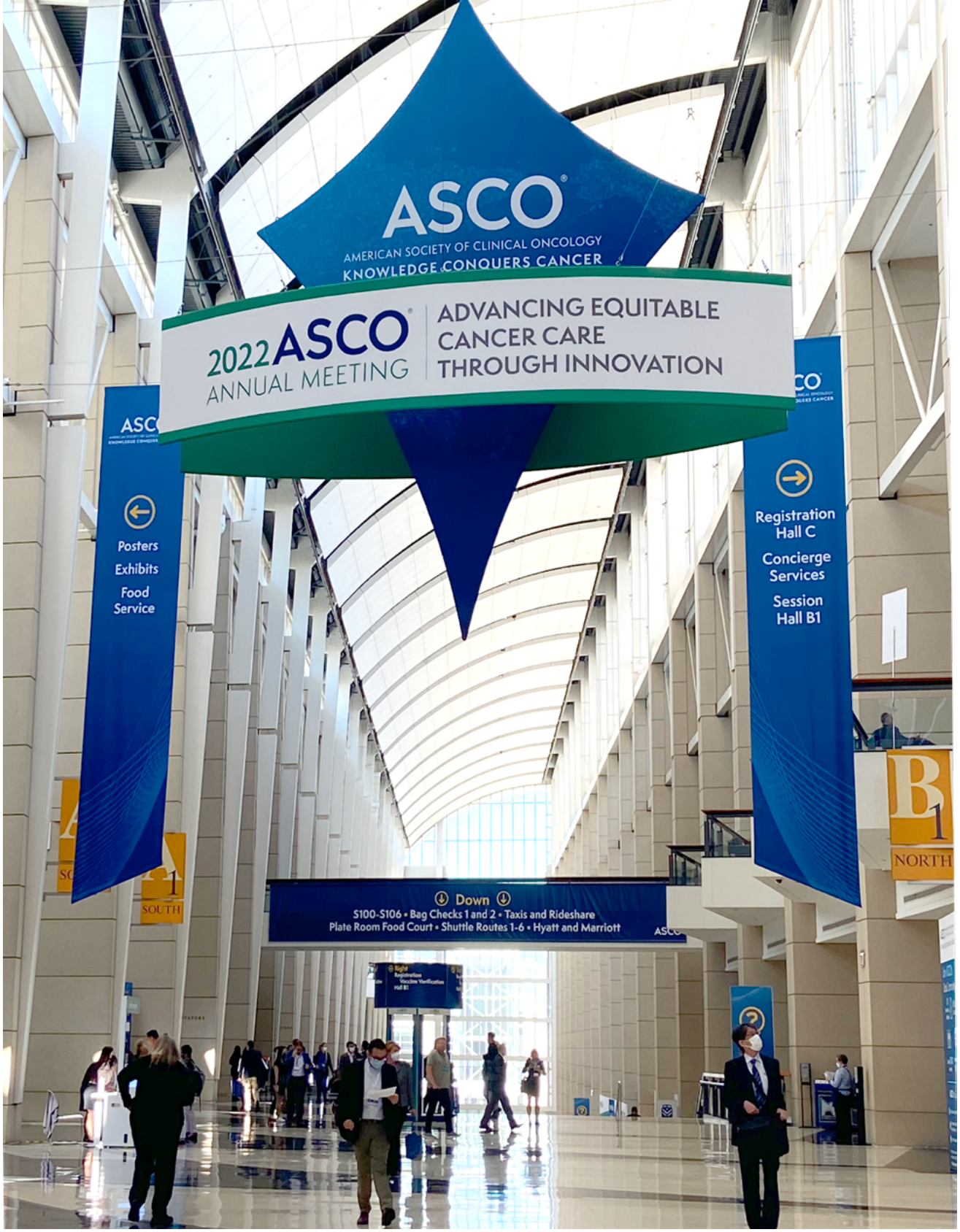


Polacy na ASCO 2022

Opracowania doniesień z kongresu ASCO 2022,
których pierwszymi autorami są Polacy

REDAKCJA I KOREKTA
prof. Jacek Jassem i dr Anna Kowalczyk

OPRACOWANIE STRESZCZEŃ
lekarz Tadeusz Denisso

WYBÓR, KONCEPCJA, ZDJĘCIA
Andrzej Milewski

PROJEKT GRAFICZNY I SKŁAD
f2fevolution Marek Kustosz, Al. KEN 55 lok. 91,
02-797 Warszawa

NADZÓR, WYDANIE I UMIESZCZENIE W INTERNECIE
f2fevolution Marek Kustosz, Al. KEN 55 lok. 91,
02-797 Warszawa

ORYGINAŁY STRESZCZEŃ W JĘZYKU ANGIELSKIM SĄ DOSTĘPNE POD ADRESEM
https://meetings.asco.org/abstracts-presentations

Wydano przy okazji XXI Konferencji “Spotkanie Po ASCO”, Gdańsk, 1-2 lipca 2022 r., www.poasco.pl

SPIS TREŚCI

Epidemiology and clinical impact of EGFR mutation in patients with lung cancer after radical surgical treatment 5-6
MACIEJ BRYL I WSP.

Sequential treatment with targeted and immune checkpoint inhibitor therapies in patients with BRAF positive metastatic melanoma: real-world data 7-8
BOŻENA CYBULSKA-STOPA I WSP.

Is the BRAF mutation still an unfavorable risk factor in patients with metastatic melanoma in the era of modern therapies? 9-10
BOŻENA CYBULSKA-STOPA I WSP.

ATLAS: a phase 3 randomized trial of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide alone after stem-cell transplant for multiple myeloma 11-12
DOMINIK DYTFELD I WSP.

Phase I/II trial of RVU120 (SEL120), a CDK8/CDK19 inhibitor in patients with relapsed/refractory metastatic or advanced solid tumors 13-14
RAFAŁ DZIADZIUSZKO I WSP.

MagnetisMM-5: An open-label, multicenter, randomized phase 3 study of elranatamab as monotherapy and in combination with daratumumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma 15-16
SEBASTIAN GROSICKI I WSP.

Acalabrutinib versus rituximab plus idelalisib or bendamustine in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: ASCEND results at 4 years of follow-up. 17-19
WOJCIECH JURCZAK I WSP.

Comparison of prognostic reliability of TNM staging systems version 7/8 and SARCULATOR in primary localized liposarcomas of the extremity or trunk wall 21-22
HANNA KOSEŁA-PATERCZYK I WSP.

Awareness of the link between HPV, cervical cancer, and HPV vaccination: An online survey among Polish women. 23-24
ARTUR KOTOWSKI I WSP.

Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumors. 25-26
MACIEJ JERZY KRZAKOWSKI I WSP.

Improved response prediction to immune checkpoint inhibition by combining TMB and WGS-based genomic features in NSCLC. 27-28
KLAUDIA PACEWICZ I WSP.

miRNA signatures of prognostic significance in single hormone receptor-positive breast cancer. 29-30
ELŻBIETA SENKUS-KONEFKA I WSP.

The long-term analysis of prognostic role of mutational status in primary resectable gastrointestinal stromal tumors (GIST). 31-32
PAWEŁ SOBCZUK I WSP.

Opracowanie streszczeń prac polskich autorów na ASCO 2022

W DNIACH 3–7 CZERWCA 2022 ROKU ODBYŁ SIĘ DOROCZNY KONGRES AMERYKAŃSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ, NAJWAŻNIEJSZEJ ONKOLOGICZNEJ KONFERENCJI NA ŚWIECIE.

Po dwuletniej przerwie z powodu utrzymującej się pandemii SARS-CoV-2, kiedy wydarzenie odbywało się on-line, tegoroczny kongres powrócił do tradycyjnego spotkania uczestników w Chicago.

Uczestniczyło w nim ponad 30 tysięcy osób ze 130 krajów, biorących udział w ponad 200 sesjach, ponad 85 transmisjach internetowych, mając dostęp do ponad 2 500 plakatów.

W tym roku, spośród 5 198 prac przedstawionych na ASCO, w 13 pierwszymi autorami byli naukowcy z Polski. Poniżej zamieszczono ich przegląd.

Epidemiology and clinical impact of EGFR mutation in patients with lung cancer after radical surgical treatment

MACIEJ BRYL, MAGDALENA SIELEWICZ, BARTŁOMIEJ BUDNY, ALDONA WOŹNIAK, PIOTR GABRYEL, MARIUSZ KASPRZYK, ALEKSANDER BARINOW-WOJEWÓDZKI, CEZARY PIWKOWSKI

Epidemiologia i znaczenie kliniczne mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) u chorych na raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym to temat pracy Macieja Bryla i wsp. Większość danych związanych z mutacjami EGFR dotyczy zaawansowanego nieoperacyjnego gruczolakoraka płuca, podczas gdy dane dotyczące częstości ich występowania u chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym są ograniczone. Ze względu na obiecujące wyniki uzupełniającego pooperacyjnego leczenia ozymertynibem, potrzebne jest szacunkowe określenie docelowej grupy takich chorych w codziennej praktyce klinicznej. Celem badania była ocena występowania mutacji EGFR u chorych na gruczolakoraka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym i analiza ich wartości rokowniczej w porównaniu do grupy chorych bez tych mutacji. Jednoośrodkowa retrospektywna analiza obejmowała grupę 732 chorych rasy kaukaskiej z histopatologicznie zweryfikowanym rozpoznaniem raka gruczołowego płuca, poddanych anatomicznej resekcji tkanki płucnej od stycznia 2016 do grudnia 2020 roku, u których oznaczono mutację EGFR przy użyciu Cobas EGFR mutation test v.2. Analizą objęto następujące czynniki: częstość występowania mutacji EGFR, czas wolny od choroby (DFS) i czas całkowitego przeżycia (OS). Mutację EGFR wykryto u 65 chorych leczonych chirurgicznie (8,9%); wynik ten nie różnił się znamiennie w porównaniu do chorych na gruczolakoraka płuca w zaawansowanym stadium (7,9%). Mutacja EGFR występowała częściej u kobiet (u 40 spośród 344 kobiet [14%] i u 17 spośród 388 mężczyzn [4,4%]). Delecje w obrębie eksonu 19. i mutacje L858R w eksonie 21. stanowiły odpowiednio 49,2% i 24,6% wszystkich mutacji. W jednym przypadku stwierdzono współwystępowanie mutacji L858R z mutacją T790M w eksonie 20. Szczegółowe wyniki względem stopnia zaawansowania przedstawiono w tabeli. Występowanie mutacji EGFR nie miało znamiennego wpływu na DFS ani na OS u chorych po radykalnej resekcji raka płuca.

Tabela. Podsumowanie wyników mutacji EGFR według stopnia zaawansowania

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA (WG 8. EDYCJI WYTYCZNYCH IASLC)	CHORZY Z MUTACJĄ EGFR [N (%)]
IA	12 (7,3)
IB	20 (10,2)
IIA	5 (10,9)
IIB	8 (5,9)
IIIA	16 (10,8)
IIIB	4 (9,8)

MACIEJ BRYL

Maciej Bryl jest kierownikiem Oddziału Onkologii Klinicznej Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu. Jest absolwentem Akademii medycznej w Poznaniu (1996), specjalistą onkologii klinicznej (2009) i doktorem nauk medycznych (2012). Od początku swej kariery zawodowej interesuje się nowotworami klatki piersiowej. W 2011 uczestniczył w European Thoracic Oncology Masterclass w Turynie. Od 2021 roku pełni funkcję dyrektora ds. medycznych WCPiT.

Sequential treatment with targeted and immune checkpoint inhibitor therapies in patients with BRAF positive metastatic melanoma: real-world data

BOŻENA CYBULSKA-STOPA, ANNA MAŁGORZATA CZARNECKA, KRZYSZTOF OSTASZEWSKI, KAROLINA PIEJKO, MARCIN ZIĘTEK, ROBERT DZIURA, EWA RUTKOWSKA, ŁUKASZ GALUS, BARBARA ZIÓŁKOWSKA, NATASZA KEMPA-KAMIŃSKA, JOANNA SEREDYŃSKA, AGNIESZKA KAMYCKA, WIESŁAW BAL, ANNA SURUS-HYLA, TOMASZ ŚWITAJ, PAWEŁ ROGALA, GRAŻYNA KAMIŃSKA-WINCIOREK, RAFAŁ SUWIŃSKI, JACEK MACKIEWICZ, PIOTR RUTKOWSKI

Bożena Cybulska-Stopa i wsp. to autorzy pracy przedstawiającej wyniki realnej praktyki klinicznej sekwencyjnego leczenia chorych na rozsianego czerniaka z mutacją BRAF z zastosowaniem leczenia celowanego (TT) i inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (IT). Zastosowanie TT i IT znamiennie wydłużyło przeżycie chorych na rozsianego czerniaka, szczególnie z obecnością mutacji BRAF. Optymalna kolejność wykorzystania tych sposobów leczenia pozostaje nadal kwestią dyskusji. Intencją autorów była ocena rzeczywistej praktyki klinicznej i wyników leczenia chorych na czerniaka leczonych sekwencyjnie. Do badania włączono 585 chorych na nieresekcyjnego lub rozsianego czerniaka z mutacją BRAF, którzy rozpoczęli TT (inhibitory BRAF i MEK) i/lub IT (anty-PD-1) od 1 października 2016 do 31 grudnia 2020 roku. Oceniano następujące czynniki kliniczne: wiek, płeć, stan sprawności wg ECOG, wyjściowe stężenie LDH, lokalizację przerzutów, odpowiedź na leczenie oraz występowanie objawów niepożądanych immunoterapii. W ocenie przeżycia zastosowano metodę Kaplana-Meiera, a do porównań pomiędzy grupami wykorzystano testy log-rank i chi2. Jako punkt odcięcia danych wyznaczono 31 grudnia 2021. Spośród 585 chorych włączonych do badania 170 (29%) otrzymało IT, a 415 (71%) - TT w pierwszej linii leczenia. 331 chorych (56%) otrzymało tylko jedną linię leczenia, w tym 245/415 chorych (59%) wyłącznie TT oraz 84/170 (49%) chorych wyłącznie IT (anty-PD-1). Progresję choroby stwierdzono u 175 chorych (71%) w grupie poddanej wyłącznie TT oraz u 43 chorych (51%) - w grupie poddanej wyłącznie IT. Spośród 254 chorych zakwalifikowanych do leczenia sekwencyjnego 168 chorych (29%) otrzymało TT, następnie IT (TT-IT), 64 (11%) - IT, następnie TT (IT-TT) oraz 22 (4%) - sekwencję IT-IT (anty-PD-1, następnie anty-CTLA-4). Chorzy z przerzutami do mózgu i podwyższonym stężeniem LDH znamiennie częściej w pierwszej linii leczenia otrzymywali TT, podczas gdy większa liczba chorych z prawidłowym stężeniem LDH otrzymała IT-IT. Nie odnotowano żadnych innych znamiennych różnic w zakresie wyjściowej charakterystyki klinicznej dla grup IT-TT, TT-IT oraz IT-IT. W grupie cho-

rych poddanych wyłącznie jednej linii IT mediana całkowitego czasu przeżycia (mOS) nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie wyłącznej TT wyniosła ona jedynie 11,8 miesiąca. Szacowana mOS dla chorych otrzymujących w pierwszej linii IT lub TT różniła się znamiennie (p=0,02; HR=0,74, CI 95% 0,6-0,9) i osiągnęła odpowiednio 25,6 miesiąca i 15,3 miesiąca; nie zaobserwowano znamiennych różnic w mOS w podgrupach chorych bez przerzutów do mózgu (p=0,56) i z prawidłowym stężeniem LDH (p=0,36). Wśród leczonych sekwencyjnie IT-TT, TT-IT oraz IT-IT mOS wyniosła odpowiednio 19,6; 19,9 i 35,9 miesiąca. Nie odnotowano znamiennej różnicy w OS pomiędzy grupami IT-TT oraz TT-IT (p=0,65), jak również pomiędzy grupami IT-TT, TT-IT oraz IT-IT (p=0,19). We wnioskach autorzy stwierdzają, że w danych z rzeczywistej praktyki klinicznej OS chorych otrzymujących w pierwszej linii IT był dłuższy w porównaniu do otrzymujących TT, lecz może być to związane z występowaniem w grupie IT korzystniejszych czynników rokowniczych. Wybrani chorzy otrzymujący IT w pierwszej linii leczenia uzyskali długi czas całkowitego przeżycia, będący wynikiem długotrwałej odpowiedzi na IT. Potrzebne jest określenia nowych biomarkerów jako czynników predykcyjnych odpowiedzi na IT w prospektywnych badaniach.

Is the BRAF mutation still an unfavorable risk factor in patients with metastatic melanoma in the era of modern therapies?

BOŻENA CYBULSKA-STOPA, ANNA MAŁGORZATA CZARNECKA, KRZYSZTOF OSTASZEWSKI, KAROLINA PIEJKO, MARCIN ZIĘTEK, ROBERT DZIURA, EWA RUTKOWSKA, ŁUKASZ GALUS, BARBARA ZIÓŁKOWSKA, NATASZA KEMPA-KAMIŃSKA, JOANNA SEREDYŃSKA, AGNIESZKA KAMYCKA, WIESŁAW BAL, ANNA SURUS-HYLA, TOMASZ ŚWITAJ, PAWEŁ ROGALA, GRAŻYNA KAMIŃSKA-WINCIOREK, RAFAŁ SUWIŃSKI, JACEK MACKIEWICZ, PIOTR RUTKOWSKI

Czy mutacja BRAF jest nadal niekorzystnym czynnikiem ryzyka u chorych na rozsianego czerniaka w erze nowoczesnych terapii? To pytanie będące jednocześnie tytułem kolejnej pracy Bożeny Cybulskiej-Stopy i wsp. Czerniak z mutacją BRAF (MUT) charakteryzuje się szczególnymi cechami klinicznymi, w tym bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym w porównaniu do czerniaka bez tej mutacji [BRAF wild-type; (WT)]. Mutacje BRAF są historycznie znane jako niekorzystny czynnik rokowniczy związany z krótszym czasem całkowitego przeżycia (OS) chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania. Do analizy włączono 1 456 chorych na nieresekcyjnego lub rozsianego czerniaka, którzy rozpoczęli leczenie inhibitorami BRAF (BRAFi), BRAFi oraz MEK (MEKi) lub przeciwciałem anty-PD-1 (immunoterapia [IT]) od 1 stycznia 2013 do 31 grudnia 2020. Charakterystyka kliniczna zawierała następujące czynniki poddane analizie: wiek, płeć, lokalizację ogniska pierwotnego czerniaka, stan sprawności wg ECOG, wyjściowe stężenie LDH, lokalizację przerzutów oraz odpowiedź na leczenie. W ocenie przeżycia zastosowano metodę Kaplana-Meiera; testy log-rank i chi2 wykorzystano do porównań pomiędzy grupami. Za punkt odcięcia danych przyjęto 31 grudnia 2021. Mutację BRAF wykryto u 723 chorych (49,7%), natomiast 733 chorych (50,3%) określono jako BRAF WT. Wszyscy chorzy w grupie BRAF WT otrzymali w pierwszej linii leczenia IT, podczas gdy chorzy w grupie BRAF MUT otrzymali w pierwszej linii BRAFi (n=134/723; 18%), BRAFi oraz MEKi (n=426; 58%) lub anty-PD-1 (n=173; 24%). Chorzy w grupie BRAF MUT byli znamiennie młodsi (mediana wieku 60 vs 69; p<0,0001) oraz w gorszym stanie sprawności wg ECOG (p=0,008), mieli podwyższone stężenie LDH (p<0,0001) i większą ogólną liczbę miejsc występowania przerzutów (p<0,0001), jak również większą liczbę przerzutów do mózgu (p<0,0001). Mediana OS (mOS) w grupie BRAF WT wynosiła 17,3 miesiąca, natomiast w grupie BRAF MUT – 14,8 miesiąca (p=0,33; HR=0,94; CI 95% 0,1-1,1). Mediana OS w grupie BRAF MUT leczonej BRAFi wynosiła 10,0 miesiąca, podczas gdy w grupie leczonej skojarzeniem BRAFi oraz MEKi – 14,9 miesiąca. Wyjściowa charakterystyka kliniczna grup BRAF WT i BRAF MUT poddanych IT nie różniła się znamiennie. Chorzy BRAF MUT poddani IT osiągnęli mOS 26,2 miesią-

ca, natomiast chorzy BRAF WT – 17,3 miesiąca. Badanie nie wykazało różnic w zakresie mOS chorych na nieresekcyjnego lub rozsianego czerniaka BRAF MUT otrzymujących nowoczesne leczenie (skojarzenie BRAFi-MEKi lub IT) w porównaniu do chorych BRAF WT, pomimo niekorzystnych czynników rokowniczych w grupie BRAF MUT. Co więcej, mOS była znamiennie dłuższa u chorych BRAF MUT poddanych IT.

BOŻENA CYBULSKA-STOPA

Lekarz, specjalista onkologii klinicznej, doktor habilitowany nauk medycznych. Od początku swojej pracy zawodowej związana z Narodowym Instytutem Onkologii - Państwowym Instytutem Badawczym im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie, Gliwicach i Warszawie. Związana także ze szpitalami rejonowymi w Suchej-Beskidzkiej i Wadowicach. Była nauczycielem akademickim w Katedrze i Klinice Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W kręgu jej zainteresowań zawodowych leży przede wszystkim leczenie chorych na czerniaki, raka piersi, jajnika oraz chorych w wieku podeszłym. Jest gorącym zwolennikiem prowadzenia onkologicznego leczenia systemowego jak najbliżej miejsca zamieszkania chorego oraz w warunkach domowych (w oparciu o tzw. infuzory). Jako pierwsza wprowadziła leczenie w oparciu o infuzory w Małopolsce (Oddział Dzienny Chemioterapii Szpitala Rejonowego w Suchej Beskidzkiej). Jest autorem kilkudziesięciu publikacji naukowych, doniesień zjazdowych oraz rozdziałów w książkach i podręcznikach. Jest pomysłodawcą bazy klinicznej gromadzącej dane o chorych na czerniaki w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie przy współudziale Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK). Prywatnie mama trójki dzieci.

8001

ATLAS: a phase 3 randomized trial of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide alone after stem-cell transplant for multiple myeloma

DOMINIK DYTFELD, TOMASZ WRÓBEL, KRZYSZTOF JAMROZIAK, TADEUSZ KUBICKI, PAWEŁ ROBAK, JAROSŁAW CZYŻ, AGATA TYCZYŃSKA, AGNIESZKA DRUZD-SITEK, KRZYSZTOF GIANNOPOULOS, ADAM NOWICKI, ANNA ŁOJKO-DANKOWSKA, MAGDALENA MATUSZAK, LIDIA GIL, BARTOSZ PUŁA, JUSTYNA RYBKA, LIDIA USNARSKA-ZUBKIEWICZ, OLGA CZABAK, ANDREW T. STEFKA, BENJAMIN AVI DERMAN, ANDRZEJ J. JAKUBOWIAK

ATLAS to randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące połączenie karfilzomibu (K) z lenalidomidem (R) i deksametazonem (d) z wyłącznym R u chorych na szpiczaka plazmocytowego (MM) po przeszczepieniu własnych komórek macierzystych (ASCT). Leczenie chorych na MM po ASCT pozostaje obszarem intensywnych badań. Autorzy poprzednio wykazali, że wydłużone leczenie po ASCT z zastosowaniem K, R i d (KRd) po indukcji KRd przyniosło poprawę i wydłużenie trwania odpowiedzi na leczenie (Jasielec i wsp., Blood 2020), co sugeruje korzyść kliniczną z KRd po ASCT. W przedstawionej obecnie pracy autorzy dokonali bezpośredniego porównania tej strategii postępowania ze standardowym leczeniem podtrzymującym R. Do międzynarodowego otwartego badania randomizowanego III fazy włączano chorych na nowo rozpoznanego MM po leczeniu indukcyjnym każdego rodzaju stosowanym przez okres do 12 miesięcy, u których następnie wykonano pojedynczy ASCT i uzyskano co najmniej stabilizację choroby o okresie trwania nie krótszym niż 100 dni po przeszczepieniu. Chorych przydzielano losowo do KRd lub R oraz stratyfikowano względem odpowiedzi postransplantacyjnej (≥VGPR [bardzo dobra remisja częściowa] w porównaniu do <VGPR) i ryzyka cytogenetycznego (standardowe ryzyko [SR] w porównaniu do wysokiego ryzyka [HR: obecność t(4;14), t(14;16) lub del(17p)]). Chorzy przydzieleni do grupy KRd otrzymywali K w dawce 36 mg/m^2 w dniach (D) 1, 2, 8, 9, 15, 16 przez 4 cykle, następnie w dniach D 1, 2, 15, 22; R – 25 mg D1-21 i d 20 mg D 1, 8, 15, 22 w 28-dniowych cyklach. U chorych z grupy KRd SR, którzy uzyskali określony wg IMWG brak minimalnej choroby resztkowej (MRD-negativity) po 6. cyklu dokonywano deeskalacji leczenia do wyłącznie R od 8. cyklu (KRd -->R); pozostali chorzy kontynuowali KRd do 36 cykli, a następnie otrzymywali wyłącznie R do progresji. Chorzy przydzieleni do grupy R otrzymywali R w dawce 10 mg dziennie w cyklach 1-3, a następnie w dawce 15 mg dziennie. Głównym celem badania było porównanie wskaźnika czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) pomiędzy grupami. Na podstawie historycznych wyników PFS obliczono wielkość grupy badanej wynoszącą 180 chorych do uzyskania 85% mocy dla dwustronnego alfa 0,05. Do

21.10.2020 do badania włączono 180 chorych (R n=87; KRd n=93). Jako punkt odcięcia danych wyznaczono 31.12.2021. Charakterystyka chorych w ramionach KRd i R była zrównoważona w zakresie mediany wieku (58 vs 59 lat), >VGPR (88% vs 92%) i HR (23% vs 21%). Po 6 cyklach 47% chorych w ramieniu KRd i 29% w ramieniu R osiągnęło MRD-negativity (p=0,017). W grupie KRd 34 chorych zakwalifikowanych do deeskalacji przestawiono na leczenie wyłącznie R od 8. cyklu i poddano analizie w tym ramieniu wg zamiaru leczenia (intention-to-treat). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 33,8 miesiąca stwierdzono progresję u 23 chorych (25%) w ramieniu KRd oraz u 38 (44%) - w ramieniu R. Obliczony PFS wyniósł 59,0 miesięcy dla KRd w porównaniu do 41,4 miesiąca dla R (współczynnik ryzyka 0,56; log rank p=0,026). W chwili odcięcia danych żyło 90% chorych z grupy KRd i 87% - z grupy R. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Objawy niepożądane wszystkich stopni były ogólnie porównywalne pomiędzy grupami. Najczęstszymi objawami niepożądanymi stopnia ≥3 oraz szczególnego znaczenia były neutropenia (KRd 47%; R 59%), małopłytkowość (KRd 13%; R 7%), zakażenia (KRd 15%; R 6%), objawy sercowo-naczyniowe (KRd 4%; R 5%) i wtórne nowotwory złośliwe (KRd 2; R 2). W podsumowaniu stwierdzono, że jest to pierwsze randomizowane badanie III fazy wykazujące wyższy udział PFS po wydłużonym potransplantacyjnym leczeniu KRd w porównaniu do leczenia podtrzymującego R. Wydłużone leczenie KRd po ASCT z uwzględnieniem czynników ryzyka cytogenetycznego i wskaźnika MRD może stanowić nowy standard leczenia. Informacja o badaniu klinicznym: NCT02659293.

DOMINIK DYTFELD

Dr hab. med. Dominik Dytfeld z Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu. Prezes Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. Ukończył z wyróżnieniem studia na Wydziale Lekarskim I Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w 2001 roku. Jest internistą, hematologiem. W latach 2009-2010 odbył staż na Uniwersytecie Michigan, a następnie w 2012 roku na Uniwersytecie w Chicago, gdzie pod kierunkiem profesora Andrzeja Jakubowiaka, rozpoczął pionierski projekt polegający na wdrożeniu nowoczesnej proteomiki w celu określenia prognostycznych czynników oporności na inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące (IMiD) w szpiczaku plazmocytowym. W 2013 roku wspólnie z naukowcami zajmującymi się szpiczakiem mnogim założył Polskie Konsorcjum Szpiczaka, którego celem jest prowadzenie prospektywnych badań klinicznych i translacyjnych dotyczących szpiczaka mnogiego. Od początku swojej działalności zajmował stanowisko prezesa tej organizacji. Jest członkiem zarządu Polish Myeloma Group i członkiem International Myeloma Working Group. Uczestniczy w licznych badań klinicznych 1-4 fazy poświęconych głównie szpiczakowi plazmocytowemu. Jest badaczem pierwszego niekomercyjnego badania klinicznego w Polsce (PMC006). Opublikował ponad 40 oryginalnych artykułów, studiów przypadku i rozdziałów w książkach.

e15091

Phase I/II trial of RVU120 (SEL120), a CDK8/CDK19 inhibitor in patients with relapsed/refractory metastatic or advanced solid tumors

RAFAŁ DZIADZIUSZKO, ELENA GARRALDA, NOEMI ANGELOSANTO, TOMASZ RZYMSKI, RENATA DUDZIAK, KRZYSZTOF BRZÓZKA, PETER LITTLEWOOD, HENDRIK NOGAI, AXEL G. GLASMACHER, IWONA ŁUGOWSKA

Rafał Dziadziuszko i wsp. przedstawili doniesienie o badaniu I/II fazy oceniającym RVU120 (SEL120), inhibitor CDK8/CDK19, u chorych na nawrotowe/oporne na leczenie rozsiane lub zaawansowane guzy lite. CDK8 i CDK19 są kinazami zaangażowanymi w transkrypcyjną kontrolę rozwoju embrionalnego i homeostazy komórkowej poprzez kompleks mediatora. Opisuje się również ich rolę w odróżnicowaniu komórek guza oraz wpływ na właściwości komórek macierzystych. Ukierunkowane oddziaływanie na swoistą dla nowotworu transkrypcję genów poprzez hamowanie CDK8/19 stanowi potencjalną opcję leczenia guzów litych. RVU120 (SEL120) jest selektywnym inhibitorem CDK8/19 o udowodnionej przedklinicznie skuteczności w nowotworach hematologicznych oraz różnych typach guzów litych (Rzymski i wsp. 2017). RVU120 wykazał znaczącą aktywność przeciwnowotworową w przedklinicznych modelach potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC), szczególnie w podtypie molekularnym podobnym do mezenchymalnych komórek macierzystych (MSL; Rzymski i wsp. SABCS 2021). Przedstawione badanie kliniczne I/II fazy RVU120 w guzach litych jest w toku (NCT05052255). Chorzy na rozsiane lub zaawansowane guzy lite bez dostępnych opcji standardowego leczenia otrzymują podwyższane dawki RVU120 raz dziennie doustnie co drugi dzień (QOD) do łącznej liczby 7 dawek w dniach 1, 3, 5, 7, 9, 11 i 13 w ramach 3-tygodniowego cyklu leczenia. Głównymi punktami końcowymi badania są bezpieczeństwo/tolerancja wyłącznego leczenia RVU120 oraz określenie rekomendowanej dawki do II fazy badania (RP2D) wg projektu zwiększania dawki 3+3. Drugoplanowe punkty końcowe obejmują ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR; wg kryteriów RECIST v 1.1) oraz farmakokinetykę RVU120. Do 11 lutego 2022 do badania włączono 5 chorych: 3 do grupy 1. (dawka 75 mg) i 2 do grupy 2. (dawka 100 mg). U żadnego z chorych nie zaobserwowano toksyczności limitującej dawkę (DLT), poważnych działań niepożądanych (SAE) lub działań niepożądanych powyżej 3. stopnia wg CTC. Objawy niepożądane związane z leczeniem występowały jedynie w 1. stopniu z wyjątkiem biegunki i osłabienia 2. stopnia. U chorych w grupie 1. wykonano co najmniej jedną ocenę odpowiedzi w porównaniu do stanu wyjściowego. 62-letni chory na raka połączenia przełykowo-żołądkowego w IV stopniu zaawansowania (przerzuty do wątroby, przestrzeni

zaotrzewnowej, nadnercza i węzłów chłonnych okolicy żyły wrotnej) z progresją (PD) po 4 liniach poprzedniego leczenia uzyskał stabilizację choroby (SD) ze zwiększeniem ocenianych zmian o 4%; w dalszym przebiegu wystąpiła PD w 6. cyklu leczenia w badaniu. 65-letni chory na raka gruczołowo-torbielowatego tchawicy w IV stopniu zaawansowania z przerzutami do płuc opornego na leczenie antyandrogenami oraz napromienianiem uzyskał stabilizację choroby (SD) ze zmniejszeniem ocenianych zmian o 4% po 3 cyklach i obecnie przyjmuje 5. cykl leczenia w badaniu. U 43-letniego chorego na raka grasicy w IV stopniu zaawansowania z przerzutami do płuc, śródpiersia, opłucnej i węzłów chłonnych, z PD po chemioterapii cisplatyną z etopozydem przerwano podawanie leku badanego pod koniec 3. cyklu z powodu PD (w zakresie zmian niedocelowych oraz wzrost zmian docelowych o 11%). Chorzy w grupie 2. (65-letni chory na raka trzustki w IV stopniu zaawansowania z przerzutami do wątroby i płuc oraz 55-letnia chora na TNBC w IV stopniu zaawansowania z przerzutami do płuc) będą poddani ocenie pod koniec 3. cyklu leczenia. Na pierwszym poziomie eskalacji dawki RVU120 w monoterapii nie zaobserwowano DLT ani objawów niepożądanych ≥3 stopnia u chorych na guzy lite z PD po wcześniejszym leczeniu. Wstępne oceny u 3 chorych pokazały SD u 2 spośród nich. Obecnie trwa sukcesywne gromadzenie danych dla wyższych dawek leku u 2 chorych na poziomie dawki 100 mg. Informacja o badaniu klinicznym: NCT05052255.

RAFAŁ DZIADZIUSZKO

Profesor Rafał Dziadziuszko jest Zastępcą Kierownika Kliniki Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest absolwentem tej uczelni (1994), posiada specjalizację z radioterapii onkologicznej (2001) oraz onkologii klinicznej (2004). W latach 2005 - 2007 odbył stypendium naukowe w Uniwersytecie Colorado w Denver, pracując nad czynnikami predykcyjnymi korzyści klinicznej z leczenia inhibitorami receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) u chorych na raka płuca. W latach 2013 - 2018 roku pełnił funkcję konsultanta krajowego w dziedzinie radioterapii onkologicznej. Jest lekarzem praktykiem, koordynatorem Zakładu Radioterapii oraz Ośrodka Badań Klinicznych Wczesnych Faz w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku. Jest żonaty i ma dwoje dzieci.

8019

MagnetisMM-5: An open-label, multicenter, randomized phase 3 study of elranatamab as monotherapy and in combination with daratumumab in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma

SEBASTIAN GROSICKI, JACOB CRAFOORD, YOUNGIL KOH, DARREL WHITE, ULF-HENRIK MELLQVIST, ERIC LEIP, ARTHUR KUDLA, GREGORY FINN, ŁUKASZ PRUCHNIEWSKI

Praca Sebastiana Grosickiego i wsp. przedstawia otwarte wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy MagnetisMM-5 porównujące wyłączne leczenie elranatamabem oraz w skojarzeniu z daratumumabem u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego (MM). Elranatamab (PF-06863135) jest humanizowanym dwuswoistym przeciwciałem skierowanym zarówno przeciw komórkom MM z ekspresją antygenu dojrzewania limfocytów B (BCMA), jak i przeciw komórkom T z ekspresją CD3. Elranatamab wiążąc się z wymienionymi antygenami stymuluje cytotoksyczność zależną od limfocytów T. Elranatamab wykazał aktywność przeciwnowotworową i zdolność do spowalniania progresji guza w badaniach przedklinicznych, jak również obiecującą skuteczność i bezpieczeństwo w trwającym badaniu I fazy MagnetisMM-1 u chorych na nawrotowego/opornego MM (Bahlis i wsp., J Clin Oncol 2021). MagnetisMM-5 zaprojektowano celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznego leczenia elranatamabem podawanym podskórnie (sc) oraz elranatamabem sc w skojarzeniu z daratumumabem sc u chorych na nawrotowego/opornego MM po przebytym leczeniu, w tym lenalidomidem i inhibitorem proteazy (PI). Badanie składa się z 2 części. Zaplanowano włączenie co najmniej 20 chorych do pierwszej części w celu oceny bezpieczeństwa podstawowego schematu podawania elranatamabu i określenia rekomendowanej dawki elranatamabu sc i daratumumabu sc w leczeniu skojarzonym w części 2. Głównym punktem końcowym części 1. jest określenie toksyczności limitującej dawkę obejmującej podstawowe leczenie wyłącznie elranatamabem (14 dni) i pierwszy cykl elranatamabu sc w skojarzeniu z daratumumabem sc (28 dni). W drugiej części badania około 450 chorych po stratyfikacji według liczby poprzednich linii leczenia (1 vs 2-3 vs ≥ 4) oraz poprzedniego zastosowania leczenia anty-CD38 (tak vs nie) będzie włączonych w stosunku 1 : 1 : 1 do grup otrzymujących: [1] elranatamab sc lub [2] elranatamab sc z daratumumabem sc lub [3] daratumumab sc i pomalidomid doustnie oraz deksametazon doustnie. Głównym punktem końcowym drugiej części badania jest czas wolny od progresji (PFS) oceniany przez niezależną zaślepioną komisję

zgodnie z kryteriami odpowiedzi IMWG. Drugoplanowe punkty końcowe obejmują: PFS i PFS dla kolejnej linii leczenia wybranego przez badacza na podstawie IMWG, czas całkowitego przeżycia, udział odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, udział całkowitych remisji (CR), czas trwania CR, czas do uzyskania odpowiedzi, wskaźniki ogólnego i trwałego braku minimalnej choroby resztkowej, bezpieczeństwo leczenia, jakość życia, immunogenność oraz farmakokinetykę. Najważniejsze kryteria włączenia do badania: wiek 18 lat, rozpoznanie MM z chorobą mierzalną wg kryteriów IMWG, stan sprawności wg ECOG 0-2, wartości badań laboratoryjnych w określonych zakresach. Do 2. części badania będą włączani chorzy po 1 linii leczenia MM, w tym lenalidomidem i PI. Główne kryteria wyłączenia obejmują: bezobjawowego (tlącego się) MM, białaczkę plazmocytową, amyloidozę, zespół POEMS, przeszczepienie komórek macierzystych w okresie do 12 tygodni przed włączeniem do badania, pierwotnie opornego MM, aktywne niekontrolowane zakażenie bakteryjne/grzybicze lub wirusowe, przebyte leczenie ukierunkowane na BCMA, przebyte leczenie anty-CD38 w okresie 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku w badaniu oraz przebyte leczenie pomalidomidem. Badanie MagnetisMM-5 obejmuje ośrodki w 28 krajach. Informacja o badaniu klinicznym: NCT05020236.

SEBASTIAN GROSICKI

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Sebastian Grosicki. Ukończył Wydział Lekarskim Śląskiej Akademii Medycznej (obecnie: Śląski Uniwersytet Medyczny - SUM) w Katowicach w 1996 roku. W latach 1996-2008 pracował jako asystent w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. Od 2009 roku kieruje Oddziałem Hematologicznym (obecnie Oddział Kliniczny Hematologii i Profilaktyki Chorób Nowotworowych) w SPZOZ Zespole Szpitali Miejskich w Chorzowie. Pełni funkcję Dziekana Wydziału Nauk o Zdrowiu SUM w Bytomiu. Jest aktywnym członkiem Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczki u Dorosłych (PALG), Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), Towarzystwa Internistów Polskich (TIP), Polskiego Towarzystwa Lekarskiego (PTL) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH). Specjalista w zakresie chorób wewnętrznych i hematologii. Jest współautorem ponad 120 prac pełnotekstowych (IF > 1100) oraz około 300 doniesień naukowych prezentowanych na konferencjach krajowych i zagranicznych. Wyniki badań publikował w najlepszych międzynarodowych czasopismach medycznych jak Lancet, New England Journal of Medicine, Journal of Clinical Oncology, Leukemia, Blood i wielu innych. Do jego głównych zainteresowań naukowych należy zaliczyć optymalizację sposobu postępowania terapeutycznego oraz czynniki prognostyczne w ostrej białaczce szpikowej, szpiczaku plazmocytowym oraz przewlekłej białaczce limfocytowej. Poza tym zajmuje się wpływem czynników środowiskowych na patogenezę choroby nowotworowej.

7538

Acalabrutinib versus rituximab plus idelalisib or bendamustine in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: ASCEND results at 4 years of follow-up.

WOJCIECH JURCZAK, ANDRZEJ PLUTA, MAŁGORZATA WACH, DANIEL ŁYSAK, MARTIN SIMKOVIC, IRYNA KRIACHOK, ÁRPÁD ILLÉS, JAVIER DE LA SERNA, SEAN DOLAN, PHILIP CAMPBELL, GERARDO MUSURACA, ABRAHAM JACOB, ERIC JOSEPH AVERY, JAE HOON LEE, GANNA USENKO, MIN HUI WANG, TING YU, PAOLO GHIA

Wojciech Jurczak i wsp. są autorami abstraktu zatytułowanego: Akalabrutynib (acala) w porównaniu do rytuksymabu (R) w połączeniu z idelalizybem (Id) lub bendamustyną (B) w nawrotowej/opornej (R/R) przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL). Acala jest wysoce selektywnym kowalentnym inhibitorem kinazy Brutona (BTK) nowej generacji zarejestrowanym w leczeniu chorych na CLL. We wstępnej analizie wieloośrodkowego otwartego randomizowanego badania klinicznego III fazy (NCT02970318) ASCEND (mediana czasu obserwacji 16,1 miesiąca) acala wykazał wyższą skuteczność przy akceptowalnym profilu toksyczności w porównaniu do Id w połączeniu z R (IdR) lub B plus R (BR) u chorych na R/R CLL. (Ghia i wsp. J Clin Oncol 2020;38:2849-2861). Autorzy przedstawili wyniki badania ASCEND po 4 latach obserwacji. Chorzy na R/R CLL otrzymywali doustnie (po) acala 100 mg dwa razy dziennie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności lub według decyzji badacza (INV) - IdR (Id: 150 mg po dwa razy dziennie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności; R: 375 mg/m² iv 1. dawka, następnie 500 mg/m² iv [łącznie 8 wlewów]) lub BR (B: 70 mg/m² iv; R: 375 mg/m² iv 1. dawka, następnie 500 mg/m² iv [łącznie 6 wlewów]). Oceniano czas wolny do progresji (PFS), czas całkowitego przeżycia (OS), wskaźnik odpowiedzi (ORR) i bezpieczeństwo leczenia. Do badania włączono i przydzielono losowo do leczenia 310 chorych (acala n=155; IdR n=119; BR n=36; mediana wieku 67 lat; del(17p) 15%; brak mutacji IGHV 74%; stopień Rai 3/4 42%). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 46,5 miesiąca (acala) i 45,3 miesiąca (IdR/BR) acala znamiennie wydłużył PFS oceniany przez INV w porównaniu do IdR/BR (mediana nieosiągnięta [NR] w porównaniu do 16,8 miesiąca; p<0,0001). Wskaźnik 42-miesięcznego PFS wyniósł 62% wśród leczonych acala oraz 19% w grupie IdR/BR. W grupie chorych z del(17p) nie osiągnięto mediany PFS wśród leczonych acala w porównaniu do 13,9 miesiąca w grupie IdR/BR (p<0,0001). Nie osiągnięto mediany OS w obu ramionach badania. Wskaźniki 42-miesięcznego OS wyniosły odpowiednio 78% i 65%, a ORR - odpowiednio 83% i 84% (ORR plus częściowa odpowiedź z limfocytozą: odpowiednio 92% i 88%). Objawy niepożądane

prowadziły do przerwania leczenia u 23% chorych przyjmujących acala, 67% przyjmujących IdR i 17% - BR. Epizody znamiennej klinicznie toksyczności leczenia (acala vs IdR/BR) obejmowały migotanie/trzepotanie przedsionków wszystkich stopni (8% vs 3%), nadciśnienie wszystkich stopni (8% vs 5%), krwawienia wszystkich stopni (3% vs 3%) oraz zakażenia ≥3 stopnia (29% vs 29%). Po 4-letnim okresie obserwacji acala wykazał długotrwałą i utrzymującą się skuteczność w porównaniu do standardowych schematów leczenia oraz zbliżony profil tolerancji w R/R CLL. Informacja o badaniu klinicznym: NCT02970318.

CZAS LECZENIA I CZĘSTE OBJAWY NIEPOŻĄDANE (AES)					
	ACALA (N=154)		IDR (N=118)		BR (N=35)
MEDIANA CZASU LECZENIA (MIESIĄCE)	44,2		11,5 (Id); 5,5 (R)		5,6 (B); 5,5 (R)
CZĘSTE AES[1], N (%)	Każdy stopień	Stopień ≥3	Każdy stopień	Stopień ≥3	Każdy stopień
NEUTROPENIA	37 (24)	29 (19)	44 (47)	47 (40)	12 (34)
BÓL GŁOWY	36 (23)	1 (1)	7 (6)	0	0
BIEGUNKA	33 (21)	3 (2)	62 (53)	31 (26)	5 (14)
INFEKCJA GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH	31 (20)	3 (2)	20 (17)	4 (3)	4 (11)
ZMĘCZENIE	19 (12)	2 (1)	10 (8)	1 (1)	8 (23)
NUDNOŚCI	13 (8)	0	17 (14)	1 (1)	7 (20)
OBJAWY NIEPOŻĄDANE PODCZAS WLEWU	1 (1)	0	9 (8)	2 (2)	8 (23)

WOJCIECH JURCZAK

Specjalista hematolog, pracujący w Instytucie Onkologii im Marii Skłodowskiej Curie w Krakowie, gdzie kieruje Pododdziałem Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego. Wcześniej, od 1992 roku prowadził zespół ds. leczenia chłoniaków w Katedrze i Klinice Hematologii UJ. Przez pierwsze 15 lat swojej działalności naukowej zajmował się rolą przeciwciał monoklonalnych u chorych na chłoniaki B komórkowe oraz praktycznymi aspektami przeszczepiania komórek macierzystych. W tym czasie badał możliwości jakie stwarzała radioimmunoterapia, zastosowana jako konsolidacja u chorych z MCL i DLBCL, zarówno jako monoterapia jak i w skojarzeniu z wysokodawkowaną chemioterapią (Z-BEAM). Ostatnie 15 lat to w hematologii czas burzliwego rozwoju leków o alternatynym mechanizmie działania – pod jego kierunkiem prowadzono ponad 150 badań klinicznych, w tym badań I fazy. Pratia-MCM stał się - z jego udziałem - największym ośrodkiem badań klinicznych w Polsce. Wojciech Jurczak jest współautorem publikacji, które przyczyniły się do rejestracji ibrutynibu, akalabrutynibu, zanubrutynibu, idelalizybu, kopanlizybu, umbralizybu, belinostatu, lenalidomidu, wenetoklaksu, brentuksymabu i biosymilarów rytuksymabu. Obecnie jego działalność naukowa skupia się na rozwoju inhibitorów kinazy Brutona III generacji, leków immunomodulujących (anty PD-1 i anty PD-L1) oraz przeciwciał dwuswoistych (DART i BITE). Jest członkiem licznych Towarzystw Naukowych (ASH, PLRG i EMCLN, ICOS), konsultantem EMA (Europejskiej Agencji Leków). Jest współautorem ponad 150 publikacji, m.in. w: NEJM, Blood, JCO, The Lancet, Lancet Oncology, Annals of Oncology. Zbiorczy IF > 1500, H-index – 43, liczba cytowań > 13 000.

e23529

Comparison of prognostic reliability of TNM staging systems version 7/8 and SARCULATOR in primary localized liposarcomas of the extremity or trunk wall

HANNA KOSEŁA-PATERCZYK, PAWEL TETERYCZ, ANNA MARIUK-JAREMA, MICHAŁ WĄGRODZKI, MARCIN ZDZIENICKI, PIOTR RUTKOWSKI

W pracy, której autorami są Hanna Koseła-Paterczyk i wsp. dokonano porównania wiarygodności rokowniczej systemów klasyfikacji TNM wersja 7/8 oraz SARCULATOR w pierwotnie zlokalizowanych tłuszczakomięsakach kończyn lub ściany klatki piersiowej. System klasyfikacji onkologicznej powinien dostarczać wartościowej informacji dotyczącej rokowania. Dostępne systemy klasyfikacji mięsaków tkanek miękkich obejmują: AJCC wersja 8., AJCC wersja 7. i systemy oparte na nomogramach, takie jak SARCULATOR (który dodatkowo uwzględnia wiek i podtyp histologiczny). Niniejsza praca porównuje wymienione systemy w grupie tłuszczakomięsaków (LPS) kończyn/ściany klatki piersiowej. Analizą objęto wszystkich chorych (N=147) na nowo rozpoznanego LPS leczonych w ośrodku autorów pomiędzy 2010 a 2021. Z badania wyłączono atypowe guzy tłuszczakowate. Zebrano dane dotyczące charakterystyki chorych i guzów oraz przeprowadzono stopniowanie wg klasyfikacji AJCC oraz ocenę ryzyka wg systemu SARCULATOR. Wykorzystano adekwatne modele proporcjonalnego ryzyka Coxa. Porównano wyniki z zastosowaniem wskaźnika zgodności, kryterium informacyjnego Aikaikego (AIC) i testu częściowego współczynnika wiarygodności (PLR) dla nieosadzonych modeli Coxa. W grupie badanej było 81 mężczyzn (55,1%); średni wiek w całej grupie wynosił 54 lata (SD:16). Większość guzów (83%) była zlokalizowana na kończynie dolnej, natomiast 8,8% na kończynie górnej i 8,2% na tułowiu. Typ śluzowaty (MLS) stanowił 66% przypadków, odróżnicowany LPS – 17,7% i pleomorficzny LPS – 16,3%. Mediana wielkości guza wynosiła 12 cm (IQR 9-18). Grupy rokownicze chorych przedstawiono w tabeli. Mediana okresu obserwacji wynosiła 43 miesiące (95% CI: 38-51). Nie osiągnięto mediany czasu całkowitego przeżycia (OS). Udział 5-letnich przeżyć wyniósł 68% (95% CI 62-75). Zgodność pomiędzy systemami AJCC wersja 7., AJCC wersja 8. i SARCULATOR wyniosła odpowiednio 0,625; 0,705 i 0,778; AIC - odpowiednio 311, 301, 274. Test PLR wykazał, że AJCC wersja 8. jest bardziej wiarygodna niż AJCC wersja 7. (p dla wyższości 0,036) podobnie jak SARCULATOR wobec AJCC wersja 8. (p dla wyższości 0,028). Nowe systemy klasyfikacji pozwalają na lepsze przewidywanie wyników leczenia chorych. W przypadku rzadkich nowotworów, takich

jak mięsaki, krytycznie ważna jest możliwość dostępu do bardziej spersonalizowanych nomogramów, których przykładem jest SARCULATOR.

ZMIENNA	CZĘSTOŚĆ (%)
AJCC WERSJA 7. (%)	
IB	48 (32,7)
IIB	16 (10,9)
III	83 (56,5)
AJCC WERSJA 8. (%)	
IB	48 (32,7)
IIB	28 (19,0)
IIIB	71 (48,3)
SARCULATOR przewidywane 10-letnie OS <60% (%)	52 (35,4)

HANNA KOSEŁA-PATERCZYK

Urodzona w Warszawie. Ukończyła I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Od początku pracy zawodowej związana z Kliniką Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. W 2013 roku odbyła kurs ECCO-AACR-EORTC-ESMO Workshop on Methods in Clinical Cancer Research, w Flims, w Szwajcarii. W 2016 roku uzyskała z wyróżnieniem tytuł doktora nauk medycznych. W tym samym roku uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej. Odbyła staże zagraniczne w Oddziale Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Leuven w Belgii (stypendium ESMO), w Instituto Nazionale dei Tumori w Mediolanie oraz w Szpitalu Royal Marsden w Londynie. Autorka i współautorka licznych prac naukowych publikowanych w czasopismach polskich i zagranicznych. Członkini ESMO, PTO i PTOK.

Awareness of the link between HPV, cervical cancer, and HPV vaccination: An online survey among Polish women.

ARTUR KOTOWSKI, MAJA DOMINIKA KOTOWSKA, ALEKSANDRA ZADROGA, KATARZYNA HERNAŚ, IWONA SZYMUSIK, ANDRZEJ MARIUSZ FAL

Badanie Artura Kotowskiego i wsp. dotyczyło świadomej wiedzy polskich kobiet na temat zależności pomiędzy wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), rakiem szyjki macicy (CC) oraz szczepieniem przeciw HPV. Dane zbierano za pomocą ankiety internetowej. W 2019 roku CC był siódmym najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce. Częstość występowania CC zmniejsza się w ostatnich latach, niemniej wskaźnik 5-letniego przeżycia pozostaje nadal znacznie niższy w porównaniu do średniego wskaźnika w krajach Unii Europejskiej. Szczepienie przeciwko HPV nie jest zawarte w ramach programu obowiązkowych szczepień w Polsce i dotychczas nie jest refundowane. Celem badania była ocena świadomości kobiet na temat czynników ryzyka CC (w tym roli HPV) i możliwości prewencji przeciwnowotworowej poprzez szczepienie przeciw HPV. Zespół badaczy przygotował kwestionariusz opracowany dla kobiet oraz przeprowadził ankietę internetową wykorzystując media społecznościowe. Pytania pojedynczego/wielokrotnego wyboru dotyczyły wiedzy o CC, HPV i szczepieniu przeciw HPV. Do analiz statystycznych wykorzystano aplikacje MS Excel 2016 i Medistica pvalue.io 2021 dla całej grupy i podgrup według wieku. W badaniu uczestniczyły łącznie 3 262 kobiety. Podgrupy wieku były następujące: [1] wiek 18 lat (grupa 1): 1 090 (33,4%); [2] wiek 19-25 lat (grupa 2): 1 615 (49,5%) i [3] wiek >25 lat (grupa 3): 557 (17,1%). Ogółem 81,4% respondentek prawidłowo określiło HPV jako główny czynnik ryzyka CC; 85,0% było przekonanych, że można zapobiec wystąpieniu CC oraz 80,0% słyszało wcześniej o szczepieniu przeciw HPV. Zaobserwowano znamienną różnicę względem dwóch ostatnich parametrów pomiędzy podgrupami wieku (p <0,001). Jedynie 21,2% spośród całkowitej liczby respondentek było zaszczepionych (26,2%; 22,0% i 9,2% odpowiednio w grupach wieku 1, 2 i 3; p <0,001). We wszystkich badanych grupach największy wpływ na decyzję o przyjęciu szczepienia miały następujące czynniki: rada rodziców – 54,8%, zalecenie pediatry – 15,7%, możliwość bezpłatnego szczepienia oferowana przez miejscowe władze – 11,6%, rada nauczyciela – 9,7%, zalecenie ginekologa – 8,2%. Głównymi przyczynami zaniechania szczepienia były: wysoki koszt (63,0%) i niewiara w skuteczność (41,5%); jedynie 12,2% respondentek obawiało się możliwych działań niepożądanych. Wśród niezaszczepionych respondentek 65,0% zadeklarowało chęć poddania się szczepieniu w przyszłości (71,5%; 66,1% i 52,0% odpowiednio

w grupach wieku 1, 2 i 3; p <0,001); 28,5% niezaszczepionych respondentek nie było pewnych swojej decyzji w czasie udzielania odpowiedzi na ankietę. Ponieważ onkogenne typy wirusa brodawczaka ludzkiego odgrywają kluczową rolę w patogenezie CC, powinno się rozważyć prowadzenie szczepień przeciw HPV i przesiewowych badań cytologicznych wraz z medialnymi kampaniami świadomości społecznej jako najlepszej strategii prewencji, wczesnego wykrywania i poprawy wskaźników przeżycia w CC. Chęć i gotowość do szczepienia przeciw HPV pozostaje na wysokim poziomie - szczególnie wśród młodych kobiet - jednak konieczne jest konsekwentne promowanie i podkreślanie skuteczności szczepienia oraz wdrażanie bezpłatnych państwowych programów szczepienia przeciw HPV. Należy również wzmocnić edukacyjną rolę ginekologów.

ARTUR KOTOWSKI

Absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie (1992), studiów magisterskich Wyższej Szkoły Zarządzania i Marketingu w Warszawie (2000) oraz podyplomowych studiów z zakresu organizacji i zarządzania badaniami klinicznymi Uczelni Łazarskiego (2017). W 2021 uzyskał tytuł doktora nauk medycznych i doktora nauk o zdrowiu na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Od wielu lat związany z branżą farmaceutyczną. Od 2010 w Roche Polska - obecnie na stanowisku partnera ds. medycznych w obszarze onkologii, w tym nowotworów płuca i klatki piersiowej oraz nowotworów u kobiet. Główne zainteresowania dotyczą prowadzenia badań klinicznych zgodnie z Dobrą Praktyką Kliniczną oraz analizą postaw wobec badań klinicznych wśród osób zdrowych, chorych oraz w środowisku medycznym. Członek Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce GCPpl i Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO).

Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/ metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumors.

MACIEJ JERZY KRZAKOWSKI, SHUN LU, SOPHIE COUSIN, EGBERT F. SMIT, CHRISTOPH SPRINGFELD, KOICHI GOTO, PILAR GARRIDO, CHRISTINE H. CHUNG, JESSICA JIYEONG LIN, VICTORIA J. BRAY, BETHANY PITCHER, HARALD ZEUNER, SIDDHARTHA PATEL, WALTER BORDOGNA, HANS GELDERBLOM

Maciej Jerzy Krzakowski i wsp. przedstawili aktualizację analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania entrektynibu u chorych na miejscowo zaawansowane/rozsiane guzy lite z obecnością fuzji genu NTRK (NTRK-fp). Fuzje genu NTRK (neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej) kodującego chimeryczne białka TRK są promotorami onkogenezy w wielu guzach litych. W połączonej analizie trzech badań klinicznych I/II fazy (ALKA-372-001 [EudraCT 2012-000148-88]; STARTRK-1 [NCT02097810]; STARTRK-2 [NCT02568267]) entrektynib, aktywny w obrębie OUN inhibitor TRK, wykazał skuteczność w zakresie uzyskania trwałych systemowych i wewnątrzczaszkowych odpowiedzi na leczenie u chorych na guzy lite NTRK-fp. Autorzy prezentują aktualizowane dane większej grupy o dłuższym okresie obserwacji (punkt odcięcia danych klinicznych 2 sierpnia 2021). W ocenie skuteczności uwzględniono chorych na miejscowo zaawansowane/rozsiane guzy lite NTRK-fp obserwowanych 12 miesięcy od pierwszej oceny wielkości guza. Grupa bezpieczeństwa leczenia obejmowała również chorych z badania TAPISTRY (NCT04589845). Odpowiedzi na leczenie oceniano za pomocą centralnego niezależnego zaślepionego przeglądu (BICR) według kryteriów RECIST v1.1 w 4. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Główne punkty końcowe: ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DoR). Określano także czas wolny od progresji (PFS), czas całkowitego przeżycia (OS), wewnątrzczaszkowy (IC) ORR oraz bezpieczeństwo leczenia. Grupa dostępna analizie obejmowała 150 dorosłych chorych (poprzednio oceniano 121) na 17 różnych guzów litych. Mediana wieku wynosiła 58,5 roku; 91% chorych było w stanie sprawności 0-1 wg ECOG oraz 37% otrzymało wcześniej ≥2 linie leczenia. Mediana obserwacji przeżycia wyniosła 30,6 miesiąca. ORR wyniósł 61,3% (n=92/150; 95% CI: 53,1-69,2), w tym 25 całkowitych odpowiedzi na leczenie. Zaobserwowano odpowiedzi we wszystkich typach guzów z n >1 (tabela). Mediany DoR, PFS i OS wynosiły odpowiednio 20,0 miesiąca (95% CI 13,2-31,1), 13,8 miesiąca (95% CI 10,1-20,0) i 37,1 miesiąca (95% CI 27,2-nieosiągnięta [NE]). U chorych z wyjściowo obecnymi w ocenie badacza przerzutami do OUN lub bez nich (n =31/n =119) ORR wyniósł odpowiednio 61,3% (95% CI 42,2-78,2) i 61,3% (95% CI 52,0-

70,1). IC-ORR wyniósł 69,2% (n=9/13) u chorych z mierzalnymi w ocenie BICR przerzutami do OUN; mediana IC-DoR wynosiła 17,2 miesiąca (7,4-NE). W grupie bezpieczeństwa (n=235; wszyscy leczeni chorzy) większość objawów niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) była w stopniu 1/2 i nie odnotowano poważnych TRAEs; najczęstszymi objawami niepożądanymi były zaburzenia smaku (36,6%), biegunka (29,8%) i przybór masy ciała (28,5%). TRAEs prowadziły do zaburzenia rytmu leczenia, obniżenia dawki lub przerwania leczenia odpowiednio u 32,8%, 24,3% i 7,2% chorych. W przedstawionej aktualizowanej analizie entrektynib utrzymuje skuteczność uzyskiwania znacznych i długotrwałych odpowiedzi na leczenie oraz prezentuje korzystny dobry profil tolerancji u chorych na guzy lite NTRK-fp z lub bez pierwotnej obecności przerzutów do OUN. Informacja o badaniu klinicznym: STARTRK-2 [NCT02568267].

TYPY GUZÓW NTRK-FP (N ≥ 5)	ORR, N/N (%)
Mięsak	19/32 (59,4)
Niedrobnokomórkowy rak płuca	20/31 (64,5)
Rak wydzielniczy analogu sutka (MASC)	22/26 (84,6)
Rak tarczycy	10/16 (62,5)
Rak jelita grubego	3/11 (27,3)
Rak piersi	6/9 (66,7)
Rak głowy i szyi	3/5 (60,0)
Rak neuroendokrynny	2/5 (40,0)
Inne typy guzów objęte analizą skuteczności: rak trzustki (N=4); rak o nieznanym punkcie wyjścia (N=3); nowotwory złośliwe narządu rodnego (N=2); rak nadnercza, rak przewodów żółciowych, nerwiak zarodkowy, rak prącia i rak gruczołu krokowego (N=1 każdy).	

MACIEJ KRZAKOWSKI

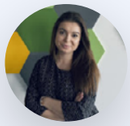
Profesor doktor habilitowany nauk medycznych - specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej i radioterapii nowotworów. Kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej (od 1998 roku do chwili obecnej). Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (poprzednio – Prezes) i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Autor lub współautor około 480 publikacji naukowych oraz redaktor lub współredaktor 35 podręczników i monografii. Redaktor Naczelny czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej.

Improved response prediction to immune checkpoint inhibition by combining TMB and WGS-based genomic features in NSCLC.

KLAUDIA PACEWICZ, ANDRZEJ KRASZEWSKI, MICHAŁ MĘDZIN, PAULINA NAWROCKA-MUSZYŃSKA, MATEUSZ SYPNIEWSKI, DAWID SIELSKI, PAWEŁ SZTROMWASSER, WERONIKA MAJER-BURMAN, MACIEJ PIERNIK, ALICJA WOŹNA, PAWEŁ ZAWADZKI

Skojarzone określanie cech genetycznych na podstawie oceny obciążenie guza mutacjami (TMB) i sekwencjonowania całego genomu (WGS) jako metoda poprawy wartości predykcyjnej uzyskania odpowiedzi na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) to temat pracy Klaudii Pacewicz i wsp. Wprowadzenie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs) zrewolucjonizowało leczenie zaawansowanego NSCLC. Skuteczność kliniczną i wskazania do zastosowania ICIs określa się obecnie wykorzystując profil immunohistochemiczny (IHC) białka ligandu programowanej śmierci 1 (PD-L1). Ostatnie badania wykazały, że TMB jest unikalną cechą, która może poprawić przewidywanie odpowiedzi na ICIs stosowane w wielu guzach litych. Niemniej jednak tylko niewielka część chorych na NSCLC odnosi korzyści kliniczne z ICIs. Z tego powodu poznanie i wyjaśnienie genomiki NSCLC, a w dalszej kolejności odkrycie nowych biomarkerów predykcyjnych pozostaje ważną niespełnioną potrzebą. WGS z wykorzystaniem sztucznej inteligencji (AI) może określić biomarkery i złożone cechy genetyczne, które przewyższają wartość predykcyjną TBM i PD-L1 w zakresie odpowiedzi na ICIs. W celu opracowania klasyfikatora PD1Dx o najwyższej wartości predykcyjnej dla odpowiedzi na ICI, skojarzono analizę danych WGS z metodami uczenia maszynowego. W konsekwencji podzielono dane WGS 57 chorych na NSCLC uzyskane z bazy danych Hartwig Medical Foundation (HMF) na zbiory testowy (n=39) i uczący (n=18). Chorzy leczeni wyłącznie pembrolizumabem lub niwolumabem byli klasyfikowani wyłącznie na podstawie klinicznych metadanych z biblioteki danych; 22 chorych z odpowiedzią na leczenie i 35 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi. Rekurencyjna Eliminacja Atrybutów z wykorzystaniem znaczenia wartości SHAP (ShapRFECV) wyodrębniła 15 najważniejszych predykcyjnych cech genomicznych, na podstawie których stworzono ostateczny model lasu losowego. Model lasu losowego pozwolił uzyskać najlepszą wydajność (dokładność 0,72, czułość 0,73 i precyzja 0,80). Używając tego samego zbioru testowego jako zestawu danych stworzono model na podstawie pojedynczej cechy TMB, którego wydajność charakteryzowały dokładność 0,76, czułość 0,64 i precyzja 0,78. Niezależnie od TMB określono również inne cechy predykcyjne wśród 15 wyżej wspomnianych, takie jak: cechy związane z nicią

transkrypcyjną oraz powiązane z odgrywającym rolę w procesach naprawy niezgodności wariantami C > A/T pojedynczych nukleotydów. Uzyskane wyniki potwierdzają wartość predykcyjną innych niż TMB cech genetycznych w przewidywaniu odpowiedzi na ICI w NSCLC. Potrzebne są dalsze badania weryfikacyjne biomarkerów czułości i oporności na ICIs. Krieger T, Pearson I, Bell J, Doherty J, Robbins P. Targeted literature review on use of tumor mutational burden status and programmed cell death ligand 1 expression to predict outcomes of checkpoint inhibitor treatment. Diagn Pathol 2020;15:6.



KLAUDIA PACEWICZ

Magister biotechnologii, ukończyła studia w języku angielskim na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W czasie studiów odbyła liczne staże naukowe, m.in. w Instytucie Genetyki Roślin i Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, gdzie także realizowała swoją pracę magisterską w ramach badań nad wykorzystaniem wolnokrążącego DNA do diagnostyki chorych na nowotwory głowy i szyi. Prowadziła również własne badania finansowane z grantów uniwersyteckich nad diagnostyką pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi. Od dwóch lat związana z naukowym start-up'em technologicznym, MNM Diagnostics Sp. z o.o., gdzie jako Team Leader odpowiada za gromadzenie i przetwarzanie danych pochodzących z sekwencjonowania całogenomowego oraz danych klinicznych od pacjentów onkologicznych (głównie raka jajnika, piersi, płuc, trzustki i wątroby), a także analizą danych genomicznych oraz łączeniu podejścia opartego na biologii i sztucznej inteligencji do odkrywania nowych celów terapeutycznych i zmian genomicznych leżących u podstaw wrażliwości i/lub oporności na terapie celowane.

miRNA signatures of prognostic significance in single hormone receptor-positive breast cancer.

ELŻBIETA SENKUS-KONEFKA, MARTA POPĘDA, MICHAŁ KUNC, MICHAŁ BIEŃKOWSKI, MARCIN BRAUN, ALEKSANDRA ŁACKO, BARBARA RADECKA, JOANNA PIKIEL, MARIA LITWINIUK, KATARZYNA POGODA, EWA IŻYCKA-ŚWIESZEWSKA, ANNA JOANNA ŻACZEK, WOJCIECH BIERNAT

Oznaczenia miRNA o znaczeniu rokowniczym w raku piersi z ekspresją pojedynczego receptora hormonalnego omówiono w pracy Elżbiety Senkus-Konefki i wsp. Rak piersi z ekspresją pojedynczego receptora hormonalnego (ER+/PgR- i ER-/PgR+) jest odrębną jednostką chorobową o w większości nieznanej dotychczas biologii. Celem badania było określanie profili miRNA guzów pierwotnych z dodatnim fenotypem pojedynczego receptora hormonalnego oraz ocena związku uzyskanych wyników miRNA z czasem całkowitego przeżycia (OS). Grupa badana obejmowała 32 chore na raka piersi pochodzące z 3 polskich ośrodków. Wszystkie chore charakteryzowały się dodatnim fenotypem pojedynczego receptora hormonalnego, w tym 14 chorych ER+/PgR- oraz 18 - ER-/PgR+ z dokładnym oznaczeniem ekspresji ER (klony: 1D5, EP1 i SP1) oraz ekspresji PgR (klon: 636). Oznaczono ekspresję 798 miRNA z zastosowaniem nCounter Human v3 miRNA Expression Assay (NanoString) w każdej próbce guza pierwotnego (FFPE); dane dostępne w NCBI GEO (GSE155362). Normalizowane wyniki miRNA oceniono pod kątem korelacji z OS. Docelowe geny miRNA wykazujące wartość rokowniczą określano przy pomocy miRNET 2.0, podczas gdy ich adnotacje określano wykorzystując DAVID Bioinformatics Resources 6.8. Wyniki poddano walidacji przy pomocy bazy danych badania MINDACT [Cardoso i wsp. 2016]: chore na przewodowego raka piersi z dodatnim pojedynczym receptorem hormonalnym w centralnej ocenie (w tym 392 ER+/PgR- i 15 ER-/PgR+) oceniane w zakresie wartości rokowniczej ekspresji genów określonych docelowych miRNA. W grupie przedstawionej w pracy 7 miRNA wykazało związek z OS (test log-rank), w tym 4 - korzystny (hsa-miR-25-3p [p=0,013], hsa-miR-150-5p [p=0,015], hsa-miR-148a-3p [p=0,038] i hsa-miR-497-5p [p=0,044] i 3 - niekorzystny (hsa-miR-517c-3p [p=0,017], hsa-miR-4284 [p=0,018] i hsa-miR-301a-5p [p=0,029]). Według miRNET 2.0 4 i 3 miRNA o znaczeniu rokowniczym miały odpowiednio 3 801 i 544 geny docelowe. Geny docelowe korzystnie skorelowanych miRNA odgrywały rolę w regulacji transkrypcji, transporcie pęcherzykowym i stabilizacji białek, podczas gdy geny docelowe niekorzystnie skorelowanych miRNA były związane z poliadenylacją mRNA, replikacją DNA i regulacją transkrypcji matrycy DNA. Następnie określono najczęstsze geny docelowe miRNAs z obu grup: 11 dla korzystnych miRNA (CANX, CBX5, HIPK1, PDE4DIP, PPM1A, REL, SETD5, SP1, XYLT2, ZMAT3, ZNF460) i 6 dla niekorzystnych miRNA (ARL10, DNAJC28, MTHFD1L, PRPF6, RHOF, TSPAN6). Oceniono zależność genów i OS w podgrupie z grupy

MINDACT z dodatnim pojedynczym receptorem hormonalnym; uzyskano znamienne wyniki w analizie wieloczynnikowej obejmującej stopień N i stan Ki67: PDE4DIP (HR=2,84; p=0,011), CBX5 (HR=2,08; p=0,026) i PRPF6 (HR=0,44; p=0,045). W badaniu określono 7 miRNA i ich docelowych genów o potencjalnej wartości rokowniczej w raku piersi z ekspresją pojedynczego receptora hormonalnego. Niektóre szlaki osi miRNA-mRNA wymagają dalszych badań zarówno na poziomie molekularnym, jak i w oddzielnej grupie chorych w celu weryfikacji ich przydatności klinicznej.

ELŻBIETA SENKUS-KONEFKA

Absolwentka Akademii Medycznej w Gdańsku, specjalista w zakresie radioterapii onkologicznej i onkologii klinicznej. Od 1991 roku jest pracownikiem Kliniki Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W 1995 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych, a w 2018 – stopień doktora habilitowanego. Jej zainteresowania naukowe i zawodowe obejmują raka piersi. Jest zaangażowana w tworzenie krajowych i międzynarodowych standardów leczenia tego nowotworu – w latach 2015 - 2020 była osobą odpowiedzialną (Specialty Editor) za zagadnienia raka piersi w ramach Komitetu Zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology - ESMO). Jest też członkiem panelu ekspertów konferencji Advanced Breast Cancer i Breast Cancer in Young Women organizowanych pod auspicjami Europejskiej Szkoły Onkologii (ESO - European School of Oncology) oraz desygnowanej grupy wykładowców (Faculty Member) ESMO i ESO w dziedzinie raka piersi. Od 2009 roku jest współredaktorem w czasopiśmie „The Breast" oraz była i jest członkiem komitetów naukowych licznych europejskich konferencji onkologicznych. Od 2013 roku jest członkiem Komitetu Sterującego, a w latach 2017-19 pełniła funkcję Sekretarza Grupy Raka Piersi EORTC. Jest członkiem ESMO, EUSOMA oraz Komitetów Sterujących kilku międzynarodowych badań klinicznych. Jest współautorem ponad 150 doniesień naukowych w recenzowanych czasopismach i 20 rozdziałów podręczników oraz współredaktorem 2 podręczników, a także członkiem Rad Naukowych kilku czasopism onkologicznych. Realizuje obecnie granty ABM (niekomercyjne badanie kliniczne CAREGIVER), NCN (Opus – kierownik grantu) oraz współuczestniczy w realizacji 2 grantów finansowanych przez Unię Europejską (PREFERABLE – program Horizon 2020 i LOBSTERPOT - program COST). Łączny impact factor: 878; 9671 cytowań, h-score 42 (wg Scopus 11.06.2022).

e23517

The long-term analysis of prognostic role of mutational status in primary resectable gastrointestinal stromal tumors (GIST).

PAWEŁ SOBCZUK, ELŻBIETA BYLINA, ANNA KLIMCZAK, PIOTR RUTKOWSKI

W abstrakcie Pawła Sobczuka i wsp. zawarto ocenę długotrwałej wartości rokowniczej mutacji w pierwotnie operacyjnych guzach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Podstawową metodą leczenia GIST jest radykalna resekcja chirurgiczna, jednak u prawie połowy chorych dochodzi do nawrotu choroby, najczęściej w postaci przerzutów do wątroby i otrzewnej. GISTs są grupą guzów o różnorodnych cechach patologicznych i molekularnych, jak również odmiennych przebiegach klinicznych. Autorzy pracy postawili sobie za zadanie analizę długotrwałego rokowniczego znaczenia mutacji w pierwotnych GIST po radykalnej resekcji. Grupa badana obejmowała 304 chorych na pierwotne GISTs rozpoznane do kwietnia 2012 o znanym stanie mutacji, leczonych chirurgicznie z intencją radykalną bez uzupełniającego leczenia imatynibem. Dane zebrano prospektywnie w oparciu o rejestr kliniczny GIST. Czas wolny od wznowy (RFS) obliczano od usunięcia GIST do wykrycia wznowy miejscowej, przerzutów odległych lub ostatniej obserwacji. Czas całkowitego przeżycia (OS) obliczano od zabiegu operacyjnego do ostatniej obserwacji lub zgonu. Analizy przeżycia wykonywano z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera i testu log-rank. Wieloczynnikowy model regresji Coxa wykorzystano do określenia wpływu mutacji na RFS i OS. Lokalizacja guza pierwotnego (PT): żołądek (57,6%) vs pozażołądkowa (42,4%). Mediana wielkości guza 7 cm (0,5 - 33 cm). Indeks mitotyczny ≤5 w 54,3% przypadków, >5 - w 45,7%. Mutacje w eksonie 11. KIT: del 557-558 u 22,7% chorych, inne (mutacje punktowe, inne delecje lub insercje) u 40,1% chorych występujące z podobną częstością w GIST o lokalizacji żołądkowej i pozażołądkowej. Duplikacje 502-503 eksonu 9. KIT (7,2%) występowały częściej w guzach GIST pozażołądkowych w porównaniu do GIST żołądka (16,3% vs 0,6%). Mutację D842V PDGFR zaobserwowano u 26 chorych (8,6%), podczas gdy inne mutacje genu PDGFR - u 17 (5,6%). Mediana czasu obserwacji wynosiła 25,1 miesiąca. Nawrót choroby odnotowano u 124 chorych (40,8%); mediana RFS wyniosła 84,4 miesiąca (95% CI 48,3-120,5). W analizie jednoczynnikowej niezależnymi niekorzystnymi czynnikami ryzyka dla RFS były: pierwotna lokalizacja guza, jego wielkość, indeks mitotyczny i mutacja dup 502-502 eksonu 9. KIT (P <0,05). W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla RFS były: indeks mitotyczny >5 (HR=4,38; 95% CI 2,82-6,78) i lokalizacja guza pierwotnego (HR=1,56; 95% CI 1,01-2,39). U chorych z GIST żołądka analiza wieloczynnikowa wykazała znamienną korelację obecności mutac-

ji PDGFR D842V z korzystniejszym RFS (HR=0,16; 95% CI 0,04-0,61), czego nie zaobserwowano wśród GIST położonych poza żołądkiem. Mediana OS wyniosła 198,1 miesiąca. Niezależnymi niekorzystnymi czynnikami ryzyka dla OS w analizie jednoczynnikowej były: pierwotna lokalizacja guza, wielkość guza pierwotnego i mutacja dup 502-503 eksonu 9. KIT. Indeksy mitotyczne były również niezależnymi niekorzystnymi czynnikami ryzyka w analizie wieloczynnikowej (HR=1,70; 95% CI 1,15-2,52). W analizie z długim czasem obserwacji wykazano, że mutacje pierwotnie resekcyjnych GIST są związane z ryzykiem nawrotu, szczególnie wśród GIST żołądka. Obecność mutacji nie wykazuje jednak niezależnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. Współczesna klasyfikacja ryzyka GIST powinna zawierać badanie genotypu. Dodatkowo zamieszczono obserwacje z leczenia kabozantynibem chorych na opornego na leczenie jodem radioaktywnym (RAIR) zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) z progresją po przebytym leczeniu ukierunkowanym na VEGFR. NCT03690388.

PAWEŁ SOBCZUK

W 2016 roku ukończył studia na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a aktualnie odbywa specjalizację z onkologii klinicznej w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie. Ponadto jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Jest laureatem m.in. grantu PRELUDIUM przyznanego przez Narodowego Centrum Nauki na projekt „Rola angiotensyny-(1-7) w patogenezie raka nerkowokomórkowego" oraz stypendium im. Walczaka przyznanego przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej. Obecnie realizuje roczny staż naukowy w zespole kierowanym przez dr Marc Ladanyi w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku. Jest autorem ponad 20 recenzowanych publikacji w czasopismach międzynarodowych oraz licznych doniesień konferencyjnych. Od 2020 roku jest członkiem ESMO Young Oncologits Committeee i ESMO Climate Change Task Force. Przewodniczący Zarządu Sekcji Młodych Onkologów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Ponadto zajmuje się popularyzacją nauki i jest laureatem 2. miejsca XIX edycji konkursu FameLab Polska. W 2022 roku został finalistaą konkursu Supertalenty w Medycynie.

CABOMETYX 20 mg, 40 mg, 60 mg, tabletki powlekane. Skład jakościowy i ilościowy: CABOMETYX tabletki powlekane 20 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu. Okrągłe żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL" po jednej stronie i „20" po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 15,54 mg laktozy. CABOMETYX tabletki powlekane 40 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 40 mg kabozantynibu. Trójkątne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL" po jednej stronie i „40" po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 31,07 mg laktozy. CABOMETYX tabletki powlekane 60 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 60 mg kabozantynibu. Owalne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL" po jednej stronie i „60" po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 46,61 mg laktozy. **Wskazania do stosowania:** Rak nerkowokomórkowy (RCC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego: - jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. Rak wątrobowokomórkowy (HCC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. Zróżnicowany rak tarczycy (DTC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem CABOMETYX powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Dawkowanie: Produkty lecznicze CABOMETYX tabletki i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie. *Cabometyx w monoterapii* Zalecana dawka produktu CABOMETYX w RCC, HCC i DTC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. *Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego RCC* Zalecana dawka produktu leczniczego CABOMETYX wynosi 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie **lub** 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie niwolumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby (informacje na temat dawkowania niwolumabu podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL] niwolumabu). *Modyfikacja leczenia* Postępowanie w razie podejrzewania działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki. Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Gdy CABOMETYX jest podawany w skojarzeniu z niwolumabem, zaleca się zmniejszenie dawki leku CABOMETYX do 20 mg raz na dobę, a następnie do 20 mg co drugi dzień (w ChPL niwolumabu podano zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania niwolumabu). Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane. W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin. **Zalecane modyfikacje dawki produktu CABOMETYX w razie wystąpienia działań niepożądanych: Działanie niepożądane i ciężkość – Modyfikacja leczenia:** Działania niepożądane stopnia 1. lub stopnia 2., które są tolerowane i łatwo poddają się leczeniu - Modyfikacja dawki zwykle nie jest konieczna. W zależności od wskazań klinicznych można rozważyć leczenie wspomagające; Działania niepożądane stopnia 2., które nie są tolerowane i nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki lub zastosowania leczenia podtrzymującego - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 3. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie. Wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną. Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤1, wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie; Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem. - -; Aktywność AIAT lub AspAT > 3-krotność GGN, ale ≤ 10-krotność GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej nie jest ≥ 2-krotności GGN - Przerwać podawanie produktu leczniczego CABOMETYX i niwolumabu do czasu zmniejszenia się nasilenia tych działań niepożądanych do stopnia ≤ 1. W przypadku podejrzewania reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu). Po uzyskaniu poprawy można rozważyć ponowne włączenie jednego leku lub sekwencyjne włączenie obu leków. W przypadku wznawiania leczenia niwolumabem należy zapoznać się z ChPL dotyczącą niwolumabu.; Aktywność AIAT lub AspAT > 10-krotności GGN lub > 3-krotności GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej jest ≥ 2-krotność GGN - Należy definitywnie odstawić produkt leczniczy CABOMETYX i niwolumab. W przypadku podejrzewania reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu). Uwaga: Stopnie toksyczności określone są zgodnie z kryteriami oceny Narodowego Instytutu Raka - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v.4). *Jednocześnie stosowane produkty lecznicze:* Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4. Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu. Szczególne populacje: *Pacjenci w podeszłym wieku:* Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). *Rasa:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta. *Zaburzenia czynności nerek:* Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. *Zaburzenia czynności wątroby:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh). *Zaburzenia czynności serca:* Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. Sposób podawania: Produkt CABOMETYX jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu CABOMETYX. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ponieważ większość działań niepożądanych występuje we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Działania niepożądane, które na ogół występują wcześnie, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopa), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty). Postępowanie w przypadku podejrzewania działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania lub zmniejszenia dawki kabozantynibu *W grupie pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)*, zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu związane z działaniami niepożądanymi wystąpiły, odpowiednio, u 59,8% i 70% pacjentów leczonych kabozantynibem w głównym badaniu klinicznym (METEOR). Dwukrotne zmniejszenie dawki wymagane było u 19,3% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 55 dni, a do pierwszego wstrzymania podawania produktu wyniosła 38 dni. *U nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym*, zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu wystąpiły, odpowiednio, u 46% i 73% pacjentów leczonych kabozantynibem w badaniu klinicznym (CABOSUN). *Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego*, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kabozantynibem z powodu działań niepożądanych było konieczne u 54,1% i 73,4% pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym (CA2099ER). U 9,4% pacjentów konieczne było dwukrotne zmniejszenie dawki. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 106 dni, a do pierwszego przerwania podawania leku – 68 dni. *W badaniu klinicznym (CELESTIAL) z udziałem pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych systemowo* dawkę zmniejszono u 62% osób otrzymujących kabozantynib, a u 84% stosowano przerwy w dawkowaniu. Dwukrotne zmniejszenie dawki było konieczne u 33% pacjentów. Mediana czasu do pierwszej redukcji dawki wynosiła 38 dni, a do pierwszego wstrzymania podania produktu 28 dni. Zaleca się uważniejsze monitorowanie stanu pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. *W badaniu klinicznym (COSMIC-311) z udziałem pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy* zmniejszono dawkę lub przerwano leczenie u odpowiednio 56% i 72% pacjentów leczonych kabozantynibem. Dwukrotne zmniejszenie dawki było wymagane u 22% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wynosiła 57 dni, a do pierwszego przerwania leczenia – 30 dni. Hepatotoksyczność Wśród pacjentów leczonych kabozantynibem często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [AIAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (AIAT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia kabozantynibem (tj. w sytuacji, gdy nie ma innej wyraźnej przyczyny), należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawkowania. Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem, zwiększenie aktywności AIAT i AspAT 3. i 4. stopnia u pacjentów z zaawansowanym RCC odnotowywano częściej niż gdy kabozantynib był stosowany w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania w przypadku obu leków (patrz Dawkowanie i sposób podawania; należy zapoznać się z ChPL niwolumabu). Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważniej monitorować ogólne bezpieczeństwo pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), leczonych kabozantynibem, częściej rozwijała się encefalopatia wątrobowa. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Encefalopatia wątrobowa W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) występowanie encefalopatii wątrobowej obserwowano częściej u osób otrzymujących kabozantynib niż w grupie placebo. Stosowanie kabozantynibu jest związane z występowaniem biegunki, wymiotów, zmniejszonego łaknienia i zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów z HCC z zaburzoną czynnością wątroby takie niezwiązane z wątrobą działanie leku może być czynnikiem przyspieszającym rozwój encefalopatii wątrobowej. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii wątrobowej. Perforacje i przetoki U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych perforacji przewodu pokarmowego (GI) i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego- Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekiem przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni i posocznicy. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęściej zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niekiedy prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej, w tym jeden śmiertelny, wśród osób otrzymujących kabozantynib. Pacjenci z zajęciem żyły wrotnej w wywiadzie zdawali się być bardziej narażeni na rozwój zakrzepicy żyły wrotnej. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe. Krwotok U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku, niekiedy prowadzącego do zgonu. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) u osób otrzymujących kabozantynib częściej zgłaszano śmiertelne przypadki krwotoków niż w grupie placebo. Czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia ciężkiego krwotoku w populacji z zaawansowanym HCC mogą być naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór oraz obecność podstawowej /zasadniczej marskości wątroby, skutkującej żylakami przełyku, nadciśnieniem wrotnym i małopłytkowością. Z badania CELESTIAL wyłączono pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe. Pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie wyleczonymi żylakami przełyku z występującym krwawieniem lub z dużym ryzykiem krwawienia także zostali wyłączeni z udziału w badaniu. Z badania oceniającego stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) wyłączono pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych. Tętniak i rozwarstwienie tętnicy Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie. Małopłytkowość W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) i w badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) obserwowano przypadki małopłytkowości i zmniejszenia liczby płytek krwi. W czasie leczenia kabozantynibem należy kontrolować liczbę płytek krwi i odpowiednio dostosować dawkę w zależności od stopnia nasilenia małopłytkowości. Powikłania związane z ranami U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym operacją dentystyczną lub inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji medycznej. Nadciśnienie tętnicze U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym przełomów nadciśnieniowych. Ciśnienie krwi pacjenta powinno być prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. Podczas leczenia kabozantynibem wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w kierunku nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczeni z zastosowaniem standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu do czasu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego, po czym można wznowić leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego. Martwica kości Podczas stosowania kabozantynibu obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (ONJ, ang. osteonecrosis of the jaw). Badanie jamy ustnej należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu i okresowo podczas leczenia kabozantynibem. Pacjentów należy poinformować o zasadach higieny jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentystyczną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki związane z ONJ, takie jak bisfosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia ONJ. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki erytrodyzestezji dłoniowo- podeszwowej (PPES, zespół ręka-stopa). W razie ciężkiej PPES należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce można wznowić, gdy PPES ustąpi do stopnia 1. Białkomocz U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie kabozantynibem. Wydłużenie odcinka QT Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania kabozantynibu należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez). Zaburzenia czynności tarczycy U wszystkich pacjentów zaleca się początkową ocenę czynności tarczycy w badaniach laboratoryjnych. Pacjenci z występującą wcześniej niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką lekarską przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. W czasie leczenia kabozantynibem wszystkich pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Czynność tarczycy należy okresowo monitorować przez cały okres leczenia kabozantynibem. Pacjentów, u których rozwiną się zaburzenia czynności tarczycy, należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką lekarską. Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych Stosowanie kabozantynibu powiązano ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hipo- i hiperkaliemii, hipomagnezemii, hipokalcemii, hiponatremii). U pacjentów z rakiem tarczycy przyjmujących kabozantynib przypadki hipokalcemii obserwowano z większą częstością i miały one większe nasilenie (w tym stopnia 3. i 4.) niż u chorych na inne typy nowotworów. Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych w czasie leczenia kabozantynibem i wdrożenie odpowiedniej terapii zastępczej zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, jeśli występuje taka konieczność. Przypadki encefalopatii wątrobowej u pacjentów z HCC mogą być konsekwencją zaburzeń elektrolitowych. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących zaburzeń należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4 Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało zwiększenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania środków o silnym działaniu indukującym CYP3A4 razem z kabozantynibem. Substraty glikoproteiny P Kabozantynib okazał się być inhibitorem (IC_{50} = 7,0 μM), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (komórki psiej nerki Madin-Darby'ego z przeniesionym genem MDR1). W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów P-gp. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów P-gp (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem. Inhibitory białka MRP2 Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednoczesnego stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporyny, efawirenzu, emtrycytabiny). Substancje pomocnicze *Laktoza* Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. *Sód* Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, co znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu". **Działania niepożądane:** *Kabozantynib w monoterapii* Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to ból brzucha, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zator, hiponatremia, zatorowość płucna, wymioty, odwodnienie, zmęczenie, astenia, zmniejszone łaknienie, zakrzepica żył głębokich, zawroty głowy, hipomagnezemia i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES). Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z RCC to biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie masy ciała, wymioty, zaburzenia smaku, zaparcia i zwiększenie aktywności AspAT. Nadciśnienie tętnicze obserwowano częściej w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (67%) w porównaniu z pacjentami z RCC, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (37%). Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia. Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z HCC to biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty. Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z DTC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to biegunka, zatorowość płucna, duszność, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze i hipokalcemia. Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z DTC to biegunka, PPES, nadciśnienie tętnicze i zmęczenie. Zestawienie działań niepożądanych: Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych dotyczących pacjentów z RCC, HCC i DTC leczonych kabozantynibem w monoterapii (n = 1043) lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu wymienione poniżej, są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane leku (ang. ADRs) zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: *Często:* ropień; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Bardzo często:* niedokrwistość, małopłytkowość, *Często:* neutropenia, limfopenia; Zaburzenia endokrynologiczne: *Bardzo często:* niedoczynność tarczycy*; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo często:* zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipoalbuminemia, *Często:* odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia; Zaburzenia układu nerwowego: *Bardzo często:* zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy, *Często:* neuropatia obwodowa[a], *Niezbyt często:* drgawki, incydent naczyniowo-mózgowy, *Częstość nieznana*: zespół odwracalnej tylnej encefalopatii; Zaburzenia ucha i błędnika: *Często:* szumy uszne; Zaburzenia serca: *Częstość nieznana*: zawał mięśnia sercowego; Zaburzenia naczyniowe: *Bardzo często*: nadciśnienie tętnicze, krwotok[b*], *Często:* zakrzepica żył[c], zakrzepica tętnicza, *Niezbyt często*: przełom nadciśnieniowy, *Częstość nieznana*: tętniak i rozwarstwienie tętnicy; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Bardzo często:* dysfonia, duszność, kaszel, *Często:* zatorowość płucna; Zaburzenia żołądka i jelit: *Bardzo często:* biegunka*, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, *Często:* perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie trzustki, przetoka*, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia, ból języka; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: *Często:* encefalopatia wątrobowa*, *Niezbyt często:* cholestatyczne zapalenie wątroby; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: *Bardzo często:* erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka, *Często:* świąd, łysienie, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza, rumień; Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej: *Bardzo często:* ból kończyn, *Często*: skurcze mięśni, bóle stawów, *Niezbyt często*: martwica kości szczęki; Zaburzenia nerek i dróg moczowych: *Często*: białkomocz; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Bardzo często*: zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe; Badania diagnostyczne[d]: *Bardzo często*: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AIAT i AspAT w surowicy, *Często:* zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów; Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach: *Często:* zaburzenia gojenia się ran[e]. * Patrz poniżej - Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki; [a]W tym polineuropatia; neuropatia obwodowa, głównie o charakterystyce czuciowej; [b]W tym krwawienie z nosa jako najczęściej zgłaszane działanie niepożądane; [c] Zakrzepica żylna każdego typu, w tym zakrzepica żył głębokich; [d]W oparciu o zgłoszone działania niepożądane; [e]Zaburzenia gojenia, powikłania w miejscu nacięcia i rozejście się brzegów rany. *Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC* Podsumowanie profilu bezpieczeństwa; Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem należy zapoznać się z ChPL niwolumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z ChPL niwolumabu. Wyniki zebrane dla kabozantynibu podawanego w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu niwolumabem w dawce 240 mg co dwa tygodnie w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 1% przypadków) były: biegunka, infekcja płuc, zator tętnicy płucnej, zapalenie płuc, hiponatremia, gorączka, niewydolność nadnerczy, wymioty, odwodnienie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥25%) były biegunka, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, nadciśnienie, wysypka, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, nudności, ból brzucha. Większość działań niepożądanych była łagodna do umiarkowanej (stopień 1 lub 2). Zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem wymieniono poniżej zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: *Bardzo często*: zakażenia górnych dróg oddechowych, *Często*: zapalenie płuc; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Często*: eozynofilia; Zaburzenia układu immunologicznego: *Często*: nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), *Niezbyt często*: reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym; Zaburzenia endokrynologiczne: *Bardzo często*: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, *Często*: niewydolność nadnerczy, *Niezbyt często*: zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo często*: zmniejszenie apetytu, *Często*: odwodnienie; Zaburzenia układu nerwowego: *Bardzo często*: zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy, *Często*: polineuropatia obwodowa, *Niezbyt często*: autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillain Barré, zespół osłabienia mięśniowego; Zaburzenia ucha i błędnika: *Często*: szumy uszne; Zaburzenia oka: *Często*: zespół suchego oka, niewyraźne widzenie, *Niezbyt często*: zapalenie błony naczyniowej oka; Zaburzenia serca: *Często*: migotanie przedsionków, częstoskurcz, *Niezbyt często*: zapalenie mięśnia sercowego; Zaburzenia naczyniowe: *Bardzo często*: nadciśnienie, *Często*: zapalenie naczyń[a]; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Bardzo często*: dysfonia, duszność, kaszel, *Często*: zapalenie płuc, zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa; Zaburzenia żołądka i jelit: *Bardzo często*: biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność, *Często*: zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy, *Niezbyt często*: zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego[b], glossodynia; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: *Często*: zapalenie wątroby; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: *Bardzo często*: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka[c], świąd, *Często*: łysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów, *Niezbyt często*: łuszczyca, pokrzywka; Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej: *Bardzo często*: bóle mięśniowo szkieletowe[d], ból stawów, skurcz mięśni, *Często*: zapalenie stawów, *Niezbyt często*: miopatia, martwica kości szczęki, przetoka; Zaburzenia nerek i dróg moczowych: *Bardzo często*: białkomocz, *Często*: niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, *Niezbyt często*: zapalenie nerek; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Bardzo często*: uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk, *Często*: ból, ból w klatce piersiowej; Badania diagnostyczne[e]: *Bardzo często*: zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperglikemia, limfocytopenia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, małopłytkowość, zwiększenie stężenia kreatyniny, niedokrwistość, leukopenia, hiperkaliemia, neutropenia, hiperkalcemia, hipoglikemia, hipokaliemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała, *Często*: zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicerydemia. Przedstawione powyżej częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane kabozantynibowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane niwolumabem stosowanym w skojarzeniu. [a]Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn. [b]Notowano przypadki śmiertelne. [c]Wysypka jest złożonym terminem obejmującym zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową i wysypkę polekową. [d]Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle kręgosłupa. [e]Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała, zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi i hipertriglicerydemii Opis wybranych działań niepożądanych: Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt CABOMETYX, w monoterapii w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w kluczowych badaniach u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC, u pacjentów z HCC poprzednio leczonych systemowo i u pacjentów z DTC z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu, oraz u pacjentów, którzy otrzymywali CABOMETYX w dawce 40 mg raz na dobę doustnie w skojarzeniu z niwolumabem w pierwszej linii zaawansowanego RCC. Perforacja przewodu pokarmowego W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 0,9% (3/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały stopień 2 lub 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 10,0 tygodni. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 2,6% (2/78) pacjentów leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały nasilenie stopnia 4. i 5. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) perforacje przewodu pokarmowego odnotowano u 0,9% (4/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia. W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) perforację przewodu pokarmowego 4. stopnia zgłoszono u jednego pacjenta (0,8%) spośród pacjentów leczonych kabozantynibem i wystąpiła ona po 14 tygodniach leczenia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego wśród leczonych pacjentów wyniosła 1,3% (4/320). Odnotowano jedno zdarzenie 3. stopnia, dwa zdarzenia 4. stopnia i jedno zdarzenie 5. stopnia (prowadzące do zgonu). W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki perforacji, zakończone zgonem. Encefalopatia wątrobowa W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przypadki encefalopatii wątrobowej (encefalopatia wątrobowa, encefalopatia, encefalopatia hiperamonemiczna) odnotowano u 5,6% (26/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib; 2,8% z tych przypadków to zdarzenia o stopniu nasilenia 3. lub 4., a jeden (0,2%) o 5. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia. Nie zgłoszono żadnych przypadków encefalopatii wątrobowej w badaniach dotyczących RCC (METEOR, CABOSUN i CA2099ER) ani w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311). Biegunka W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), biegunkę odnotowano u 74% (245/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem; 11% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) biegunkę odnotowano u 73% (57/78) pacjentów leczonych kabozantynibem; 10% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) biegunkę odnotowano u 54% (251/467) pacjentów; 9,9% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,1 tygodnia. Biegunka prowadziła do: modyfikacji dawki u 84/467 (18%) pacjentów, wystąpienia przerw w podawania produktu u 69/467 (15%) pacjentów i do całkowitego przerwania leczenia u 5/467 (1%) pacjentów. W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) biegunkę odnotowano u 51% pacjentów leczonych kabozantynibem (64/125); 7,2% z tych zdarzeń miało nasilenie 3.–4. stopnia. Biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki i przerwania leczenia odpowiednio u 13/125 (10%) i 20/125 (16%) pacjentów. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania biegunki wśród leczonych pacjentów wyniosła 64,7% (207/320); zdarzenia 3–4 stopnia odnotowano u 8,4% (27/320) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wszystkich zdarzeń wyniosła 12,9 tygodnia. Opóźnienie w podaniu dawki lub zmniejszenie dawki odnotowano w przypadku 26,3% (84/320) pacjentów, a przerwanie leczenia – w przypadku 2,2% (7/320) pacjentów z biegunką. Przetoki W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), przetoki zgłoszono u 1,2% (4/331) pacjentów leczonych kabozantynibem, w tym przetoki odbytu u 0,6% (2/331) pacjentów leczonych kabozantynibem. Jedno zdarzenie miało stopień 3, pozostałe miały stopień 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 30,3 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), nie zgłoszono żadnych przypadków przetok. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przetoki odnotowano u 1,5% (7/467) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14 tygodni. W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) nie odnotowano przypadków przetok u pacjentów leczonych kabozantynibem. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania przetoki wśród leczonych pacjentów wyniosła 0,9% (3/320); było to zdarzenie 1. stopnia. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki przetok zakończone zgonem. Krwotok W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3.) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 2,1% (7/331). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 20,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 5,1% (4/78). W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3) wystąpiły u 7,3% (34/467) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 9,1 tygodnia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania krwotoku ≥ 3. stopnia wśród leczonych pacjentów wyniosła 1,9% (6/320). W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3.) wystąpiły u 2,4% (3/125) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14 tygodni. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) W badaniach METEOR, CABOSUN, CA2099ER i CELESTIAL nie wystąpiły żadne przypadki PRES, jednakże zgłoszono PRES u jednego pacjenta w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311) i odnotowano jego rzadkie przypadki w innych badaniach klinicznych (u 2/4872 pacjentów; 0,04%). *Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC* W badaniach klinicznych, u wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, otrzymujących kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem stwierdzono większą liczbę przypadków zwiększenia aktywności AIAT (10,1%) i AspAT (8,2%) stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących kabozantynib w monoterapii (w badaniu METEOR zwiększenie aktywności AIAT o 3,6% i AspAT o 3,3%). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AIAT i AspAT stopnia ≥2 mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 2 do 106,6 tygodnia; n=85). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AIAT i AspAT stopnia ≥2 powrót do stopnia 0-1 wystąpił u 91% z medianą czasu do ustąpienia objawów wynoszącą 2,29 tygodnia (zakres: 0,4 do 108,1+ tygodnia). Spośród 45 pacjentów ze zwiększeniem aktywności AIAT lub AspAT stopnia ≥2., którzy otrzymali ponownie kabozantynib (n=10) lub niwolumab (n=10) w monoterapii lub leczenie skojarzone (n=25), ponowne zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT stopnia ≥2. stwierdzono u 4 pacjentów otrzymujących kabozantynib, 3 pacjentów otrzymujących niwolumab i 8 pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem. *Niedoczynność tarczycy* W badaniu z udziałem pacjentów z RCC po terapii ukierunkowanej na VEGF (METEOR) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 21% (68/331). W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wyniosła 23% (18/78). W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów leczonych kabozantynibem wyniosła 8,1% (38/467), a zdarzeń 3. stopnia – 0,4% (2/467). W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 2,4% (3/125). Wszystkie przypadki były stopnia 1.–2. i żaden nie wymagał modyfikacji leczenia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród leczonych pacjentów wyniosła 35,6% (114/320). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL - 02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Podmiot odpowiedzialny: Ipsen Pharma, 65, quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja. Informacji o leku udziela**:** IPSEN Poland Sp. z o.o., ul. Chmielna 73, 00-801 Warszawa, tel.: (22) 653 68 00. **Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004, EU/1/16/1136/006 wydane przez Komisję Europejską.

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Lek dostępny w ramach programu lekowego. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Data ostatniej aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego: 29.04.2022 r.

NOWOŚĆ!

od 1 maja rozszerzona refundacja dla produktu leczniczego CABOMETYX®, w ramach programu lekowego B.10[1]

Wskazanie zostało objęte refundacją na podstawie badania klinicznego CABOSUN

Od 1 maja 2022 roku CABOMETYX® jest dostępny w ramach rozszerzonego programu lekowego B.10 również w 1. linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (z grup pośredniego i wysokiego ryzyka)

CABOMETYX®: OPÓŹNIA PROGRESJĘ CHOROBY[2]
mediana czasu wolnego od progresji (mPFS)

8,2 miesiąca dla Cabometyx
5,6 miesiąca dla Sunitynib
HR = 0,48
(95% CI, 0,31–0,74, P = 0,0008)

CABOMETYX® POPRAWIA ODSETEK OBIEKTYWNYCH ODPOWIEDZI (ORR)[2]

20% dla Cabometyx
vs 9% dla Sunitynib

CABOMETYX® WYDŁUŻA PRZEŻYCIE CAŁKOWITE[2]
mediana czasu całkowitego przeżycia (mOS)

26,6 miesiąca dla Cabometyx
vs 21,2 miesiąca dla Sunitynib
HR = 0,80
(95% CI, 0,53–1,21)

CABOMETYX® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka[3]

Badanie CABOSUN[2]:

wieloośrodkowe, randomizowane badanie II fazy, prowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu w porównaniu z sunitynibem u nieleczonych wcześniej pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym RCC

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
2. Choueiri TK, et al. J Clin Oncol. 2017 Feb 20; 35(6): 591–597.
3. Charakterystyka produktu leczniczego CABOMETYX, 29.04.2022 r.

IPSEN
Innovation for patient care

CMX-PL-001346

ASCO Guidelines
A trusted voice in member-driven, evidence-based recommendations to inform best equitable practices in global cancer control.
asco.org/guidelines
ASCO Guidelines
ASCO Journals
High Impact and Trusted Evidence
Pick up free issues at ASCO Central, Booth #7004
ASCO Publications