFR; также известен как ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4 [2]. Путь ErbB является одной из наиболее широко изученных систем передачи сигналов, вовлеченных в функционирование нормальных клеток, и при некоторых типах рака [1]. Нарушение регуляции активности рецепторов семейства ErbB и нисходящих сигнальных путей связано с развитием некоторых опухолей у человека.

Механизм активации передачи сигналов ErbB зависит от лиганд-индуцированной стабильности гомо- или гетеродимеров, образованных различными тирозинкиназами

рецепторов семейства ErbB [3]. Рецепторы семейства ErbB являются клинически доказанными мишенями для новых противоопухолевых препаратов [4–7].

Ингибиторы EGFR показаны для лечения колоректального рака (панитумумаб, цетуксимаб), немелкоклеточного рака легкого (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб), плоскоклеточного рака головы и шеи (цетуксимаб), рака поджелудочной железы (эрлотиниб).

В отличие от цитотоксической химиотерапии, лечение ингибиторами EGFR сопровождается минимальными неспецифическими и гематологическими побочными эффектами.

Активирующие мутации гена рецептора EGFR являются наиболее значимыми предикторами ответа на ингибиторы тирозинкиназы EGFR (ИТК-EGFR) гефити-

ниб, эрлотиниб и афатиниб [8–10]. Эти мутации выявляются у 10–35% пациентов с НМРЛ, чаще у некурильщikov/незаядлых курильщиков, женщин, пациентов с аденокарциномой и пациентов восточноазиатского происхождения. Несколько рандомизированных исследований III фазы последовательно показали, что гефитиниб, эрлотиниб и позже афатиниб более эффективны с точки зрения частоты ответа (ЧО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), менее токсичны и лучше переносятся, чем стандартная двухкомпонентная химиотерапия на основе препаратов платины, у пациентов с НМРЛ и частыми мутациями гена EGFR, ранее не получавших лечение [11–20].

Гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб одобрены в качестве первой линии терапии у пациентов с НМРЛ EGFRM+ [21–23]. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), связанными с этими препаратами, являются проявления со стороны ЖКТ (диарея и стоматит/мукозит) и кожи (сыпь, сухость кожи и паронихия). Они, как правило, незначительно выражены, однако в случае прогрессирования до средней или тяжелой степени тяжести могут оказывать отрицательное влияние на качество жизни (КЖ) пациента и потребовать модификации дозы или прекращения лечения. Принимая во внимание длительность лечения как минимум 10 месяцев, надлежащее управление НЯ, включая профилактические меры, поддерживающую терапию, временную отмену и снижение дозы препарата, имеет важное значение (табл. 1).

## ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

EGFR участвует во многих физиологических процессах кожи, включая стимуляцию роста эпидермиса, ингибирование дифференцировки и ускорение заживления ран [24, 25].

Механизм развития дерматологических НЯ, связанных с ИТК-EGFR, до конца не изучен, однако предполагается участие базальных кератиноцитов и нарушение нормальной передачи EGFR-опосредованных сигналов в эпидермисе [26, 27]. Ингибирование EGFR-опосредованных сигнальных путей оказывает влияние на кератиноциты несколькими способами (например, вызывает задержку роста и апоптоза, уменьшает миграцию клеток, увеличивает прикрепление (адгезию) и дифференциацию клеток и активирует воспаление), что приводит к различным изменениям со стороны кожи [26]. Независимый от EGFR путь, известный как активация JNK, может также обуславливать повреждение кератиноцитов, индуцированное ИТК-EGFR [28].

Ингибирование активности EGFR вызывает каскад клеточных реакций, обуславливающий развитие нежелательных явлений, включая сыпь, сухость кожи, зуд и воспаление ногтя/околоногтевых тканей [24, 25].

В настоящее время признано, что это классовый эффект всех ингибиторов EGFR. Практически во всех клинических исследованиях ингибиторов EGFR показана достоверная взаимосвязь между развитием кожной сыпи, степенью ее выраженности и эффективностью терапии.

**Таблица 1.** Частота снижения/модификации дозы и прекращения лечения у пациентов с EGFR-позитивным<sup>a</sup> НМРЛ на поздней стадии, получающих ИТК-EGFR в качестве первой линии терапии в рандомизированных клинических исследованиях III фазы

| Исследование       | Препарат  | Любое НЯ 3, или 4, или 5 степени (%) | Связанные с лечением НЯ (все степени) (%) | Снижение/модификация дозы вследствие НЯ (%) | Отмена препарата вследствие НЯ (%) | Отмена препарата вследствие НЯ, связанного с лечением (%) | НЯ со смертельным исходом (%)   |
|--------------------|-----------|--------------------------------------|---|---|------------------------------------|---|---|
| IPASS [6]          | Гефитиниб | 16,3                                 | НО  | 16,1  | 6,9                                | НО  | 3,8   |
| First-SIGNAL [7]   | Гефитиниб | 28,9                                 | НО  | НО  | НО                                 | НО  | 0,6 (1/159 смертельный исход, связанный с лечением)   |
| NEJ002 [8, 9]      | Гефитиниб | 41,2<br>(у 1 пациента НЯ 5 степени)  | НО  | НО  | НО                                 | НО  | 0,88 (1/114 интерстициальная болезнь легких)  |
| WJTOG3405 [10, 11] | Гефитиниб | 41,4                                 | НО  | НО  | НО                                 | НО  | НО  |
| OPTIMAL [12]       | Эрлотиниб | 17                                   | 87  | 6   | 1                                  | 0   | 0   |
| EURTAC [13]        | Эрлотиниб | 32                                   |   |   |                                    | 6   | 1 (смертельный исход, связанный с лечением)   |
| LUX-Lung 3 [14]    | Афатиниб  | 49                                   | НО  | 53,3  | НО                                 | 8   | 1,7 (4/229 смертельных исхода: 2 – дыхательная недостаточность, 1 – сепсис, 1 – неизвестно) |
| LUX-Lung 6 [15]    | Афатиниб  | 36                                   | 98,8                                      | 28  | НО                                 | 6   | 0,4 (1/239 внезапная смерть)  |

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, ИТК – ингибиторы тирозинкиназы, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, НО – не определено, НЯ – нежелательное явление.

<sup>a</sup> Исследования IPASS и FIRST-SIGNAL также включали пациентов с диким типом EGFR в опухоли.

При использовании моноклональных антител частота возникновения кожной сыпи выше, чем при использовании малых молекул – ингибиторов тирозинкиназ (около 60%), и достигает 90%.

Дерматологические НЯ, такие как папуло-пустулезная (угревая) сыпь, зуд, сухость/трещины кожи, алопеция, гипертрихоз и паронихия, описывались у онкологических больных, получавших ИТК-EGFR [29]. В клинических исследованиях ИТК-EGFR III фазы у 54–89% пациентов наблюдались кожные НЯ любой степени и 0–16,2% – НЯ  $\geq$  3 степени [29–41]. Критерии NCI-CTCAE являются стандартом классификации и методом оценки степени тяжести, широко используемым всем онкологическим сообществом при описании НЯ в клинических исследованиях терапии рака. Большинство клинических исследований в литературе, которые изучали эффективность ИТК-EGFR, использовали NCI-CTCAE (версия 3.0) для оценки кожных НЯ.

Частота этих нежелательных явлений была высокой, до 80% пациентов имели папуло-пустулезную (угревую) сыпь на фоне терапии ИТК-EGFR [29]. В небольшом исследовании пациентов, получавших ИТК-EGFR в течение более 6 месяцев (диапазон: 6–27 месяцев), кожные НЯ наблюдались у всех пациентов, модификация дозы ИТК-EGFR потребовалась 37,5% пациентов. Ксероз был основным НЯ у всех пациентов, который в 25% случаев был умеренным или тяжелым (2 или 3 степени) [33, 34]. Аналогичным образом у пациенток с метастатическим раком молочной железы комбинация лапатиниба и капецитабина ассоциировалась с сыпью у 13% пациентов, при этом у 50% пациентов сыпь развивалась на фоне лечения лапатинибом в комбинации с паклитакселом [35].

Частота НЯ со стороны кожи в исследованиях ИТК-EGFR III фазы (табл. 2).

**Таблица 2. Частота кожных нежелательных явлений у пациентов с EGFR-позитивным<sup>a</sup> НМРЛ на поздней стадии, получающих ИТК-EGFR в качестве первой линии терапии в рандомизированных клинических исследованиях III фазы [29–38]**

| Исследование       | Препарат  | Кожное НЯ              | Все степени (%) | Степень 1–2 (%) | Степень 3–4 (%) |
|--------------------|-----------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| IPASS [6]          | Гефитиниб | Сыпь/акне <sup>b</sup> | 66,2            | НО              | 3,1             |
| First-SIGNAL [7]   | Гефитиниб | Сыпь                   | 72,4            | НО              | 13,3            |
| NEJ002 [8, 9]      | Гефитиниб | Сыпь                   | 71,1            | 65,8            | 0,5             |
| WJTOG3405 [10, 11] | Гефитиниб | Сухость кожи           | 54              | НО              | 0               |
| OPTIMAL [12]       | Эрлотиниб | Сыпь                   | 73              | НО              | 2               |
| EURTAC [13]        | Эрлотиниб | Сыпь                   | 80              | 67              | 13              |
| LUX-Lung 3 [14]    | Афатиниб  | Сыпь/акне <sup>b</sup> | 89,1            | 72,9            | 16,2            |
| LUX-Lung 6 [15]    | Афатиниб  | Сыпь/акне <sup>b</sup> | 80,8            | 66,1            | 14,6            |

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, ИТК – ингибиторы тирозинкиназы, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, НО – не определено, НЯ – нежелательное явление.

<sup>a</sup> Исследования IPASS и First-SIGNAL также включали пациентов с опухолью, несущими дикий тип EGFR.

<sup>b</sup> Акне – угревая сыпь, т. е. папуло-пустулезная, розацеаподобная сыпь или пятнисто-папулезная сыпь.

### Профилактика

С целью снижения риска кожных НЯ необходимо рекомендовать пациентам тщательно увлажнять кожу и защищать ее от чрезмерного солнечного воздействия. Пациенты должны использовать смягчающие средства несколько раз в день. Важным является количество смягчающего средства, наносимого на определенные участки кожи (табл. 3). Мази обычно более эффективны для сухой, раздраженной кожи с сыпью, поскольку они оказывают увлажняющее действие, улучшая липидный барьер кожи. Напротив, кремы на водной основе могут дополнительно подсушивать кожу, а очень жирные смягчающие средства могут повышать риск фолликулита.

**Таблица 3. Рекомендации по количеству смягчающего средства, которое требуется пациентам, получающим ИТК-EGFR, в течение 2 недель**

| Участок тела                     | Кремы и мази |
|----------------------------------|--------------|
| Лицо и шея                       | 15–30 г      |
| Обе руки                         | 15–30 г      |
| Кожа волосистой части головы     | 15–30 г      |
| Паховая область и половые органы | 15–30 г      |
| Обе руки                         | 30–60 г      |
| Обе ноги                         | 100 г        |
| Туловище                         | 100 г        |

Эти количества, как правило, подходят для взрослых при условии нанесения 1 раз в день в течение 2 недель  
EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, ИТК – ингибиторы тирозинкиназы.

Несмотря на ограниченные данные по фотосенсибилизирующему действию ИТК-EGFR, пациентам рекомендуется прикрывать незащищенные участки кожи и использовать солнцезащитные средства SPF 30 UVA/UVB, не образующие непроницаемую пленку, особенно при сильном солнечном воздействии [42–44]. В качестве средств личной гигиены, рекомендуется использовать водные смягчающие средства и заменители мыла – они в меньшей степени подсушивают кожу, чем обычное мыло; рекомендуется использовать шампуни, снижающие риск фолликулита головы, например, кетоконазол, бетадин.

### Лечение дерматологических НЯ

В зависимости от типа и тяжести НЯ могут использоваться различные методы лечения. При папулезно-пустулезной (угревой) сыпи могут использоваться местные и пероральные стероиды или антибиотики (табл. 4). При прогрессировании сыпи до 2 степени лечение ИТК-EGFR может быть продолжено в прежней дозе, поскольку в большинстве случаев сыпь регрессирует в течение 2 недель [39–41, 42, 45]. Снижение дозы или временная отмена ИТК-EGFR может быть оправданна в случае длительно персистирующей сыпи 2 степени или непереносимости лечения [39–41]. В случае хронической сыпи 2 степени требуется консультация дерматолога, поскольку сыпь может оказывать отрицательное влияние на качество жизни (КЖ) пациента.

В случае сыпи 3 степени следует временно прекратить лечение ИТК-EGFR. Для получения соответствующих

рекомендаций лечащим врачам необходимо обратиться к действующей инструкции для каждого ИТК-EGFR [39–43, 45]. Лечение ИТК-EGFR может быть возобновлено только в случае регрессирования сыпи до  $\leq 2$  степени [39–41]. Рекомендуется снижение дозы для эрлотиниба и афатиниба, но не для гефитиниба [39–41]. Нередко в клинической практике возобновляют лечение гефитинибом через день, но эта рекомендация отсутствует в инструкции к препарату. Лечение сыпи должно проводиться в соответствии с рекомендациями для сыпи 2 степени – пероральными антибиотиками и местными кортикостероидами. Пациенты направляются на консультацию к дерматологу, который специализируется на кожных НЯ, связанных с лечением. Любые инфекции, связанные с сыпью, должны быть выявлены и надлежащим образом пролечены, в соответствии с рекомендациями в местных руководствах.

Пациенты с невыносимой кожной реакцией 2 степени по NCI-CTCAE или 3 степени и выше должны быть направлены на консультацию к дерматологу, имеющему опыт лечения пациентов, получающих ингибиторы EGFR, для выбора соответствующего метода лечения.

Зуд кожи – один из наиболее мучительных симптомов, оказывающий влияние на КЖ пациентов. При зуде могут быть эффективны местные, пероральные или системные препараты (стероиды, антигистаминные препараты или агонисты ГАМК) (табл. 5).

При ксерозе рекомендуются местные стероиды, аммония лактат и увлажняющие кремы (табл. 6).

Паронихия – заболевание, характеризующееся воспалением мягких тканей вокруг ногтевой пластины. Это относительно частое НЯ у пациентов, получающих лечение ИТК-EGFR, поскольку ИТК-EGFR нарушают нормальную передачу сигналов от EGFR, что приводит к изменениям и воспалению околоногтевых тканей [24].

В исследованиях III фазы у 4–56,8% пациентов наблюдались случаи паронихии любой степени и 0–11,4% – случаи паронихии  $\geq 3$  степени [11–23]. Паронихия может оказывать значительное влияние на КЖ пациента и способность выполнять повседневную активность. Это НЯ, как правило, возникает через 1–6 месяцев после начала лечения ИТК-EGFR [25, 46].

Профилактика развития паронихии проста: по возможности поддерживать кисти и стопы в сухом состоянии; не мочить кисти и стопы в мыльной воде продолжительный период времени без надлежащей защиты; избегать травмы/повреждения ногтей; регулярно увлажнять кисти и стопы; тщательно просушивать ноги перед надеванием обуви; осторожно обрезать ногти; использовать перчатки для мытья посуды с хлопчатобумажной основой для защиты рук. Обувь должна защищать ноги, но не должна быть узкой. Следует избегать воздействия кожных раздражителей.

При первых симптомах поражения ногтей пациенты должны проинформировать медицинских специалистов,

**Таблица 4. Тактика лечения папулезно-пустулезной (угревой) сыпи**

| Степень по NCI-CTCAE, версия 3.0 | Дерматологическое нежелательное явление   | Продолжение/прекращение лечения ИТК  | Другие методы лечения  |
|----------------------------------|---|--|--|
| 1                                | Макулярная или папулезная сыпь или эритема без симптомов  | Продолжить лечение в прежней дозе  | Местные стероиды <sup>†</sup> или мазь такролимуса 2 раза в день в качестве альтернативы. Местный антибиотик 2 раза в день (клиндамицин 1–2%, эритромицин 1–2% или метронидазол 1%)  |
| 2                                | Макулярная или папулезная сыпь или эритема с зудом или другими симптомами, охватывающая <50% ППТ  | Продолжить лечение в прежней дозе  | Пероральный антибиотик в течение 6 недель (доксциклин 100 мг 2 раза в день или окситетрациклин 500 мг 2 раза в день). Прекратить лечение местным антибиотиком в случае использования. Местные стероиды <sup>†</sup> или мазь такролимуса 2 раза в день в качестве альтернативы   |
| $\geq 3$                         | Тяжелая, генерализованная эритродермия или макулярная, папулезная или везикулярная сыпь, шелушение кожи, охватывающее $\geq 50\%$ ППТ. Генерализованный эксфолиативный, язвенный или буллезный дерматит | Прекратить лечение ИТК, продолжить лечение дерматологического НЯ. Направить пациента на консультацию к дерматологу. В случае лечения афатинибом – при развитии затянувшихся (до 7 дней) НЯ 2 степени или $>3$ степени тяжести прервать лечение до снижения степени тяжести до 0/1 и затем возобновить лечение сниженной дозой на 10 мг | Пероральные антибиотики в течение 6 недель (доксциклин 100 мг 2 раза в день или окситетрациклин 500 мг 2 раза в день). При подозрении на инфекцию (желтые корки, гнойное отделяемое или болезненность кожи/в области ноздрей): Перейти на пероральный антибиотик широкого спектра действия/покрывающий грамотрицательные штаммы. Обсудить бактериологический посев на флору поверхности кожи. Местные стероиды <sup>†</sup> или мазь такролимуса 2 раза в день в качестве альтернативы |

<sup>†</sup> Примеры местных стероидов (средняя/низкая дозировка): триамцинолона ацетонид 0,025%, дезонид 0,05%, алклометазон 0,05%, флутиказона пропионат 0,05% или гидрокортизона ацетат 2,5%.

ППТ – площадь поверхности тела, NCI-CTCAE – общая терминология критериев нежелательных явлений Национального института рака.

поскольку паронихия 1 степени может быстро прогрессировать до 2 степени.

В случае токсичности 1 степени у некоторых пациентов может быть эффективным применение на пораженные участки кожи ванночек с теплой водой или белым уксусом [47–49]. Пораженные участки необходимо погружать в теплую воду приблизительно на 15 мин 3–4 раза в день. Ванночки с белым уксусом (белый уксус – вода в

пропорции 1 : 1) могут использоваться каждый день по 15 мин. При паронихии могут быть эффективны местные антибиотики или антисептики, а также аппликации нитрата серебра (табл. 7).

При наличии симптомов со стороны стоп может быть оправданна консультация ортопеда. В случае явлений токсичности 2 степени необходимо начать поддерживающую терапию, включая пероральные антибиотики. Можно

**Таблица 5. Тактика лечения зуда, ассоциированного с ИТК**

| Степень по NCI-CTCAE, версия 3.0 | Тяжесть дерматологического нежелательного явления                   | Продолжение/прекращение лечения ИТК  | Другие методы лечения  |
|----------------------------------|---|--|--|
| 1                                | Незначительный или локализованный                                   | Продолжить лечение в прежней дозе  | Местные стероиды в средней дозировке 2 раза в день или местные противозудные средства (крем прамоксин 1% и доксепин 5%) наносятся 4 раза в день  |
| 2                                | Сильный или генерализованный  | Продолжить лечение в прежней дозе  | Местные стероиды в средней дозировке 2 раза в день или местные противозудные средства (крем прамоксин 1% и доксепин 5%) наносятся 4 раза в день или пероральные антигистаминные средства † |
| ≥3                               | Сильный или генерализованный, влияющий на повседневную деятельность | Прекратить лечение, продолжить лечение дерматологического НЯ. Направить пациента на консультацию к дерматологу. В случае лечения афатинибом – при развитии затянувшихся (до 7 дней) НЯ 2 степени или >3 степени тяжести прервать лечение до снижения степени тяжести до 0/1 и затем возобновить лечение сниженной дозой на 10 мг | Пероральные антигистаминные средства † или агонисты ГАМК ‡ (габепентин или прегабалин), апрепитант или доксепин  |

† Примеры антигистаминных препаратов: левоцетиризин 5 мг 4 раза в день, дезлоратадин 5 мг 4 раза в день, дифенгидрамин 25–50 мг 3 раза в день, гидроксизин 25 мг 3 раза в день или фексофенадин 60 мг 3 раза в день.

‡ Примеры агонистов ГАМК (коррекция дозы в случае почечной недостаточности): габепентин 300 мг каждые 8 ч или прегабалин 50–75 мг каждые 8 ч, примеры трициклических антидепрессантов: доксепин 25–50 мг каждые 8 ч, апрепитант 3 дозы: 125 мг в 1 день и 80 мг на 2 и 3 день.

ГАМК – γ-аминомасляная кислота, NCI-CTCAE – общая терминология критериев нежелательных явлений Национального института рака.

**Таблица 6. Тактика лечения ксероза, ассоциированного с ИТК**

| Степень по NCI-CTCAE, версия 3.0 | Тяжесть дерматологического нежелательного явления | Продолжение/прекращение лечения  | Другие методы лечения   |
|----------------------------------|---|--|---|
| 1                                | Бессимптомный                                     | Продолжить лечение в прежней дозе  | Наносить увлажняющий крем или мазь ОБР на лицо 2 раза в день и крем аммония лактат 12% на тело 2 раза в день  |
| 2                                | Симптомы, не влияющие на ПД                       | Продолжить лечение в прежней дозе  | Наносить увлажняющий крем или мазь ОБР на лицо 2 раза в день и крем аммония лактат 12% или крем с салициловой кислотой 6% † на тело 2 раза в день   |
| ≥3                               | Влияет на ПД                                      | Прекратить лечение, продолжить лечение дерматологического НЯ. Направить пациента на консультацию к дерматологу. В случае лечения афатинибом – при развитии затянувшихся (до 7 дней) НЯ 2 степени или >3 степени тяжести прервать лечение до снижения степени тяжести до 0/1 и затем возобновить лечение сниженной дозой на 10 мг | Наносить увлажняющий крем или мазь ОБР на лицо 2 раза в день и крем аммония лактат 12% или крем с салициловой кислотой 6% † на тело 2 раза в день и местный стероид ‡ на экзематозные участки 2 раза в день |

† Избегайте попадания аммония лактата или салициловой кислоты на эритематозные, открытые участки кожи.

‡ Примеры местных стероидов (средняя/низкая дозировка): триамцинолона ацетонид 0,025%, дезонид 0,05%, алклометазон 0,05% или флутиказона пропионат 0,05%. ПД – повседневная деятельность, NCI-CTCAE – общая терминология критериев нежелательных явлений Национального института рака, ОБР: отпускаемые без рецепта.

**Таблица 7. Тактика лечения паронихии, ассоциированной с ИТК**

| Степень по NCI-CTCAE, версия 4.0 | Дерматологическое нежелательное явление  | Продолжение/прекращение лечения афатинибом   | Другие методы лечения   |
|----------------------------------|--|--|---|
| 1                                | Отек или эритема ногтевого валика, поражение кутикулы  | Продолжить лечение в прежней дозе  | Местные антибиотики/антисептики <sup>†</sup> , ванночки с уксусом <sup>‡</sup> и местные сверхсильные стероиды  |
| 2                                | Показана местная терапия, показана системная (пероральная) терапия (например, антибиотики, противогрибковые или противовирусные препараты), болезненный отек или эритема ногтевого валика, ассоциируется с удалением или отделением ногтевой пластины, ограничение ПД (работа с приборами) | Продолжить лечение в прежней дозе  | Местные антибиотики <sup>†</sup> , ванночки с уксусом <sup>‡</sup> , аппликации нитрата серебра еженедельно и местные сверхсильные стероиды                             |
| ≥3                               | Показано хирургическое лечение или внутривенное введение антибиотиков, ограничение ПД по самообслуживанию  | Прекратить лечение ИТК, продолжить лечение дерматологического НЯ. Направить пациента на консультацию к дерматологу. В случае лечения афатинибом – при развитии затянувшихся (до 7 дней) НЯ 2 степени или >3 степени тяжести прервать лечение до снижения степени тяжести до 0/1 и затем возобновить лечение сниженной дозой на 10 мг | Местные антибиотики <sup>†</sup> , ванночки с уксусом <sup>‡</sup> , аппликации нитрата серебра еженедельно/обсудить удаление ногтевой пластины и системные антибиотики |

<sup>†</sup> Примеры местных антибиотиков/антисептиков: клиндамицин 1%, эритромицин 1%, тетрациклин 1% или хлорамфеникол 1%, йодная мазь.  
<sup>‡</sup> Ванночки с уксусом: погружение пальцев рук или ног в водный раствор белого уксуса (1 : 1) на 15 мин каждый день. Системные антибиотики включают тетрациклины и противомикробные средства (следует избегать применения сильного ингибитора Р-гликопротеина эритромицина).  
ПД – повседневная деятельность, NCI-CTCAE – общая терминология критериев нежелательных явлений Национального института рака.

использовать нитрат серебра в случае избыточной грануляции ткани. При наличии симптомов со стороны стоп может быть оправданна консультация ортопеда.

В случае токсичности 3 степени лечение ИТК-EGFR следует прекратить и возобновить только после регрессирования токсичности до ≥2 степени (подробную информацию см. в КХЛП) [21–23]. Пациенту необходимо обратиться за помощью специалиста (дерматолог или ортопед). Рекомендуется продолжить лечение комбинацией очень сильных местных кортикостероидов, антибактериальных, противогрибковых и/или антисептических препаратов в соответствии с местными руководствами и нитратом серебра при наличии избыточной грануляции ткани. Любое гнойное содержимое должно быть эвакуировано с последующим исследованием флоры и назначением адекватной антибактериальной терапии. Если явления токсичности не регрессируют, следует обсудить хирургическое вмешательство с внутривенным введением антибиотиков или без их введения.

## ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

### Диарея

Диарея является наиболее частым НЯ у пациентов, получающих лечение ИТК-EGFR. Согласно ВОЗ, диарея определяется как жидкий или водянистый стул 3 или более раз в течение 24 ч. Система классификации, разработанная Национальным институтом рака США, облегчает диагностику и лечение данного НЯ (табл. 8). Раннее выявление и лечение диареи необходимо для предот-

ращения снижения дозы или прекращения лечения ИТК-EGFR [50, 51].

Диарея, вызванная ИТК-EGFR, чаще развивается в течение первых 4 недель после начала терапии; диарея, вызванная афатинибом, – в течение первых 7 дней. Считается, что это преимущественно секреторный тип диареи, хотя механизм ее развития остается неизвестным [53, 54].

Предположено несколько возможных механизмов ИТК-EGFR-индуцированной диареи. Одна гипотеза предполагает, что в нормальной слизистой оболочке ЖКТ негативный регулятор секреции хлоридов EGFR часто избыточно экспрессируется [54]. ИТК-EGFR могут блокировать этот регуляторный путь, тем самым увеличивая

**Таблица 8. Степени тяжести диареи**

|   | Степень           | Описание CTCAE  |
|---|-------------------|---|
| 1 | Легкая            | Повышение исходной частоты дефекации до <4 раз в сутки  |
| 2 | Умеренная         | Повышение исходной частоты дефекации до 4–6 раз в сутки   |
| 3 | Тяжелая           | Повышение исходной частоты дефекации до ≥7 раз в сутки, недержание кала, показана госпитализация, ограничение элементарных действий по самообслуживанию |
| 4 | Опасная для жизни | Опасные для жизни осложнения, показано срочное лечение  |
| 5 | Смерть            | Смерть  |

CTCAE – общая терминология критериев нежелательных явлений (версия 4.03).

**Таблица 9.** Частота НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с EGFR-позитивным<sup>a</sup> НМРЛ на поздней стадии, получающих ИТК-EGFR в качестве первой линии терапии в рандомизированных клинических исследованиях III фазы [11–20]

| Исследование       | Препарат  | Все степени (%) | Степень 1–2 (%) | Степень 3–4 (%) |
|--------------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| IPASS [6]          | Гефитиниб | 46,6            | НО              | 3,8             |
| First-SIGNAL [7]   | Гефитиниб | 49,7            | НО              | 2,5             |
| NEJ002 [8, 9]      | Гефитиниб | 34,2            | 33,3            | 0,9             |
| WJTOG3405 [10, 11] | Гефитиниб | 54              | НО              | 1               |
| OPTIMAL [12]       | Эрлотиниб | 25              | НО              | 1               |
| EURTAC [13]        | Эрлотиниб | 57              | 52              | 5               |
| LUX-Lung 3 [14]    | Афатиниб  | 95              | 80,6            | 14,4            |
| LUX-Lung 6 [15]    | Афатиниб  | 88,3            | 82,8            | 5,4             |

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, ИТК – ингибиторы тирозинкиназы, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, НО – не определено.

<sup>a</sup> Исследования IPASS и FIRST-SIGNAL также включали пациентов с опухолью, несущими дикий тип EGFR.

секрецию хлоридов и вызывая секреторную диарею [53, 54]. Альтернативной гипотезой является то, что ИТК-EGFR ингибируют сигнальные пути EGFR, что приводит к снижению роста и нарушению репарации кишечного эпителия, где экспрессируется EGFR, в дальнейшем вызывая атрофию слизистой оболочки [55, 56]. Кроме того, было предположено, что ИТК-EGFR-индуцированная диарея обусловлена сочетанием нескольких факторов, в т. ч. изменением моторики кишечника, повреждением толстокишечных крипт, изменением микрофлоры кишечника и транспорта в толстой кишке [52].

В исследованиях III фазы у 25–95% пациентов наблюдались НЯ любой степени и 1–14% – НЯ  $\geq 3$  степени (табл. 9) [11–20, 39–48].

Для оценки состояния пациента должна быть получена дополнительная информация, в том числе характеристики стула, сопутствующие симптомы и их длительность [56].

Кроме того, необходимо исключить другие причины диареи, помимо применения ИТК-EGFR. Другие возможные причины диареи включают лекарственные препараты (размягчители стула, антациды, слабительные средства, антибиотики), пищевую непереносимость (например, лактоза), радиационную токсичность, операции (синдром короткой кишки или гастрэктомия), копростаз (каловый завал), кишечную непроходимость и сопутствующие инфекции. Лабораторные анализы могут исключить некоторые причины диареи: нейтропения может быть выявлена с помощью общего анализа крови с подсчетом форменных элементов, функция почек и электролитные нарушения могут быть оценены с помощью анализов крови, бактериальные патогены могут быть выявлены с помощью культурального исследования кала или анализа на токсины *Clostridium difficile*. Для исключения сопутствующих заболеваний, таких как ишемия кишечника, перфорация или обструкция, можно выполнить рентгенографию брюшной полости или эндоскопическое исследование с биопсией [50, 57].

Диарея может вызывать дискомфорт, усталость, нарушение сна и влиять на социальное функционирование, поскольку пациенты неохотно выходят из дома. Изменение транзита по желудочно-кишечному тракту и пищеварения может привести к недостаточности питания, что, в свою очередь, может негативно повлиять на качество жизни. Тяжелая диарея может привести к потере жидкости и электролитов, вызывая обезвоживание, электролитные нарушения и почечную недостаточность [50].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что диарея является показателем эффективности ИТК-EGFR. В ретроспективном исследовании пациентов с НМРЛ, получавших гефитиниб в рамках Программы расширенного доступа в Онкологическом центре Андерсона (MD Anderson Cancer Center), использовались однофакторные и многофакторные анализы для определения взаимосвязи между характеристиками пациентов и результатами лечения. Среди пациентов, получавших гефитиниб 250 мг, наличие диареи было установлено в качестве одного из независимых предикторов частичного ответа, а отсутствие диареи было одним из предикторов прогрессирования заболевания [58]. Исследование ИТК-EGFR, которое включало данные клинических испытаний гефитиниба и эрлотиниба II фазы у пациентов с рецидивирующим и метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, показало сопоставимую взаимосвязь между ИТК-EGFR-индуцированной диареей и клинической эффективностью, а также связь с лучшим показателем общей выживаемости [59]. Наконец, объединенные данные по НЯ исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6, сравнивающих афатиниб с химиотерапией у пациентов с EGFR-позитивным НМРЛ, показали более высокую частоту выживаемости без прогрессирования у пациентов с диареей 2 степени или выше в течение первых 28 дней лечения афатинибом (по сравнению с пациентами без НЯ); однако эти различия не были статистически значимыми [60].

#### Профилактика

До начала терапии ИТК-EGFR необходимо получить данные по исходной функции кишечника у пациента [61]. Информация о ритме дефекации в течение 6-недельного периода до начала лечения ИТК-EGFR будет являться исходной для оценки изменений со стороны ЖКТ, связанных с ИТК-EGFR (рис. 1). Информация о сопутствующей терапии и других клинических состояниях для оценки потенциального влияния на ЖКТ. Необходимо также оценить лекарственные взаимодействия, которые могут привести к желудочно-кишечным (ЖК) НЯ.

Доказательная база по профилактике (например, особая диета) ИТК-EGFR-ассоциированных ЖК НЯ весьма ограничена [50]. Врач всегда должен учитывать, что диетические ограничения могут оказывать отрицательное влияние на КЖ пациента и способствовать снижению массы тела в популяции пациентов, где поддержание массы тела может быть затруднительным.

Тяжесть диареи, ассоциированной с ИТК-EGFR, обычно варьирует от легкой (1 степени) до умеренной (2 степени). Модификации диеты и противодиарейных препара-

ратов, как правило, достаточно для контроля диареи [57, 62, 63]. Однако во избежание ухудшения симптомов и предотвращения снижения дозы или отмены ИТК-EGFR необходимо раннее лечение симптомов и достаточное потребление жидкости. Тактика лечения ИТК-EGFR-индуцированной диареи аналогична диарее, вызванной химиотерапией, и включает обучение пациентов, а также нелекарственные и лекарственные методы лечения.

### Лечение диареи

При развитии диареи на фоне терапии ИТК-EGFR важно определить тип диареи – связанная с лечением или инфекционного характера [50]. Если имеются данные об инфекции ЖКТ, пациент должен получить адекватное лечение. Цель лечения ЖКТ – восстановление исходной функции ЖКТ или снижение тяжести ИЯ до  $\leq 1$  степени.

Модификация диеты часто оказывается эффективной и полезной тактикой до разрешения симптомов диареи. Целесообразно включение бананов, риса, яблочного пюре и тостов (диета BRAT), а также увеличение суточного потребления прозрачных жидкостей, избегая продуктов/напитков, содержащих лактозу/кофеин [51]. В частности, пациенты должны избегать продуктов, которые усугубляют симптомы, такие как жирная, острая и жареная пища; следует избегать потребления трудноперевариваемых продуктов. Для профилактики обезвоживания

рекомендуется ежедневное потребление примерно  $\geq 2$  л жидкости; некоторые жидкости должны содержать сахар или соль для профилактики гипонатриемии и гипокалиемии, вызванных потерей электролитов. Следует запланировать надлежащее наблюдение пациентов.

В случае диареи 1 или 2 степени (менее 48 ч) пациентам следует рекомендовать прием лоперамида в дозе 4 мг, затем 2 мг после каждого эпизода диареи, до 20 мг/сут. Питьевой режим – 1–1,5 л/сут, изотонические пероральные регидратационные соли (ПРС); пациентам не рекомендуется пить более 0,5 л гипотонических жидкостей (например, вода, чай, фруктовый сок), поскольку они могут ухудшить течение диареи [50].

В большинстве случаев диарея 1 степени или непродолжительная диарея 2 степени быстро регрессируют, и консультацию по поводу лечения можно получить по телефону. Пациентам следует рекомендовать информировать медицинских специалистов о развитии диареи 1 или 2 степени, которая не регрессирует в течение 48 ч, или если развивается диарея с лихорадкой.

Если диарея сохраняется в течение  $> 48$  ч, несмотря на прием максимальной суточной дозы лоперамида или при наличии диареи 3–4 степени, необходимо повторно оценить состояние пациента и прекратить лечение ИТК-EGFR [21–23]. Пациентам следует сообщить врачу о случаях диареи длительностью  $> 48$  ч или 3–4 степени. Следует выпол-

нить посев кала и госпитализировать пациентов с проведением регидратирующей пероральной и внутривенной терапии при необходимости [52]. Консультация гастроэнтеролога требуется, если диарея сохраняется несмотря на прекращение лечения ИТК-EGFR.

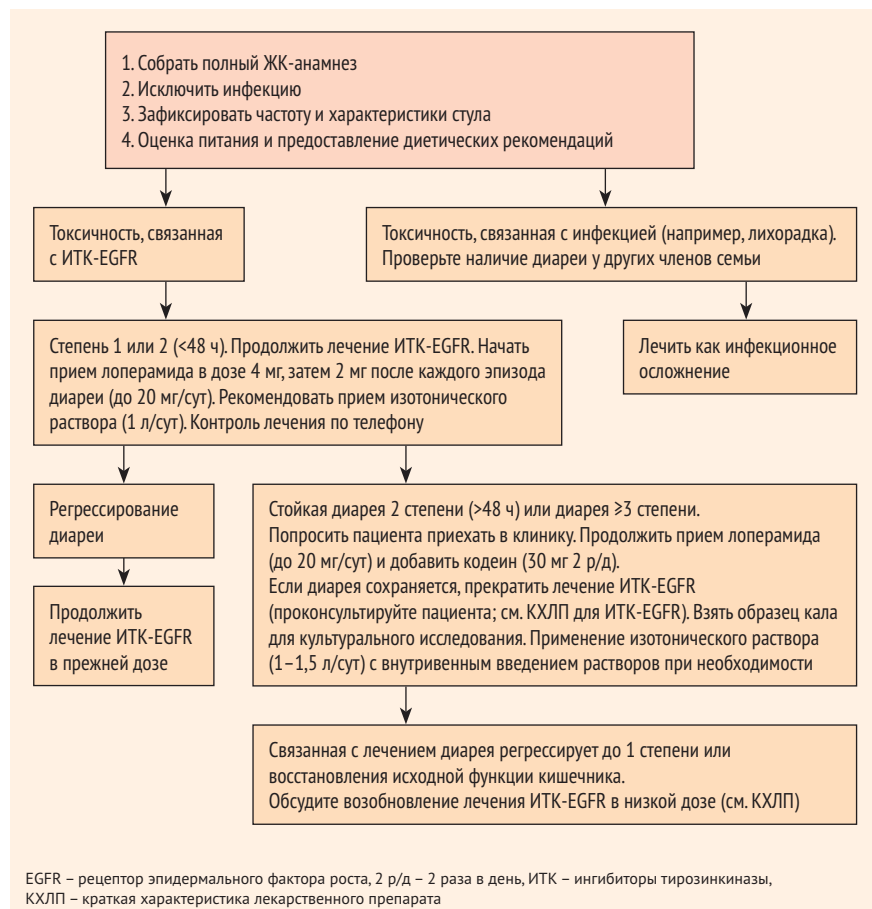
Терапию ИТК-EGFR следует возобновить только после восстановления исходной функции кишечника или снижения токсичности до  $\leq 1$  степени [21–23, 52]. Снижение дозы для улучшения переносимости лечения рекомендуется для эрлотиниба и афатиниба, но не gefитиниба [21–23].

### Алгоритм ведения пациентов с диареей на фоне приема афатиниба

Лечащие врачи должны тщательно наблюдать пациентов примерно через 3 дня после начала терапии афатинибом [52].

В случае диареи 1–2 степени по СТСАЕ пациенты должны начать немедленное лечение лоперамидом (2 таблетки) и продолжить прием по одной таблетке после каждого эпизода диареи (до 20 мг/сут) до прекращения дефекации в течение 12 ч. Лечение афатинибом следует продолжить в прежней дозе.

**Рисунок 1.** Тактика ведения пациентов с диареей, получающих ИТК-EGFR [32]





Если диарея 2 степени по СТСАЕ (т.е. увеличение исходной частоты дефекации до 4–6 раз в сутки) сохраняется в течение >48 ч, несмотря на противодиарейную терапию, афатиниб рекомендуется отменить.

Лечение может быть возобновлено сниженной дозой афатиниба (на 10 мг/сут) после регрессирования симптомов диареи до ≤1 степени по СТСАЕ. Лечение лоперамидом следует продолжить. Необходимо провести оценку пациентов на предмет обезвоживания и электролитных нарушений. Следует обсудить инфузионную терапию с внутривенным введением растворов и электролитов.

В случае диареи 3 или 4 степени по СТСАЕ (т.е. увеличение исходной частоты дефекации до ≥7 раз в сутки или опасные для жизни осложнения) пациентов следует госпитализировать и начать интенсивную инфузионную терапию с внутривенным введением растворов. Пациенты должны продолжить лечение лоперамидом.

У пациентов с нейтропенией может обсуждаться профилактическая антибактериальная терапия. Лечение афатинибом следует прекратить.

Однако оно может быть возобновлено сниженной дозой (на 10 мг/сут) после регрессирования симптомов диареи. Если симптомы не регрессируют до ≤1 степени по СТСАЕ в течение 14 дней, несмотря на оптимальную поддерживающую терапию и временную отмену препарата, лечение афатинибом необходимо окончательно прекратить.

Некоторые факторы риска ассоциировались с более высокой частотой диареи 3 степени по СТСАЕ у пациентов, получавших афатиниб в начальной дозе 50 мг/сут. Они включают низкую (<50 кг) массу тела, женский пол и исходное нарушение функции почек (клиренс креатинина ≤ 80 мл/мин). Эти факторы могут быть полезными для прогнозирования развития диареи. Тем не менее эти наблюдения основаны на небольшом количестве пациентов и должны быть подтверждены на большей выборке.

### Последствия диареи

Могут развиваться такие вторичные осложнения диареи, как обезвоживание, электролитные нарушения, нарушения гомеостаза и почечная недостаточность. В исследовании LUX-Lung 1 гипокалиемия любой степени по СТСАЕ описывалась у 9% пациентов, получавших афатиниб 50 мг/сут, 2% из которых относились к 3 степени по СТСАЕ. События, классифицируемые как «почечная недостаточность», наблюдались у 5,4% пациентов, получавших афатиниб [52]. Групповой термин «почечная недостаточность» был определен как различные почечные события, такие как нарушение функции почек, повышение уровня мочевины или креатинина в крови и почечная недостаточность.

### Взаимосвязь диареи и клинического ответа

Было высказано предположение о наличии положительной корреляции между диареей и показателями клинической эффективности, такими как частичный ответ и время до прогрессирования заболевания у пациентов, получавших ингибиторы EGFR гефитиниб, эрлотиниб и

лапатиниб [58, 59]. На фоне терапии афатинибом отмечалась тенденция к увеличению ВБП у пациентов с НЯ ≥ 2 степени тяжести в течение первого месяца лечения [64].

### Стоматит и мукозит

В исследованиях III фазы у 13–72,1% пациентов наблюдался стоматит/мукозит любой степени и до 8,7% – ≥3 степени (табл. 10) [11–20, 21–23].

**Таблица 10. Частота стоматита/мукозита у пациентов с EGFR-позитивным<sup>a</sup> НМРЛ на поздней стадии, получающих ИТК-EGFR в качестве первой линии терапии в рандомизированных клинических исследованиях III фазы [11–20]**

| Исследование       | Препарат  | Все степени (%) | Степень 1–2 (%) | Степень 3–4 (%) |
|--------------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| IPASS [6]          | Гефитиниб | 17              | НО              | 0,2             |
| First-SIGNAL [7]   | Гефитиниб | 40,2            | НО              | 1,9             |
| NEJ002 [8, 9]      | Гефитиниб | НО              | НО              | НО              |
| WJTOG3405 [10, 11] | Гефитиниб | 21,8            | 21,8            | 0               |
| OPTIMAL [12]       | Эрлотиниб | 13              | 12              | 1               |
| EURTAC [13]        | Эрлотиниб | НО              | НО              | НО              |
| LUX-Lung 3 [14]    | Афатиниб  | 72,1            | 63,4            | 8,7             |
| LUX-Lung 6 [15]    | Афатиниб  | 51,9            | 46,4            | 5,4             |

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, ИТК – ингибиторы тирозинкиназы, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, НО – не определено.

<sup>a</sup> Исследования IPASS и FIRST-SIGNAL также включали пациентов с опухолями, несущими дикий тип EGFR.

### Профилактика

Предупреждение пациентов о риске и причинах стоматита/мукозита имеет важное значение до начала терапии [65]. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости сообщить медицинскому работнику о первых признаках стоматита/мукозита. Поддержание нормальной гигиены полости рта имеет важное значение; рекомендуются жидкости для полоскания рта, не содержащие спирта. Может потребоваться оценка использования зубных приспособлений (брекеты, зубные протезы, фиксаторы и т.д.) до начала терапии, поскольку они могут ухудшать течение мукозита полости рта. Пациентам рекомендуется употреблять мягкую, увлажненную, не раздражающую пищу, которую легко пережевывать и глотать. Готовить еду до мягкой консистенции; подавать при комнатной температуре или в холодном виде. Избегать кислой, острой, соленой грубой пищи. Включать в рацион высококалорийные блюда/высокобелковые напитки, Обильное питье. Использовать бальзам для губ при сухости губ. При необходимости охлаждать полость рта с помощью ледяной крошки или фруктового льда. Проводить нормальную гигиену зубов и полости рта.

Обзор лекарственных препаратов, которые подходят для применения у пациентов с мукозитом, представлен в таблице 11.

### Лечение

Пациенты со стоматитом/мукозитом 1 степени (эритема слизистой оболочки), как правило, могут продолжить лечение ИТК-EGFR в прежней дозе [21–23]. Ополаскиватели для полости рта (0,9%-ный физиологический рас-

твор или бикарбоната натрия) помогают смягчить слизистую оболочку полости рта [65]. Следует использовать только жидкости для полоскания рта, не содержащие спирт. Может обсуждаться профилактика грибковых, вирусных и/или бактериальных инфекций; должно проводиться адекватное лечение инфекций местными или системными антибактериальными препаратами в соответствии с местными руководствами.

В случае стоматита/мукозита 2 степени может потребоваться прекращение лечения или, если рекомендуется в КХЛП, снижение дозы [21–23]. В Великобритании общепринятой практикой является снижение дозы гефитиниба с приемом таблеток через день, однако это не рекомендуется в КХЛП и отсутствуют данные в поддержку этого режима дозирования [19]. Лечение ИТК-EGFR следует возобновить после регрессирования стоматита/мукозита до  $\leq 1$  степени. При необходимости могут применяться местные анестетики, средства, покрывающие слизистую оболочку, и/или бензидамина гидрохлорид для облегчения боли [68]. Инфекции следует лечить мест-

ными или системными антибактериальными препаратами. Необходимо обсудить консультацию специалистов.

В случае стоматита/мукозита 3 степени необходимо прекратить лечение ИТК-EGFR и, как правило, госпитализировать пациента для проведения поддерживающей терапии [21–23]. Следует назначить адекватную обезболивающую и антибактериальную терапию. Лечение ИТК-EGFR может быть возобновлено в более низких дозах в соответствии с КХЛП после регрессирования токсичности до  $\leq 1$  степени. В случае стоматита/мукозита 4 степени требуется консультация дерматолога, особенно при подозрении на синдром Стивенса – Джонсона [68]. Следует прекратить терапию ИТК-EGFR и возобновить лечение низкими дозами только после полного регрессирования явлений токсичности и тщательной оценки состояния пациента.

Если проводится терапия афатинибом, то при развитии мукозита/стоматита 3 степени тяжести следует прекратить прием препарата до уменьшения симптомов до  $\leq 1$  степени тяжести и затем возобновить терапию препаратом в дозе, уменьшенной на 10 мг.

**Таблица 11. Обзор лекарственных препаратов, подходящих для использования у пациентов с мукозитом [66–69]**

| Профилактика мукозита  | Лечение орального мукозита  | Лечение аноректального мукозита  |
|--|---|--|
| Лекарственный анамнез  | Адекватная терапия антацидными препаратами – см. местный формуляр   | Преднизолон 20 мг/100 мл, удерживающая клизма на ночь                      |
| Стоматологическое обследование (предварительное лечение)   | Полоскание рта соляным раствором 10 мл 4 р/д (смешать 1 ч. л. поваренной соли с 500 мл воды)  | Преднизолон (Предзол) 5 мг, суппозиторий утром и на ночь (после дефекации) |
| Обратить внимание на базовую функцию кишечника   | Смесь хлорида натрия для полоскания рта и БК (бикарбонат) 10 мл 4 р/д (смешать 1 ч. л. поваренной соли и $\frac{3}{4}$ ч. л. соды [пищевая сода] с 500 мл воды)   | Месалазин 1 г/100 мл, удерживающая клизма на ночь                          |
| Зубная щетка с мягкой щетиной  | Соляной раствор-перекись для полоскания рта 10 мл 4 р/д<br>Может быть назначена перекись водорода для полоскания рта и БК, 15 мл (растворяют в 250 мл воды) 2–3 р/д<br>Пероксид для полоскания рта, отпускается ОТС 10 мл 4 р/д   |  |
| Поддержание адекватного потребления жидкости (1,5 л/сут)   | Бензодамин 0,15% для полоскания рта, 15 мл, 4 р/д   |  |
| Кубики льда/ледяная крошка/фруктовый лед (в том числе для вторичной профилактики)  | Бензодамин 0,15% спрей для полости рта, 4–8 распылений каждые 1,5–3 ч   |  |
| Ограничение курения, употребления алкоголя, кислой, острой пищи и горячей пищи/напитков  | Антацид и оксетакаин 15 мл, жидкость для полоскания рта 4 р/д (до еды) (нелицензированный препарат Роземонт, «Фармасьютикалз Лтд.»)   |  |
| Избегайте использования жидкостей для полоскания полости рта, содержащих спирт   | Кафозол, жидкость для полоскания рта, смешать согласно указаниям 15 мл 4–10 раз в день – при необходимости (при наличии)  |  |
| Первичная профилактика: Кафозол (смешивайте согласно указаниям), 15 мл жидкости для полоскания полости рта 4–10 раз в день – при необходимости (при наличии) | Сукральфат 1 г 4 р/д (до еды)   |  |
| Вторичная профилактика: Гелцлаир, 15 мл жидкость для полоскания полости рта 3 р/д  | Оральный кандидоз полости рта: суспензия нистатина 1 мл 4 р/д в течение 7 дней (альтернативный вариант пероральной формы для местного применения – предупреждение: проверить потенциальное взаимодействие с ИТК-EGFR).<br>Системный противогрибковый препарат при необходимости.<br>Системный антибактериальный препарат при необходимости.<br>В соответствии с местным формуляром. Предупреждение: проверить потенциальное взаимодействие с ИТК-EGFR |  |

ОТС – отпуск без рецепта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профили безопасности для трех ИТК-EGFR включают значительно меньше побочных эффектов, чем химиотерапия, при этом тяжесть НЯ может быстро изменяться после проведения незамедлительного и надлежащего лечения. Максимальная степень токсичности преимущественно наблюдалась в течение первых 30 дней лечения. В период первых месяцев лечения требуется еженедельная оценка пациентов, получающих ИТК-EGFR, поскольку это время, когда пациентам необходим наибольший контроль токсичности; после первых 30 дней токсичность в случае надлежащего лечения вызывает меньший дискомфорт.

На этапе сравнения эффективности различных ИТК-EGFR при НМРЛ проведено исследование, сравнивающее профиль безопасности афатиниба, эрлотиниба и gefитиниба в отношении негематологической токсичности с акцентом на первую и окончательную оценку пациентов. Было установлено, что афатиниб и эрлотиниб ассоциировались с более частыми НЯ, чем gefитиниб, но только во время первичного анализа. Окончательная оценка НЯ показала, что эти 3 препарата имеют сопоставимые профили безопасности и снижение дозы, как правило, не требуется при надлежащем лечении НЯ.

При проведении сравнительного исследования ИТК-EGFR первого и второго поколения (gefитиниба и афатиниба) LUX-Lung 7 была отмечена схожая частота развития нежелательных явлений (97,5% при лечении афатинибом и 96,2% при лечении gefитинибом). Частота любых НЯ  $\geq$  3 степени тяжести составляла 56,9% и 53,5%, а частота связанных с лечением НЯ  $\geq$  3 степени тяжести составляла 31,3% и 19,5% при лечении афатинибом и gefитинибом соответственно [70]. Такая же тенденция была замечена и при проведении другого сравнительного исследования ИТК-EGFR первого и второго поколений (эрлотиниба и афатиниба) LUX-Lung 8 в качестве второй линии терапии плоскоклеточного рака легкого. Частота зарегистрированных НЯ была схожей в обеих группах: 99% в группе

афатиниба и 97% в группе эрлотиниба. Тяжесть нежелательных явлений также была схожей в обеих группах (количество пациентов, имевших нежелательные явления не менее чем 3 степени тяжести, составило 57% против 57% соответственно). Нежелательные явления 3 степени тяжести, связанные с лекарственным препаратом, были выявлены у 25% пациентов группы афатиниба и 16% пациентов группы эрлотиниба [71].

По результатам ретроспективного объединенного анализа исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 было показано, что коррекция дозы на основании переносимости уменьшала частоту и тяжесть обусловленных приемом афатиниба НЯ, что приводило к низкому уровню прекращения лечения из-за НЯ в исследованиях LL3 (8%) и LL6 (6%) [14, 15]. Несмотря на то что большинство случаев снижения дозы ( $> 80\%$ ) произошло в течение первых 6 месяцев лечения, медиана общего времени лечения среди пациентов, которым было выполнено снижение дозы, составляла  $> 1$  года. Кроме того, общее время лечения было количественно больше у пациентов, которым было выполнено снижение дозы в каждом из исследований, чем у пациентов, которые продолжали получать афатиниб в дозе  $\geq 40$  мг. Важно отметить, что у пациентов, которым было выполнено снижение дозы, ВБП ( $> 11$  месяцев) была сопоставима с пациентами, которые продолжали получать афатиниб в дозе  $\geq 40$  мг [72].

Поддерживающая терапия, снижение дозы и временное прекращение лечения являются оправданной тактикой лечения НЯ, связанных с ИТК-EGFR. Целью управления НЯ у таких пациентов является сопроводительное лечение и постоянное наблюдение на протяжении всего периода терапии для получения максимальной пользы от лечения, сохраняя хорошее КЖ и избегая преждевременного прекращения лечения ИТК, потому что это ведет к потенциальной потере клинической эффективности. Для надлежащего лечения НЯ является важным тщательное наблюдение (2 раза в неделю) в течение первых 6 недель. После этого клиническое обследование может проводиться ежемесячно.



## ЛИТЕРАТУРА

- Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2006, 7(7): 505-516.
- Iivanainen E, Elenius K. ErbB targeted drugs and angiogenesis. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2010, 8(3): 421-431.
- Rudloff U, Samuels Y. A growing family: adding mutated ErbB4 as a novel cancer target. *Cell Cycle*, 2010, 9(8): 1487-1503.
- Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer*, 2009, 9(7): 463-475.
- Doebele RC, Oton AB, Peled N, Camidge DR, Bunn PA Jr. New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2010, 69(1): 1-12.
- Licitra L, Bergamini C, Mirabile A, Granata R. Targeted therapy in head and neck cancer. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2011, 19(2): 132-137.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351(4): 337-345.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-39.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(36):13306-11.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-500.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-57.
- Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1122-8.
- Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 54-9.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-8.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Seto T, et al. Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol*, 2012, 30(15 suppl): Abstr 7521.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurani J, et al. Gefitinib versus cispl-

- atin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-8.
17. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-42.
  18. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-46.
  19. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne L, Hirsh V, Mok T, 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(27): 3327-34.
  20. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, 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, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213-22.
  21. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Tarceva (erlotinib). 2005 (2014 version accessed). cited, Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
  22. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Iressa (gefitinib). 2009 (2014 version accessed). cited, Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
  23. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics – Giotrif (afatinib). 2014. cited, Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
  24. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* 6(10), 803–812 (2006).
  25. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*, 2007, 12(5): 610-21.
  26. Mario E Lacouture, Dirk Schandendorf, Chia-Yu Chu, Martina Uttenreuther-Fischer, Uz Stammberger, Dennis O'Brien, Axel Hauschild. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev. Anticancer Ther*, 2013, 13(6): 721-728.
  27. Pomerantz RG, Mirvish ED, Geskin LJ. Cutaneous reactions to epidermal growth factor receptor inhibitors. *J. Drugs Dermatol*, 2010, 9(10): 1229-1234.
  28. Lu PH, Kuo TC, Chang KC, Chang CH, Chu CY. Gefitinib-induced epidermal growth factor receptor-independent keratinocyte apoptosis is mediated by the JNK activation pathway. *Br. J. Dermatol.*, 2011, 164(1): 38-46.
  29. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support. Care Cancer*, 2011, 19(8): 1079-1095.
  30. Lam KC, Mok TS. Targeted therapy: an evolving world of lung cancer. *Respirology*, 2011, 16(1): 13-21.
  31. Koukourakis GV, Sotiropoulou-Lontou A. Targeted therapy with bevacizumab (Avastin) for metastatic colorectal cancer. *Clin. Transl. Oncol.*, 2011, 13(10): 710-714.
  32. Lacouture ME, West DP, Tighe CC, Knox K, Bennett CL. Lacouture, Schandendorf, Chu et al. toxicities of targeted cancer therapies. *Community Oncol*, 2008, 5(7): 413-414.
  33. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching, and dryness due to epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 2006, 155(4): 852-854.
  34. Osio A, Mateus C, Soria JC et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161(3): 515-521.
  35. Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009, 114(3): 485-493.
  36. Eskens FA, Mom CH, Planting AS et al. A Phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours. *Br. J. Cancer*, 2008, 98(1): 80-85.
  37. Yap TA, Vidal L, Adam J et al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(25): 3965-3972.
  38. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a Phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 528-538.
  39. Seiwert TY, Fayette J, Cupissol D et al. A randomized, open-label, Phase II study of afatinib (BIBW 2992) versus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck – final data. Presented at: the Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium. Phoenix, AZ, USA, 26-28 January 2012.
  40. Murakami H, Tamura T, Takahashi T et al. Phase I study of continuous afatinib (BIBW 2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/gefitinib (LUX-Lung 4). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2012, 69: 891-899.
  41. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*, 2007, 12(5): 610-621.
  42. O'Keefe P, Parrilli M, Lacouture M. Toxicity of targeted therapy: focus on rash and other dermatologic side effects. *Oncol. Nurs. Ed.*, 2006, 20: 1-6.
  43. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer*, 2010, 116(16): 3916-3923.
  44. Rudin CM, Liu W, Desai A et al. Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(7): 1119-1127.
  45. Witherspoon J, Wagner L, Rademaker A, West DP, Rosenbaum SE, Lacouture ME. Correlation of patient characteristics and NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 grading with dermatology-related quality of life (QoL) in patients with EGFR inhibitor induced rash. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(Suppl. 15S): Abstract 9559.
  46. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 524-35.
  47. Anon. Paronychia. [cited 17.07.2014]; Available from: <http://www.drugs.com/healthguide/paronychia.html>.
  48. NICE. Paronychia – acute. 2011 [cited 17.07.2014], Available from: <http://cks.nice.org.uk/paronychia-acute-!scenariorecommendation>.
  49. Rockwell PG. Acute and chronic paronychia. *Am Fam Physician*, 2001, 63(6): 1113-6.
  50. Hirsh V, Blais N, Burkes R, Verma S, Croitoru K. Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr Oncol*, 2014 Dec, 21(6): 329-336. doi: 10.3747/co.21.2241.
  51. United States, Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ver 4.03. Bethesda, MD, 2010. [Available online at: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), cited April 29, 2012].
  52. Yang JC, Reguart N, Barinoff J, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13: 729-36.
  53. Harandi A, Zaidi AS, Stocker AM, Laber DA. Clinical efficacy and toxicity of anti-EGFR therapy in common cancers. *J Oncol*, 2009, 2009: 567486.
  54. Loriot Y, Perlemuter G, Malka D, et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nature Clin Pract Oncol*, 2008, 5: 268-78.
  55. Uribe JM, Gelbmann CM, Traynor-Kaplan AE, Barrett KE. Epidermal growth factor inhibits Ca<sup>2+</sup>-dependent Cl<sup>-</sup> transport in T84 human colonic epithelial cells. *Am J Physiol*, 1996, 271: C914-22.
  56. Bowen JM. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2013, 7: 162-7.
  57. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*, 2011, 18: 126-38.
  58. Thomas SK, Fossella FV, Liu D, et al. Asian ethnicity as a predictor of response in patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib on an expanded access program. *Clin Lung Cancer*, 2006, 7: 326-31.
  59. Cohen EE, Halpern AB, Kasza K, Kocherginsky M, Williams R, Vokes EE. Factors associated with clinical benefit from epidermal growth factor receptor inhibitors in recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*, 2009, 45: e155-60.
  60. Yang JCH, Sequist LV, O'Byrne KJ, et al. Epidermal growth factor receptor (egfr)-mediated adverse events in patients with EGFR mutation positive (EGFR M+) non-small cell lung cancer treated with afatinib [abstract 895]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(suppl 2).
  61. Crown JP, Burris HA 3rd, Boyle F et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res. Treat*, 2008, 112(2): 317-325.
  62. BC Cancer Agency (bccca). BCCA Guidelines for Management of Chemotherapy-Induced Diarrhea. Vancouver, BC: bccca, 2004. [Available online at: <http://www.bccancer.bc.ca/>]
  63. Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol*, 2003, 1: 35-46.
  64. Yang JC, Sequist L, O'Byrne K et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-mediated adverse events in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with afatinib. *Eur J Cancer*, 2013, 49(Suppl. 2): 895.
  65. Bensinger W, Schubert M, Ang K, Brizel D, Brown E, Eilers J, et al. NCCN Task Force Report: prevention and management of mucositis in cancer care. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*, 2008, 6(Suppl. 1): S1-21.
  66. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*, 2003, 98(7): 1531-9.
  67. Turhal NS, Erdal S, Karacay S. Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. *Support Care Cancer*, 2000, 8(1): 55-8.
  68. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*, 2007, 109(5): 820-31.
  69. Lalla R, Sonis S, Peterson D. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin N Am*, 2008, 52(1): 61-77.
  70. Paz-Ares L, Tan E-H et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of Oncology*, 2017, 0: 1-9. doi: 10.1093/annonc/mdw611.
  71. Soria J-C, Felip E, et al. 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. [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Published online July 6, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00006-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00006-6).
  72. Yang JCH, Sequist LV 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. *Annals of Oncology*, 2016, 00: 1-8. doi: 10.1093/annonc/mdw322.