

Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
Poznaniu

Inhibitory kinaz tyrozynowych związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu w terapii nowotworów- przegląd wybranych globalnie zatwierdzonych leków

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

mgr farm. Alicja Dobrowolska-Ida

Kierownik specjalizacji:
mgr farm. Magdalena Prusakiewicz
Specjalista Farmacji Szpitalnej

Wykaz skrótów

ChPL- Charakterystyka Produktu Leczniczego

CTCAE- Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych

DoR- czas trwania odpowiedzi

EGFR (ErbB-1 lub HER1)- receptor naskórkowego czynnika wzrostu 1

EGFR-TKI- inhibitor kinazy tyrozynowej związany z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu

FDA- amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FLT3- FMS-podobna kinaza tyrozynowa 3

HER2- receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2

HER4 receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2

IGF-1R- receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu-1

ILD- śródmiąższowa choroba płuc

NDRP (NSCLC)- niedrobnokomórkowy rak płuca

OS- przeżycie całkowite

PFS- przeżycie bez progresji choroby

ROS1- receptor tyrozynowy kinazy 1

TKI- inhibitor kinazy tyrozynowej

VEGFR- receptor czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego

Spis treści

1. Wstęp	4
2. Receptor EGFR- charakterystyka i budowa	4
3. Klasyfikacja inhibitorów EGFR	5
3.1 Klasyfikacja na podstawie sposobu hamowania aktywności kinazy EGFR	5
3.2 Klasyfikacja ze względu na zastosowanie kliniczne	6
3.3 Klasyfikacja inhibitorów EGFR na podstawie kinaz docelowych	6
3.4 Klasyfikacja inhibitorów EGFR na pierwszą, drugą i trzecią generację	7
4. Charakterystyka poszczególnych inhibitorów EGFR	8
4.1 Afatynib	8
4.2 Almonertynib	9
4.3 Brygatynib	10
4.4 Dakomitynib	10
4.5 Erlotynib	11
4.6 Gefitynib	12
4.7 Icotynib	13
4.8 Lapatynib	13
4.9 Lazertynib	13
4.10 Neratynib	14
4.11 Ozymertynib	15
4.12 Wandetanib	15
5. Działania niepożądane inhibitorów EGFR-TKI	16
5.1 Toksyczność skórna	17
5.2 Biegunka	18
5.3 Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)	19
5.4 Hepatotoksyczność	20
6. Podsumowanie	21
7. Piśmiennictwo	23

1. Wstęp

Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) to grupa leków ukierunkowanych molekularnie, hamujących przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego z EGFR. EGFR jest kluczowym mediatorem w komórkowych szlakach sygnalizacyjnych obejmujących proliferację komórek, apoptozę, angiogenezę i rozprzestrzenianie przerzutów. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR znalazły zastosowanie w terapii kilku powszechnych nowotworów złośliwych, tj. rak płuca, piersi i trzustki. Mają szczególne znaczenie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*, gdzie osiągają ponad 60% obiektywnych odpowiedzi oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji do 10 miesięcy [1], natomiast w terapii raka piersi HER2-dodatniego inhibitory takie jak lapatynib i neratynib stanowią uzupełnienie standardowych schematów leczenia [2].

2. Receptor EGFR- charakterystyka i budowa

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, znany również jako ErbB-1 lub HER-1) jest polipeptydem składającym się z 1186 aminokwasów o masie cząsteczkowej 170 kDa [3]. Stanowi przezbłonowe białko receptorowe, w którym wyróżnia się trzy podstawowe domeny funkcjonalne. Domena zewnątrzkomórkowa, zbudowana z 621 aminokwasów, zawiera dwa miejsca wiązania ligandu oraz dwa regiony bogate w cysteinę, odpowiedzialne za dimeryzację receptorów [3]. Domena przezbłonowa, składająca się z 23 aminokwasów, zakotwicza receptor w błonie komórkowej. Domena wewnątrzkomórkowa, złożona z 542 aminokwasów, charakteryzuje się aktywnością kinazy tyrozynowej i zawiera kilka miejsc fosforylacji [3].

Geny kodujące syntezę białka EGFR należą do rodziny protoonkogenów *c-erbB*. Są zlokalizowane na krótkim ramieniu chromosomu 7 (p12.3-p12.1) [3]. Receptor EGFR jest obecny w błonach wszystkich komórek nabłonkowych

oraz wielu komórek mezenchymalnych, gdzie pełni kluczową rolę w procesach proliferacji, różnicowania i dojrzewania komórek naskórka [4]. Występowanie mutacji w obrębie tego regionu prowadzi do pojawienia się nieprawidłowych form EGFR, które mogą powodować niekontrolowane podziały komórkowe poprzez ciągłą lub nieprawidłową aktywację receptora [5].

Aktywacja EGFR następuje poprzez wiązanie specyficznych ligandów, takich jak naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) czy transformujący czynnik wzrostu alfa (TGF- α) [3]. Po związaniu liganda dochodzi do dimeryzacji receptorów i aktywacji kaskady sygnałowej obejmującej m.in. szlak kinaz serynowo-treoninowych (AKT), szlak kinaz aktywowanych mitogenem (MAPK) oraz aktywatory transkrypcji (STATs) [6].

3. Klasyfikacja inhibitorów EGFR

3.1 Klasyfikacja na podstawie sposobu hamowania aktywności kinazy EGFR

EGFR-TKI w zależności od tego w jaki sposób hamują aktywność kinazy EGFR można sklasyfikować jako inhibitory odwracalne lub nieodwracalne.

Odwracalne inhibitory konkurują o miejsce wiązania ATP w EGFR poprzez oddziaływania niekowalencyjne, takie jak oddziaływania elektrostatyczne, wiązania wodorowe i hydrofobowe [7].

Nieodwracalne inhibitory hamują aktywność kinazy EGFR poprzez tworzenie kowalencyjnych wiązań z resztą Cys797 w domenie kinazy tyrozynowej [8]. Mechanizm nieodwracalnego wiązania zapewnia przedłużoną inhibicję aktywności kinazy nawet po usunięciu wolnego leku z komórki. Ta właściwość teoretycznie powinna zapewniać większą skuteczność terapeutyczną, jednak w praktyce klinicznej wiąże się to z ograniczoną skutecznością z powodu toksyczności ograniczającej dawkę[2].

Inhibitory odwracalne	Inhibitory nieodwracalne
Brygatynib Erlotynib Gefitynib Icotynib Lapatynib Wandetanib	Afatynib Almonertynib Dakomitynib Lazertynib Neratynib Ozymertynib

3.2 Klasyfikacja ze względu na zastosowanie kliniczne

Inhibitory EGFR można podzielić na trzy grupy, w zależności od typów nowotworów, do leczenia których są zatwierdzone.

W niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC) stosuje się afatynib, dakomitynib, erlotynib, gefitynib oraz ozymertynib w pierwszej linii leczenia u pacjentów z mutacjami aktywującymi EGFR [20].

W raku piersi, w terapii choroby HER2-dodatniej zastosowanie mają lapatynib i neratynib [20]. Lapatynib jest zatwierdzony do leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z nadekspresją HER2 w skojarzeniu z kapecytabiną[2]. Neratynib znajduje zastosowanie zarówno w leczeniu adiuwantowym wczesnego stadium choroby, jak i w terapii zaawansowanej lub przerzutowej choroby HER2-dodatniej[20].

Trzecia grupa obejmuje leki zatwierdzone do stosowania w innych typach nowotworów. Erlotynib jest zatwierdzony w pierwszej linii leczenia lokalnie zaawansowanej, nieresekcyjnej lub przerzutowej choroby raka trzustki [20]. W raku tarczyc znalazł zastosowanie wandetanib.

3.3 Klasyfikacja inhibitorów EGFR na podstawie kinaz docelowych

Klasyfikacja oparta na spektrum kinaz docelowych wyróżnia trzy główne kategorie inhibitorów EGFR[2].

Pierwszą grupę stanowią selektywne inhibitory EGFR, takie jak gefitynib i erlotynib, które charakteryzują się wysoką selektywnością wobec EGFR[2].

Leki te są szczególnie skuteczne u pacjentów z mutacjami aktywującymi w genie EGFR i stanowią podstawę terapii pierwszej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca[21].

Drugą kategorię stanowią dualne inhibitory EGFR, przykładem których jest lapatynib działający na EGFR i ErbB2[2]. Dualność działania czyni lapatynib szczególnie użytecznym w terapii nowotworów wykazujących aktywność obu receptorów, zwłaszcza w raku piersi HER2-dodatnim[2]. Neratynib również należy do tej kategorii, działając nieodwracalnie na EGFR, HER2 i HER4[2].

Trzecią kategorię stanowią inhibitory wielokinazowe, takie jak brygatynib i wandetanib[2]. Brygatynib jest inhibitorem wielokinazowym działającym na ALK, ROS1, FLT3 oraz zmutowany EGFR[2]. Wandetanib hamuje zarówno EGFR jak i VEGFR, co czyni go użytecznym w terapii raka tarczycy[2]. Ta szeroka aktywność może zwiększać skuteczność, ale również ryzyko działań niepożądanych[22].

3.4 Klasyfikacja inhibitorów EGFR na pierwszą, drugą i trzecią generację

Inhibitory pierwszej generacji, reprezentowane przez gefitynib, erlotynib, lapatynib i ivotynib stanowią odwracalne, kompetytywne względem ATP inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR[7][8]. Związki te należą do klasy 4-anilochinazolin i działają poprzez wiązanie się do miejsca wiążącego ATP w domenie katalitycznej receptora[10][23].

Druga generacja inhibitorów EGFR-TKI, obejmująca afatynib, dakomitynib i neratynib, została opracowana w celu przewyciężenia oporności na inhibitory pierwszej generacji[8]. Związki te działają jako nieodwracalne inhibitory poprzez tworzenie kowalencyjnych wiązań z resztą Cys797 w domenie kinazy tyrozynowej[8].

Trzecia generacja inhibitorów EGFR-TKI, reprezentowana przez osymertynib, lazertynib i almonertynib, została stworzona w celu

przewyciężenia pojawiającej się oporności na leczenie związanej z mutacjami w genie *EGFR* [8]. Częsteczki te skutecznie hamują EGFR z mutacją T790M, jednocześnie wykazując mniejszą aktywność wobec EGFR typu dzikiego, co skutkuje lepszym profilem toksyczności[8].

Opisano kilka allosterycznych inhibitorów EGFR czwartej generacji, które wiążą się z miejscem w EGFR innym niż domena PTK [24]. Chociaż inhibitory te są nieskuteczne przeciwko NSCLC ze zmutowanym EGFR, wykazują synergistyczne działanie przeciwnowotworowe w połączeniu z inhibitorem EGFR, takim jak ozymertynib lub przeciwciało monoklonalne- cetuksymab. Kilka EGFR-TKI czwartej generacji oceniano pod kątem ich skuteczności przeciwko nowotworom niosącym podwójne lub potrójne mutacje EGFR, np. EAI001, EAI045, BLU-945 i BBT-176 [25][26][27]. Inhibitory tej generacji nie są jeszcze zatwierdzone do użytku klinicznego.

Inhibitory I generacji	Inhibitory II generacji	Inhibitory III generacji
Gefitynib Erlotynib Ikotynib Lapatynib	Afatynib Dakomitynib Neratynib	Almonertynib Lazertynib Ozymertynib

4. Charakterystyka poszczególnych inhibitorów EGFR

4.1 Afatynib

Afatynib jest silnym i nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej generacji, który hamuje receptory z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1),

HER2(ErbB2), ErbB3 i ErbB4[1]. Afatynib został zarejestrowany w Unii Europejskiej jesienią 2013 roku pod nazwą GIOTRIF®.

Zgodnie z ChPL wskazania do stosowania obejmują leczenie dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy TKI-EGFR z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR oraz leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związku platyny [17].

W modelach nieklinicznych z deregulacją szlaku ErbB afatynib podawany w monoterapii efektywnie blokuje przesyłanie sygnałów z receptora ErbB, co prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu lub jego regresji. Afatynib zachowuje znaczną aktywność przeciwnowotworową w liniach komórek NDRP *in vitro* i (lub) modelach guza *in vivo* (ksenoprzeszczepy lub modele transgeniczne), w których dominującymi mutacjami są mutacje izoform EGFR znanych ze swojej oporności na odwracalne inhibitory EGFR erlotynib i gefitynib, np. T790M lub T854A. Wykazano również aktywność kliniczną leku wobec guzów z mutacją T790M w egzonie 20. Wobec guzów NDRP z insercjami w egzonie 20 obserwowano ograniczoną aktywność kliniczną iniekliniczną [28].

4.2 Almonertynib

Almonertynib to nieodwracalny, małocząsteczkowy inhibitor kinazy EGFR trzeciej generacji o wysokiej selektywności wobec mutacji uwrażliwiających na *EGFR* i oporności na *T790M* [30]. W przeciwieństwie do inhibitorów kinazy EGFR pierwszej i drugiej generacji, które są związkami opartymi na strukturze chinazoliny, almonertynib jest lekiem na bazie pirymidyny (podobnie jak inne inhibitory kinazy EGFR trzeciej generacji) [11]. Wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie z cysteiną-797 w miejscu wiązania adenozynotrójfosforanu domeny kinazy tyrozynowej EGFR. Struktura almonertynibu jest zbliżona

do struktury ozymertynybu, różnica polega na zastąpieniu grupy metylowej grupą cyklopropylową na azocie indolu.

Almonertynib wykazał w badaniach dużą aktywność hamującą przeciwko T790M, T790M i L858R oraz T790M i Del19 [31]. Lek został zatwierdzony w 2020 r. przez Chińską Narodową Administrację Produktów Medycznych (NMPA) do leczenia zaawansowanego NDRP z mutacją EGFR T790M [29].

4.3 Brygatynib

Brygatynib jest inhibitorem wielokinazowym, zatwierdzonym przez FDA 28 kwietnia 2017 roku do leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ALK-dodatnim. W Unii Europejskiej lek został zarejestrowany 26 listopada 2018 r. pod nazwą ALUNBRIG®. Oprócz ALK brygatynib jest również aktywny przeciwko wielu typom kinaz, takim jak ROS1, receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1R), FLT3 i EGFR. Unikalną cechą strukturalną brygatynibu jest obecność grupy tlenku dimetylofosfiny (DMPO), która ma kluczowe znaczenie dla siły działania i selektywności względem kinazy ALK[32].

W badaniach przedklinicznych wykazano skuteczne hamowanie wzrostu komórek Ba/F3 z obecnością 17 mutacji genu *ALK* warunkujących oporność na kryzotynib, cerytynib i alektynib [33]. Brygatynib stanowi cenną opcję terapeutyczną u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem.

4.4 Dakomitynib

Dakomitynib jest doustnym, silnym i wysoce selektywnym inhibitorem drugiej generacji, który nieodwracalnie blokuje EGFR/HER1, HER2 i HER4 [14]. FDA zatwierdziło dakomitynib w 2018 roku do leczenia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami w eksonie 19 (delecja) lub eksonie 21 (substytucja L858R)[2]. W Unii Europejskiej pozwolenie

na dopuszczenie do obrotu dla preparatu VIZIMPRO® wydano 2 kwietnia 2019 r. [34].

W badaniach enzymatycznych dakomitynib wykazał wartości IC₅₀ wynoszące 6,0, 45,7 i 73,7 nM odpowiednio dla EGFR, HER2 i HER4[2]. Dakomitynib jest pierwszym inhibitorem EGFR drugiej generacji wykazującym istotną statystycznie korzyść w zakresie przeżycia całkowitego w randomizowanym badaniu trzeciej fazy [12].

4.5 Erlotinib

Erlotinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora typu I dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, który silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR [15]. Lek został zatwierdzony przez FDA w 2004 roku do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i w 2005 roku do terapii raka trzustki [2]. Erlotinib pod nazwą handlową TARCEVA® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 19 września 2005 roku.

Erlotinib jest stosowany w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z aktywującymi mutacjami receptora EGFR. Wskazania do stosowania erlotynibu obejmują także leczenie podtrzymujące u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z aktywującymi mutacjami EGFR oraz stabilizacją choroby po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie, leczenie po niepowodzeniu przynajmniej jednego wcześniejszego schematu chemioterapii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC [46] oraz leczenie przerzutowego raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną [35].

Erlotinib jest substratem dla glikoproteiny P, co wymaga ostrożności przy równoczesnym stosowaniu jej inhibitorów. Rozpuszczalność erlotynibu zmniejsza się przy pH >5, dlatego należy unikać równoczesnego stosowania

inhibitorów pompy protonowej. Palenie tytoniu zmniejsza ekspozycję na erlotynib o 50-60% [35].

4.6 Gefitynib

Gefitynib to inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI) wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), u których guzy wykazują specyficzne mutacje EGFR [36]. Pierwsze zatwierdzenie miało miejsce 5 maja 2003 roku. FDA udzieliła przyspieszonego zatwierdzenia gefitynibu jako monoterapii dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu zarówno chemioterapii opartej na platynie, jak i docetakselu [37]. Gefitynib wykazuje szczególną skuteczność u pacjentów z mutacjami aktywującymi w egzonach 19 i 21 genu EGFR, podczas gdy nie wykazuje istotnego działania klinicznego u pacjentów bez takich mutacji [38]. Dlatego 13 lipca 2015 roku FDA ponownie zatwierdziła gefitynib jako terapię pierwszego rzutu dla pacjentów z przerzutowym NSCLC, których guzy wykazują specyficzne mutacje EGFR (delecje w egzonie 19 lub substytucję L858R w egzonie 21), wykrywane testem zatwierdzonym przez FDA [39]. W Unii Europejskiej gefitynib otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 24 czerwca 2009 roku. Zatwierdzenie w UE preparatu IRESSA® obejmowało stosowanie leku u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym i przerzutowym NSCLC z aktywującymi mutacjami kinazy tyrozynowej EGFR, we wszystkich liniach terapii [38].

Gefitynib pozostaje istotnym elementem arsenału terapeutycznego w leczeniu NSCLC z mutacjami EGFR, oferując pacjentom poprawę jakości życia i wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby przy relatywnie dobrym profilu tolerancji [40].

4.7 Icotynib

Icotynib jest wysoce selektywnym inhibitorem EGFR zatwierdzonym w Chinach do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w czerwcu 2018 roku [2]. W badaniach na komórkach raka płuca A549 icotynib wykazał wartość IC₅₀ wynoszącą 8,8 μ M [2]. Lek jest dostępny głównie na rynku chińskim i stanowi alternatywę dla innych inhibitorów pierwszej generacji [16].

4.8 Lapatynib

Lapatynib należy do klasy inhibitorów kinaz tyrozynowych z grupy 4-anilochinazolin i jest pierwszym doustnym, odwracalnym inhibitorem o podwójnym mechanizmie działania [41]. Został początkowo zatwierdzony przez FDA w 2007 roku do leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w skojarzeniu z kapecytabiną [2]. EMA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lapatynibu pod nazwą handlową TYVERB® 10 czerwca 2008 r.

Unikalną cechą lapatynibu jest zdolność do jednoczesnego blokowania dwóch kluczowych szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych - receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR/HER1/ErbB1) oraz ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2/ErbB2) [42]. Szczególnie istotna jest zdolność lapatynibu do działania wewnątrzkomórkowego, w przeciwieństwie do przeciwciał monoklonalnych, które działają zewnątrzkomórkowo [43]. Pozwala to na aktywność przeciwko skróconej formie receptora HER2 (p95HER2), która powstaje w wyniku obcinania zewnętrznej domeny i jest jednym z mechanizmów oporności na trastuzumab [42].

4.9 Lazertynib

Lazertynib jest doustnym, nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji przeznaczonym do leczenia

niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). Selektywnie hamuje zarówno pierwotne aktywujące mutacje EGFR (delecje eksonu 19 i mutacje substytucyjne eksonu 21 L858R), jak i mutację oporności EGFR T790M, jednocześnie wykazując mniejszą aktywność wobec EGFR typu dzikiego [19].

Lazertynib pierwszą zgodę na dopuszczenie do obrotu otrzymał 18 stycznia 2021 r. w Republice Korei jako terapia stosowana w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacją *EGFR* T790M, którzy wcześniej otrzymywali EGFR-TKI [50]. W Unii Europejskiej lazertynib pod nazwą handlową LAZCLUZE® został zatwierdzony i wprowadzony do obrotu 20 stycznia 2025 r. do leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z delecją eksonu 19 genu *EGFR* lub mutacją substytucji L858R w eksonie 21 w skojarzeniu z amiwantamabem.

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy 3 MARIPOSA wykazano statystyczną przewagę skojarzenia amiwantamabu z lazertynibem nad ozymertynibem, zapewniając klinicznie istotną poprawę PFS, z wyższym wskaźnikiem DoR i korzystnym trendem OS. Profil bezpieczeństwa skojarzenia amiwantamabu z lazertynibem był zgodny z wcześniejszymi raportami [18].

4.10 Neratynib

Neratynib jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów EGFR, HER2 i HER4, zatwierdzonym przez FDA 17 lipca 2017 roku jako rozszerzoną terapię adjuwantową po trastuzumabie u dorosłych z wczesnym stadium raka piersi HER2-dodatniego [2]. W lutym 2020 roku FDA zatwierdziła neratynib w połączeniu z kapecytabiną do leczenia w zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim [2]. Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła neratynib w sierpniu 2018 roku do adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi HER2-dodatniego po terapii trastuzumabem [44]. Lek funkcjonuje na rynku europejskim pod nazwą handlową NERLYNX®.

Neratynib stanowi ważną opcję terapeutyczną, szczególnie w kontekście przedłużonej terapii uzupełniającej, gdzie jako jedyny inhibitor TKI otrzymał zatwierdzenie w tej sytuacji klinicznej [45].

4.11 Ozymertynib

Ozymertynib jest inhibitorem trzeciej generacji zatwierdzonym przez FDA w 2015 roku. Hamuje EGFR zarówno w przypadku aktywujących mutacji, jak i mutacji oporności T790M [3]. W Unii Europejskiej ozymertynib został dopuszczony do obrotu 1 lutego 2016 r pod nazwą handlową TAGRISSO®. Ozymertynib w zależności od wskazań może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny [47]. W badaniu FLAURA ozymertynib w pierwszej linii leczenia wykazał znamienne dłuższy czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia w porównaniu z inhibitorami pierwszej generacji [9]. W populacji kaukaskiej mediany przeżyć były prawie dwukrotnie większe (43 miesiące wobec 24 miesięcy) [9]. Ozymertynib ma potencjał na podwojenie 5-letnich przeżyć u chorych z mutacją EGFR [13].

4.12 Wandetanib

Wandetanib jest inhibitorem wielokinazowym działającym na EGFR i VEGFR, zatwierdzonym przez FDA w 2011 roku [52]. Lek jest głównie stosowany w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka tarczycy [8]. Wandetanib wykazuje aktywność również w niedrobnokomórkowym raku płuca, wątroby, piersi i okrężnicy [2].

Wandetanib został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 lutego 2012 roku pod nazwą handlową CAPRELSA® w leczeniu agresywnego i objawowego raka rdzeniastego tarczycy (MTC) u pacjentów z nieoperacyjną chorobą miejscowo zaawansowaną lub przerzutową [53].

5. Działania niepożądane inhibitorów EGFR-TKI

Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) stanowią przełomową terapię w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z mutacjami EGFR. Pomimo znaczącej poprawy wyników leczenia, w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią, leki te wiążą się z charakterystycznym profilem działań niepożądanych, które mogą znacząco wpływać na jakość życia pacjentów i wymagać modyfikacji dawkowania lub przerwania terapii. Zrozumienie mechanizmów powstawania tych działań niepożądanych oraz właściwe postępowanie kliniczne są kluczowe dla optymalizacji terapii onkologicznej.

Receptor EGFR charakteryzuje się wysoką ekspresją w tkankach pochodzenia nabłonkowego, w tym w skórze, przewodzie pokarmowym, wątrobie i płucach. W warunkach fizjologicznych EGFR reguluje kluczowe procesy komórkowe, takie jak proliferacja, różnicowanie, migracja i apoptoza komórek nabłonkowych [55]. Inhibitory EGFR-TKI poprzez blokadę aktywności kinazy tyrozynowej receptora zaburzają fizjologiczne szlaki sygnałowe, co prowadzi do charakterystycznych działań niepożądanych w obrębie skóry, paznokci, przewodu pokarmowego, wątroby, oczu i płuc [54]. Blokada sygnalizacji EGFR wpływa na szlaki RAS/RAF/MEK/ERK oraz PI3K/AKT/mTOR, które są kluczowe dla utrzymania integralności i funkcji tkanek nabłonkowych [56]

Właściwe postępowanie związane z działaniami niepożądanymi EGFR-TKI wymaga systematycznej oceny ich nasilenia zgodnie z kryteriami CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) oraz wdrożenia odpowiednich interwencji profilaktycznych i terapeutycznych. Kluczowe jest zachowanie równowagi między kontrolą działań niepożądanych a utrzymaniem skuteczności terapii przeciwnowotworowej [48][49].

5.1 Toksyczność skórna

Toksyczność skórna jest najczęstszym działaniem niepożądanym EGFR-TKI, występującym u 66-100% pacjentów. Mechanizm powstawania zmian skórnych związany jest z zaburzeniem homeostazy keratynocytów oraz aktywacją procesu zapalnego. Blokada EGFR prowadzi do upośledzenia migracji i wzrostu keratynocytów, zwiększonej ekspresji chemokin prozapalnych oraz aktywacji komórek układu odpornościowego. W konsekwencji dochodzi do ścieńczenia naskórka, w tym warstwy rogowej, co zwiększa przepuszczalność skóry i ryzyko infekcji bakteryjnych[55][57].

Najczęstszą postacią toksyczności skórnej jest wysypka trądzikopodobna, charakteryzująca się obecnością grudek i krost, szczególnie w okolicy twarzy, klatki piersiowej i pleców. Inne manifestacje to suchość skóry, świąd, pęknięcia skóry oraz reakcje fotouczulające. Nasilenie wysypki koreluje z odpowiedzią na leczenie, co sugeruje związek między mechanizmem działania przeciwnowotworowego a toksycznością skórą [58].

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań skórnych zaleca się profilaktyczne stosowanie emolientów i kremów ochronnych już od pierwszego dnia terapii, a także unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne[53].

Postępowanie w zależności od stopnia nasilenia powikłań skórnych w skali CTCAE:

- **Stopień 1:** Kontynuacja leczenia w niezminionej dawce, obserwacja stopnia nasilenia zmian lub zastosowanie miejscowo kremu z hydrokortyzonem lub żelu z klindamycyną.
- **Stopień 2:** Kontynuacja leczenia w niezminionej dawce, obserwacja stopnia nasilenia zmian. Zastosowanie kremu z hydrokortyzonem, żelu z klindamycyną lub maści z pimekrolimusem w połączeniu z doustnym antybiotykiem, najczęściej doksycykliną.

- **Stopień 3-4:** Redukcja dawki inhibitora EGFR obserwacja stopnia nasilenia zmian. Zastosowanie kremu z hydrokortyzonem, żelu z klindamycyną lub maści z pimekrolimusem w połączeniu z doustnym antybiotykiem, najczęściej doksycykliną oraz włączenie do terapii metyloprednizolonu.

W przypadku nasilenia się reakcji konieczne może być przerwanie podawania leku lub całkowite zaprzestanie jego podawania [59].

Zapalenie wałów paznokciowych (paronychia) występuje u 4-57% pacjentów leczonych EGFR-TKI, najczęściej w obrębie paznokci stóp. Mechanizm powstawania paronychia związany jest z zaburzeniem wzrostu i migracji keratynocytów oraz zwiększoną ekspresją chemokin prozapalnych, co prowadzi do ścieńczenia naskórka i zwiększonej penetracji fragmentów paznokcia do tkanek okołopaznokciowych. Często towarzyszy temu reaktywny rozrost naczyń w postaci ziarniniaków ropnych[59][60].

Leczenie zależy od stopnia nasilenia. W łagodnych przypadkach stosuje się miejscowe antybiotyki i środki przeciwzapalne. W ciężkich przypadkach może być konieczne chirurgiczne usunięcie płytki paznokciowej i oczyszczenie tkanki ziarniniakowej. Obiecujące wyniki wykazuje miejscowe zastosowanie betaksololu 0,25%, które w 97% przypadków prowadziło do całkowitego ustąpienia objawów [51].

5.2 Biegunka

Biegunka występuje u 20-95% pacjentów leczonych EGFR-TKI i jest szczególnie częsta w przypadku inhibitorów drugiej generacji. Mechanizm powstawania biegunki jest wieloczynnikowy i obejmuje trzy główne szlaki patofizjologiczne:

- **Nadmierna sekrecja chlorków.** EGFR w warunkach fizjologicznych hamuje sekrecję chlorków w enterocytach poprzez wpływ na kanały chlorkowe zależne od wapnia. Blokada EGFR prowadzi do utraty tego

mechanizmu hamującego, co skutkuje nadmierną sekrecją chlorków do światła jelita i następową sekrecją wody (biegunka sekrecyjna) [61][62].

- **Zaburzenia bariery jelitowej.** Inhibitory EGFR-TKI indukują deregulację homeostazy retikulum endoplazmatycznego w komórkach nabłonka jelitowego, prowadząc do apoptozy enterocytów i zaburzenia funkcji bariery jelitowej. Dochodzi do obniżenia ekspresji E-kadheryny i innych białek adhezyjnych, co zwiększa przepuszczalność jelita [61][62].
- **Zmiany histopatologiczne.** Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że EGFR-TKI powodują atrofię kosmków jelitowych, zmniejszenie powierzchni absorpcyjnej oraz nacieki zapalne w błaszcze właściwej [62].

Postępowanie w zależności od stopnia nasilenia powikłań w skali CTCAE:

- **Leczenie stopnia 1-2:** Loperamid jako lek pierwszego wyboru; modyfikacja diety (unikanie pokarmów wysokobłonnikowych, produktów mlecznych); odpowiednie nawodnienie; suplementacja elektrolitów [61][62].
- **Leczenie stopnia 3-4:** Przerwanie terapii EGFR-TKI; nawodnienie dożylne; korekcja zaburzeń elektrolitowych; rozważenie redukcji dawki lub zmiany preparatu [61][62].

5.3 Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)

Śródmiąższowa choroba płuc jest najpoważniejszym działaniem niepożądanym EGFR-TKI, odpowiedzialnym za 58% zgonów związanych z terapią. Częstość występowania ILD wynosi 1-5%, z wyższą incydencją w populacji japońskiej. Mechanizm powstawania ILD pozostaje niewyjaśniony, ale prawdopodobnie związany jest z zaburzeniem naprawy uszkodzeń nabłonka płucnego [63][64].

Zidentyfikowane czynniki ryzyka rozwojuILD obejmują: płeć męską, palenie tytoniu, wcześniejsze uszkodzenie płuc (włóknienie płuc), przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz niską sprawność ogólną, wcześniejszą radioterapię klatki piersiowej [63][64].

ILD wymaga natychmiastowego przerwania terapii EGFR-TKI niezależnie od stopnia nasilenia. Standardowe leczenie obejmuje kortykosteroidy systemowe oraz leczenie wspomagające. W przypadku podejrzenia infekcji bakteryjnej należy rozważyć antybiotykoterapię. Rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania i szybkiego wdrożenia leczenia [63][64].

5.4 Hepatotoksyczność

Hepatotoksyczność występuje u 12-70% pacjentów leczonych EGFR-TKI, z czego 1-18% to przypadki ciężkie (stopień ≥ 3). Mechanizm hepatotoksyczności indukowanej przez EGFR-TKI nie jest w pełni poznany. Dostępne dane histopatologiczne wskazują na martwicę hepatocytów jako najczęstszą postać uszkodzenia wątroby [65]. Hepatotoksyczność towarzysząca leczeniu inhibitorami EGFR-TKI objawia się najczęściej nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, tj. niewielkie i umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz podwyższenie stężenia bilirubiny, które mają przeważnie charakter przemijający i nie wymagają zaprzestania leczenia. 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 [66].

Badania wykazują różnice w hepatotoksyczności między poszczególnymi EGFR-TKI. Gefitynib i erlotynib wiążą się z wyższym ryzykiem hepatotoksyczności w porównaniu z ikotynibem. Metaanaliza wykazała, że gefitynib charakteryzuje się znacząco wyższym ryzykiem podwyższenia ALT w porównaniu z placebo i dakomitynibem. Różnice te mogą wynikać

z odmiennymi właściwościami farmakologicznymi, w tym czasu półtrwania i szlaków metabolicznych [65].

Postępowanie w hepatotoksyczności obejmuje regularne monitorowanie funkcji wątroby, szczególnie w pierwszych dwóch miesiącach terapii. W przypadku podwyższenia aminotransferaz do stopnia 3 CTCAE należy wykluczyć inne przyczyny hepatotoksyczności i rozważyć czasowe przerwanie leczenia. Leczenie można wznowić po ustąpieniu toksyczności do stopnia 1 lub całkowitej normalizacji [65][67].

6. Podsumowanie

Inhibitory EGFR stanowią przełomową grupę leków w onkologii molekularnej, która zrewolucjonizowała leczenie nowotworów z aberracjami w genie EGFR. Rozwój trzech generacji inhibitorów odzwierciedla postęp w zrozumieniu mechanizmów oporności i dążenie do optymalizacji terapii. Inhibitory pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib, zapoczątkowały erę terapii ukierunkowanej w niedrobnokomórkowym raku płuca, osiągając około 70% odpowiedzi u pacjentów z mutacjami aktywującymi EGFR.

Inhibitory drugiej generacji: afatynib i dakomitynib, poprzez nieodwracalne wiązanie z receptorem i szersze spektrum działania na rodzinę HER, poprawiły wyniki leczenia, a dakomitynib jako pierwszy wykazał istotną korzyść w zakresie przeżycia całkowitego. Ozymertynib, reprezentujący trzecią generację, przezwyciężył główne ograniczenie wcześniejszych generacji poprzez aktywność wobec mutacji oporności T790M, podwajając mediany przeżycia w populacji kaukaskiej.

Klasyfikacje inhibitorów EGFR według różnych kryteriów: mechanizmu działania, spektrum kinaz docelowych, zastosowań klinicznych, odzwierciedlają różnorodność tej grupy leków i umożliwiają precyzyjny dobór terapii do charakterystyki molekularnej nowotworu. Spektrum działań niepożądanych, zdominowane przez zmiany skórne i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wymaga

odpowiedniego postępowania profilaktycznego i leczniczego, ale rzadko stanowi przeszkodę w kontynuacji terapii.

Pomimo znaczących sukcesów terapeutycznych wyzwaniem pozostaje ciągły rozwój mechanizmów oporności wymagający odkrywania nowych cząsteczek i strategii terapeutycznych. Przyszłość terapii inhibitorami EGFR będzie prawdopodobnie obejmować dalsze udoskonalanie selektywności, rozwój terapii kombinowanych oraz wykorzystanie biomarkerów do jeszcze bardziej precyzyjnego doboru leczenia. Inhibitory EGFR ustanowiły nowy standard w onkologii, demonstrując moc medycyny precyzyjnej i otwierając drogę dla rozwoju innych terapii ukierunkowanych molekularnie.

7. Piśmiennictwo

1. Magdalena Knetki-Wróblewska, Adam Płużański, Maciej Krzakowski Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR w leczeniu pierwszej lub drugiej linii u chorych z mutacją aktywującą w genie EGFR *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2014, tom 10, nr 4, 184–191 ISSN 1734–3542.
2. Zubair T, Bandyopadhyay D. Small Molecule EGFR Inhibitors as Anti-Cancer Agents: Discovery, Mechanisms of Action, and Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 31;24(3):2651. doi: 10.3390/ijms24032651. PMID: 36768973; PMCID: PMC9916655.
3. Marek Z. Wojtukiewicz, Ewa Sierko, Paweł Szambora Patofizjologiczne podstawy terapii ukierunkowanej na zahamowanie funkcji receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010, tom 6, nr 5, 217–227 ISSN 1734–3542
4. Katarzyna Sobańska, Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak Skórne działania niepożądane drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. epi dermal growth factor receptor) *FARMACJA WSPÓŁCZESNA* 2013; 6: 33-40.
5. Badanie mutacji genu EGFR - dlaczego warto wykonać? <https://onkolmed.pl/>
6. Anna Kowalczyk, Ewa Szutowicz-Zielińska, Rafał Dziadziuszko, Jacek Jassem Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca *Onkologia w Praktyce Klinicznej* Tom 1, nr 4, 217–224 ISSN 1734–3542.
7. Karachaliou N, Fernandez-Bruno M, Bracht JWP, Rosell R. EGFR first- and second-generation TKIs-there is still place for them in EGFR-mutant NSCLC patients. *Transl Cancer Res.* 2019 Jan;8(Suppl 1):S23-S47. doi: 10.21037/tcr.2018.10.06. PMID: 35117062; PMCID: PMC8797317.
8. Zhang H. Three generations of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors developed to revolutionize the therapy of lung cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Nov 24;10:3867-3872. doi: 10.2147/DDDT.S119162. PMID: 27920501; PMCID: PMC5125803.
9. do Amaral DN, Lategahn J, Fokoue HH, da Silva EMB, Sant'Anna CMR, Rauh D, Barreiro EJ, Laufer S, Lima LM. A novel scaffold for EGFR inhibition: Introducing N-(3-(3-phenylureido)quinoxalin-6-yl) acrylamide derivatives. *Sci Rep.* 2019 Jan 9;9(1):14. doi: 10.1038/s41598-018-36846-7. PMID: 30626888; PMCID: PMC6327040.
10. Șandor A, Ionuț I, Marc G, Oniga I, Eniu D, Oniga O. Structure-Activity Relationship Studies Based on Quinazoline Derivatives as EGFR Kinase Inhibitors (2017-Present). *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Apr 3;16(4):534. doi: 10.3390/ph16040534. PMID: 37111291; PMCID: PMC10141396.
11. Hu X, Wang D, Tong Y, Tong L, Wang X, Zhu L, Xie H, Li S, Yang Y, Xu Y. Design, Synthesis, and Evaluation of Ribose-Modified Anilinopyrimidine Derivatives as EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Front Chem.* 2017 Nov 15;5:101. doi: 10.3389/fchem.2017.00101. PMID: 29250520; PMCID: PMC5715404.

12. Smaill JB, Rewcastle GW, Loo JA, Greis KD, Chan OH, Reyner EL, Lipka E, Showalter HD, Vincent PW, Elliott WL, Denny WA. Tyrosine kinase inhibitors. 17. Irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor: 4-(phenylamino)quinazoline- and 4-(phenylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidine-6-acrylamides bearing additional solubilizing functions. *J Med Chem.* 2000 Apr 6;43(7):1380-97. doi: 10.1021/jm990482t. PMID: 10753475.
13. Katarzyna Sobańska, Edyta Szałek, Agnieszka Kamińska, Edmund Grześkowiak Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przeciwnowotworowej FARMACJA WSPÓŁCZESNA 2011; 4: 185-190.
14. Winiarczyk K, Piórek A, Krzakowski M. ALK, ROS1 and EGFR next-generation tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 150–157. DOI: 10.5603/OCP.2018.0042.
15. Amelia T, Kartasasmita RE, Ohwada T, Tjahjono DH. Structural Insight and Development of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Molecules.* 2022 Jan 26;27(3):819. doi: 10.3390/molecules27030819. PMID: 35164092; PMCID: PMC8838133.
16. Abourehab MAS, Alqahtani AM, Youssif BGM, Gouda AM. Globally Approved EGFR Inhibitors: Insights into Their Syntheses, Target Kinases, Biological Activities, Receptor Interactions, and Metabolism. *Molecules.* 2021 Nov 4;26(21):6677. doi: 10.3390/molecules26216677. PMID: 34771085; PMCID: PMC8587155.
17. Lazcluze 80 mg, 240 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp 01.09.2025 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lazcluze>
18. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC Byoung C. Cho, M.D., Ph.D. <https://orcid.org/0000-0002-5562-270X>, Shun Lu, M.D., Ph.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Alexander I. Spira, M.D., Ph.D., Nicolas Girard, M.D., Ph.D., Jong-Seok Lee, M.D., Ph.D., Se-Hoon Lee, M.D., Ph.D., +50 , for the MARIPOSA Investigators DOI: 10.1056/NEJMoa2403614.
19. Komunikat prasowy Yuhan's lung cancer treatment lazertinib wins approval Published : Jan. 18, 2021 <https://www.koreaherald.com/article/2540555>
20. Uribe ML, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 1;13(11):2748. doi: 10.3390/cancers13112748. PMID: 34206026; PMCID: PMC8197917.
21. Diagnostyka molekularna i leczenie ukierunkowane na EGFR Rozmowa z prof. Dariuszem M. Kowalskim, kierownikiem Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Płuca I KLATKI Piersiowej Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie, prezesem Polskiej Grupy Raka Płuca. <https://swiatlekarza.pl/diagnostyka-molekularna-i-leczenie-ukierunkowane-na-egfr/>
22. Płużański A, Piórek A. Side effects of tyrosine kinase inhibitors - management guidelines. *Oncology in Clinical Practice.* 2016;12(4):113–118. doi:10.5603/OCP.2016.0004.

23. Ranson M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer*. 2004 Jun 14;90(12):2250-5. doi: 10.1038/sj.bjc.6601873. PMID: 15150574; PMCID: PMC2410290.
24. Tripathi SK, Biswal BK. Allosteric mutant-selective fourth-generation EGFR inhibitors as an efficient combination therapeutic in the treatment of non-small cell lung carcinoma. *Drug Discov Today*. 2021 Jun;26(6):1466-1472. doi: 10.1016/j.drudis.2021.02.005. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33581322.
25. Wang S, Song Y, Liu D. EAI045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance. *Cancer Lett*. 2017 Jan 28;385:51-54. doi: 10.1016/j.canlet.2016.11.008. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27840244.
26. Du X, Yang B, An Q, Assaraf YG, Cao X, Xia J. Acquired resistance to third-generation EGFR-TKIs and emerging next-generation EGFR inhibitors. *Innovation (Camb)*. 2021 Apr 3;2(2):100103. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100103. PMID: 34557754; PMCID: PMC8454558.
27. Piper-Vallillo AJ, Sequist LV, Piotrowska Z. Emerging Treatment Paradigms for EGFR-Mutant Lung Cancers Progressing on Osimertinib: A Review. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 18;JCO1903123. doi: 10.1200/JCO.19.03123. Epub ahead of print. PMID: 32552277.
28. Giotrif 20 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp 01.09.2025 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/giotrif>
29. Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). *J Hematol Oncol*. 2020 Oct 27;13(1):143. doi: 10.1186/s13045-020-00977-0. PMID: 33109256; PMCID: PMC7590700.
30. OA02.03 The Third Generation EGFR Inhibitor (EGFR-TKI) HS-10296 in Advanced NSCLC Patients with Resistance to First Generation EGFR-TKI Lu, S. et al. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 14, Issue 10, S208 - S209.
31. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Almonertinib (HS-10296) in Pretreated Patients With EGFR-Mutated Advanced NSCLC: A Multicenter, Open-label, Phase 1 Trial.
32. Huang WS, Liu S, Zou D, Thomas M, Wang Y, Zhou T, Romero J, Kohlmann A, Li F, Qi J, Cai L, Dwight TA, Xu Y, Xu R, Dodd R, Toms A, Parillon L, Lu X, Anjum R, Zhang S, Wang F, Keats J, Wardwell SD, Ning Y, Xu Q, Moran LE, Mohemmad QK, Jang HG, Clackson T, Narasimhan NI, Rivera VM, Zhu X, Dalgarno D, Shakespeare WC. Discovery of Brigatinib (AP26113), a Phosphine Oxide-Containing, Potent, Orally Active Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase. *J Med Chem*. 2016 May 26;59(10):4948-64. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00306. Epub 2016 May 12. PMID: 27144831.
33. James Chih-Hsin Yang, Sai-Hong Ou, Luigi De Petris, Shirish Gadgil, Leena Gandhi, Dong-Wan Kim, Fabrice Barlesi, Ramaswamy Govindan, Anne-Marie Dingemans, Lucio Crinò, Hervé Léna, Sanjay Popat, Jin Seok Ahn, Eric Dansin, Sophie Golding, Walter Bordogna, Bogdana Balas, Peter N. Morcos, Ali Zeaiter, Alice Shaw. Pooled Efficacy and Safety Data from Two Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK+ Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).

34. Vizimpro 15 mg, 30 mg, 45 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp 01.09.2025 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vizimpro>
35. Tarceva 25 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp 01.09.2025 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tarceva>
36. Martin H. Cohen, Grant A. Williams, Rajeshwari Sridhara, Gang Chen, Richard Pazdur, FDA Drug Approval Summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa[®]) Tablets, *The Oncologist*, Volume 8, Issue 4, August 2003, Pages 303-306, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.8-4-303>
37. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist*. 2003;8(4):303-6. doi: 10.1634/theoncologist.8-4-303. PMID: 12897327.
38. Iressa 250 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp 01.09.2025 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iressa>
39. Kazandjian D, Blumenthal GM, Yuan W, He K, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 Mar 15;22(6):1307-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2266. PMID: 26980062.
40. Sim EHA, Yang IA, Wood-Baker R, Bowman RV, Fong KM. Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 1. Art. No.: CD006847. DOI: 10.1002/14651858.CD006847.pub2.
41. Liao J, Gallas M, Pegram M, Slingerland J. Lapatinib: new opportunities for management of breast cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2010 Nov 15;2:79-91. doi: 10.2147/BCTT.S5929. PMID: 24367169; PMCID: PMC3846530.
42. Untch M, Lück HJ. Lapatinib - Member of a New Generation of ErbB-Targeting Drugs. *Breast Care* (Basel). 2010;5(s1):8-12. doi: 10.1159/000285750. Epub 2010 Apr 26. PMID: 20847830; PMCID: PMC2931094.
43. Xuhong JC, Qi XW, Zhang Y, Jiang J. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *Am J Cancer Res*. 2019 Oct 1;9(10):2103-2119. PMID: 31720077; PMCID: PMC6834479.
44. Nerlynx (neratinib) for the Treatment of Breast Cancer April 23 2019 <https://www.clinicaltrialsarena.com/>
45. Schlam, I., Swain, S.M. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *npj Breast Cancer* 7, 56 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00265-1>
46. Lyseng-Williamson KA. Erlotinib : a guide to its use in first-line treatment of non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor-activating mutations. *Mol Diagn Ther*. 2013 Feb;17(1):57-62. doi: 10.1007/s40291-013-0015-x. PMID: 23334845.

47. Tagrisso 40 mg, 80 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp 01.09.2025 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>
48. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Murphy BA; MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1079-95. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21630130; PMCID: PMC3128700.
49. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2011 Jun;18(3):126-38. doi: 10.3747/co.v18i3.877. PMID: 21655159; PMCID: PMC3108866.
50. LBA14 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial Cho, B.C. et al. *Annals of Oncology*, Volume 34, S1306.
51. Yen CF, Hsu CK, Yang HS, Lee CN, Chi CC, Chung WH, Wang CL, Pang JS, Wang CW, Ko YS, Lu CW. Treatment of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced severe paronychia with pyogenic granuloma-like lesions with topical betaxolol: an open-label observation study. *Int J Dermatol*. 2020 Mar;59(3):326-332. doi: 10.1111/ijd.14730. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31763692.
52. Caprelsa 100 mg, 300 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp 01.09.2025r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/caprelsa>
53. Plużański A, Piórek A. Side effects of tyrosine kinase inhibitors — management guidelines. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 113–118. DOI: 10.5603/OCP.2016.0004.
54. Huang, J., Meng, L., Yang, B. et al. Safety Profile of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: A Disproportionality Analysis of FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep* 10, 4803 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61571-5>
55. Shyam Sunder, S., Sharma, U.C. & Pokharel, S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Sig Transduct Target Ther* 8, 262 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01469-6>
56. Li Y, Fu R, Jiang T, Duan D, Wu Y, Li C, Li Z, Ni R, Li L, Liu Y. Mechanism of Lethal Skin Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Related Treatment Strategies. *Front Oncol*. 2022 Feb 10;12:804212. doi: 10.3389/fonc.2022.804212. PMID: 35223483; PMCID: PMC8866822.
57. Cutaneous adverse event profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials.. *J Clin Oncol* 42, e20049-e20049(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e20049

58. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2011 Jun;18(3):126-38. doi: 10.3747/co.v18i3.877. PMID: 21655159; PMCID: PMC3108866.
59. Califano R, Tariq N, Compton S, Fitzgerald DA, Harwood CA, Lal R, Lester J, McPhelim J, Mulatero C, Subramanian S, Thomas A, Thatcher N, Nicolson M. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs*. 2015 Aug;75(12):1335-48. doi: 10.1007/s40265-015-0434-6. PMID: 26187773; PMCID: PMC4532717.
60. Kaur I, Gandhi V, Jakhar D. Acute Paronychia and Reactive Capillary Proliferation in a Patient on Erlotinib. *Indian J Dermatol*. 2020 May-Jun;65(3):236-237. doi: 10.4103/ijd.IJD_348_18. PMID: 32565575; PMCID: PMC7292448.
61. Tao G, Chityala PK. Epidermal growth factor receptor inhibitor-induced diarrhea: clinical incidence, toxicological mechanism, and management. *Toxicol Res (Camb)*. 2021 May 3;10(3):476-486. doi: 10.1093/toxres/tfab026. PMID: 34141161; PMCID: PMC8201561.
62. Cárdenas-Fernández D, Soberanis Pina P, Turcott JG, et al. Management of diarrhea induced by EGFR-TKIs in advanced lung adenocarcinoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023;15. doi:10.1177/17588359231192396
63. Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, Kusumoto S, Kishino Y, Manabe R, Sagara H. Molecular and Clinical Features of EGFR-TKI-Associated Lung Injury. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 14;22(2):792. doi: 10.3390/ijms22020792. PMID: 33466795; PMCID: PMC7829873.
64. He Y, Zhou C. Tyrosine kinase inhibitors interstitial pneumonitis: diagnosis and management. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Nov;8(Suppl 3):S318-S320. doi: 10.21037/tlcr.2019.05.02. PMID: 31857955; PMCID: PMC6894986.
65. Qian J, Zhang X, Zhang B, Yan B, Wang L, Gu P, Wang W, Wang H, Han B. Tyrosine Kinase Inhibitor-Related Hepatotoxicity in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: A Real-World Retrospective Study. *Cancer Manag Res*. 2020 May 11;12:3293-3299. doi: 10.2147/CMAR.S237968. PMID: 32494193; PMCID: PMC7227784.
66. 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.
67. Liao D, Yu L, Chen S, Liu N, Tang J, Yang N. The safety profile of EGFR/ALK-TKIs administered immediately before or after ICIs in advanced NSCLC. *Int Immunopharmacol*. 2023 Mar;116:109787. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109787. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36774856.