

# Metastatik Renal Kanserde Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri-Vaka Sunumu

**Dr. Deniz Tural**

**Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi-  
Tıbbi Onkoloji**

# İlk basamakta etkili tedavi ile daha uzun sağkalım

## Attrition Across Lines of Therapy (IMDC Data)



# VAKA SUNUMU

- 60yaşında, erkek hasta, emekli
- HT ve Tip 2DM
- Sigara 30 yıl/paket
- Aile öyküsü yok
- 05/2022 Sağ böbrekte insidental kitle

# Sağ radikal nefrektomi(06/2022)

- HİSTOLOJİK TÜMÖR TİPİ: BERRAK HÜCRELİ BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM
- HİSTOLOJİK DERECE (DSÖ/[ISUP]): G3
- SPESİMEN: NEFREKTOMİ
- SPESİMEN TARAFI: SAĞ
- PROSEDÜR: RADİKAL NEFREKTOMİ SÜRRENALEKTOMİ, TROMBEKTOMİ
- TÜMÖR YERLEŞİM YERİ: ÜST POL
- TÜMÖR BOYUTU: 13X8X8
- TÜMÖR FOKALİTESİ: TEK ODAK
- SARKOMATOİD ÖZELLİK: VAR
- SARKOMATOİD KOMPONENTİN TÜMÖRE ORANI: %5
- RABDOİD ÖZELLİK: VAR %5
- TÜMÖR NEKROZU: VAR
- NEKROZUN TÜMÖRE ORANI: %20
- TÜMÖRÜN ANATOMİK YAYGINLIĞI:
  - PERİRENAL YAĞ DOKUYA TÜMÖR İNFİLTRASYONU: VAR
  - RENAL SİNÜSE TÜMÖR İNFİLTRASYONU: VAR
  - GEROTA FASYA TUTULUMU: YOK
  - BÜYÜK VEN İNVAZYONU: VAR
  - PELVİKALİSİYEL SYSTEM TUTULUMU: VAR
  - ADRENAL BEZ TUTULUMU: YOK

pT3b, Berrak hc,  
%5 sarkomatoid

# Bu Hastada Adjuvan Tedavi Gerekli mi?

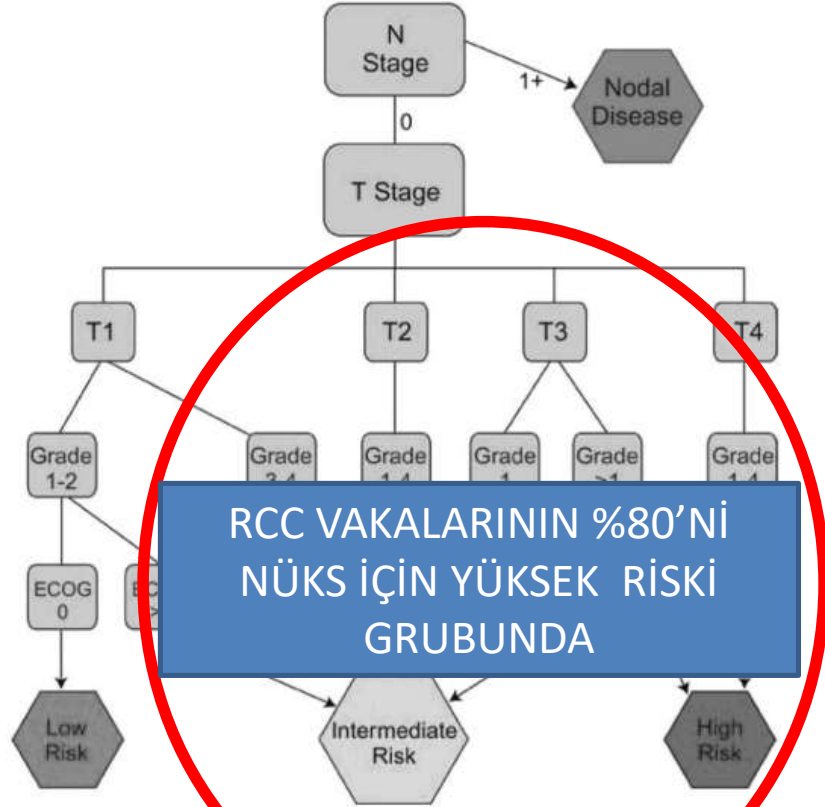


FIG. 1. Flow chart for UISS risk group assignment of patients with localized and locally advanced RCC. Progress from top to bottom using 1997 UICC N stage and T stage, Fuhrman grade and ECOG-PS.

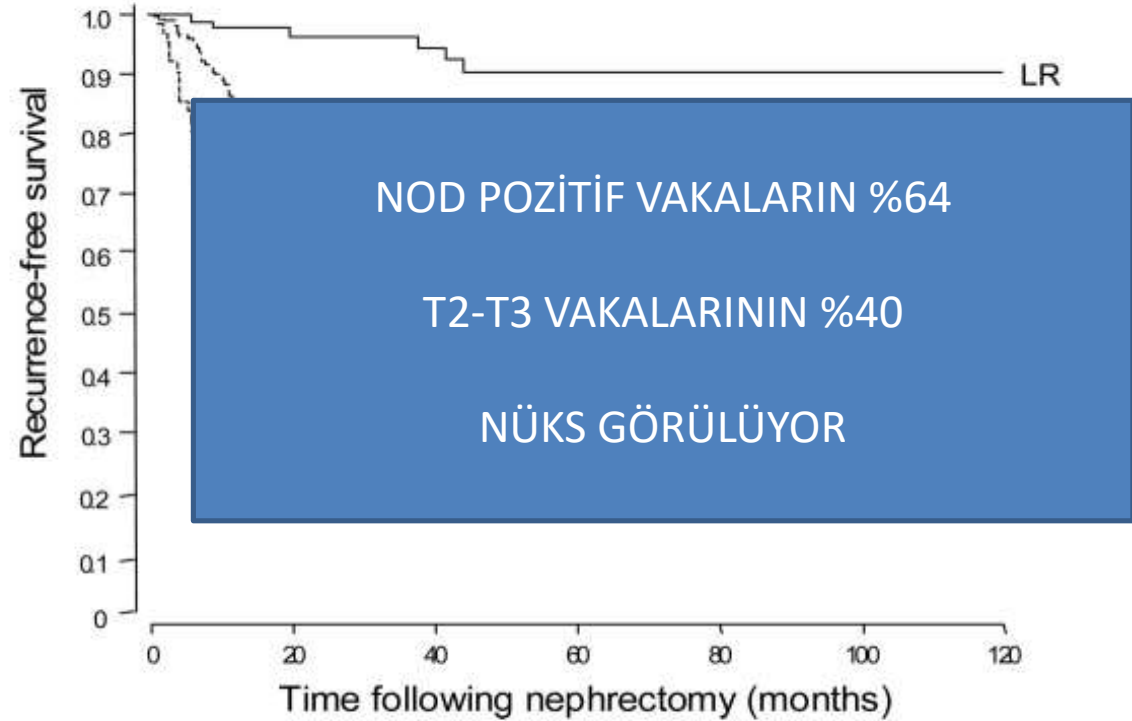
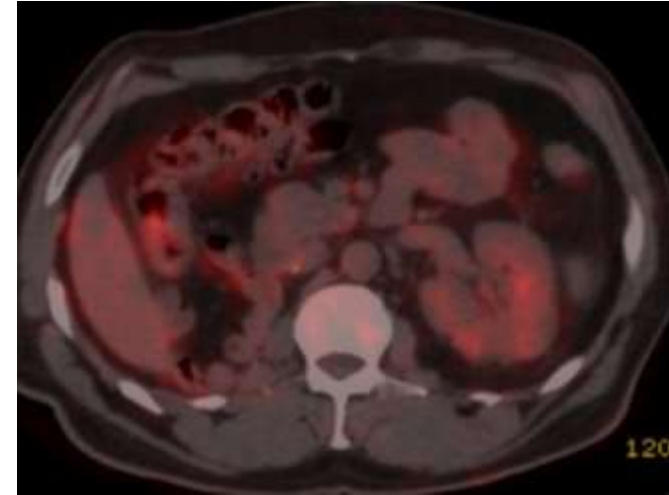
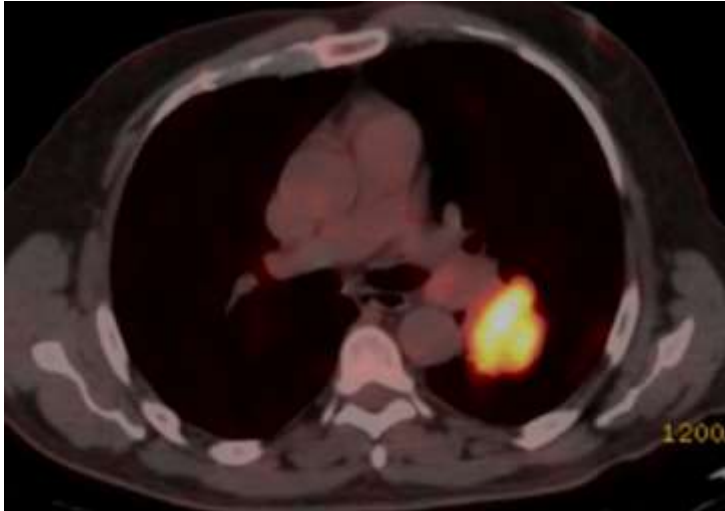
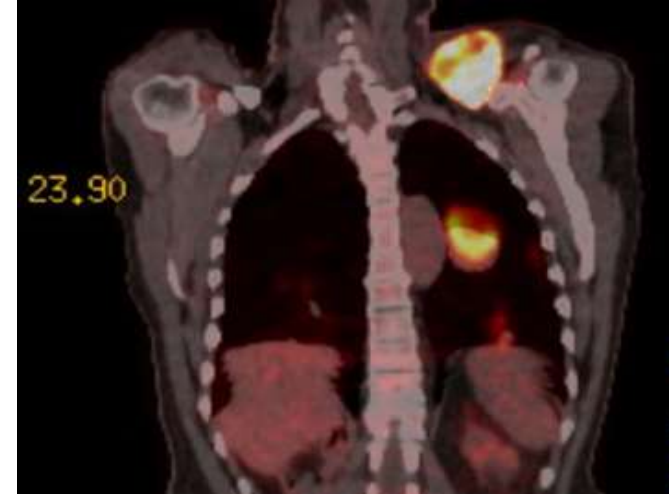
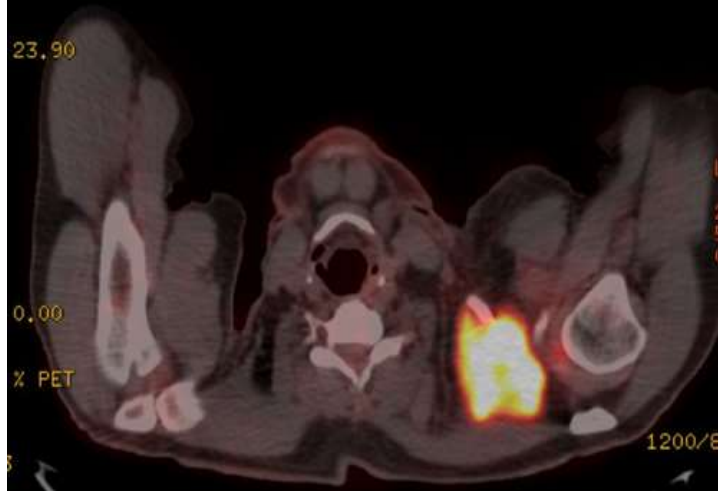


FIG. 2. Kaplan-Meier estimate of recurrence-free survival following nephrectomy among UISS risk groups.

# Sol omuz ağrısı ile başvurdu(02/2023)



# Sol omuz ağrısı ile başvurdu(02/2023)

-Toraks ve mediasten: Sol akciğer alt lob süperior segmentte yaklaşık 58x43 mm boyutlara ulaşan sol hiler komşulukta hipermetabolik lezyon izlenmektedir (SUVmax: 11,75).

Ayrıca sağ ve sol akciğerde en büyükleri 15 mm çapa ulaşan çok sayıda parankimal hipermetabolik nodüler lezyon izlenmektedir (SUVmax: 7,27).

Sağ alt paratrakeal ve sol hiler alanda yaklaşık 10 mm çapa ulaşan birkaç adet hipermetabolik lenf nodu izlenmektedir (SUVmax: 10,11).

-Abdomen ve pelvis: Sağ böbrek ve sağ sürrenal izlenmemiştir.(opere) Sağ böbrek lojunda heterojen dansiter alanlarda patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir (postop değişiklik?).

Sol böbrek üst zon posteriorde yaklaşık 1 cm çapında kistik lezyon alanında patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir.

Böbrek boyutları hafifçe artmıştır.

Karaciğer parankimlerinde patolojik FDG tutulumu izlenmemektedir. Dalak boyutları hafifçe artmıştır. Abdominopelvik lenfatik zincirde milimetrik boyutta kaydadeğer FDG tutulumu göstermeyen

-İskelet sistemi: Sol omuz lokalizasyonunda sol klavikulayı destrükte eden çevresel sol trapezius ve levator scapula kaslarını tutan 75x68 mm boyutunda hipermetabolik kitle lezyonu saptanmıştır (SUVmax: 17,92). Ayrıca sağ omuzda deltoid kas planlarına uyan alanda yaklaşık 15 mm çapında hipermetabolik lezyon izlenmektedir (SUVmax: 8,80).



# Biyokimya-Hemogram (02/2023)

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler		Önceki Sonuc
↑ Glukoz	132.5	mg/dL	82	115	100.5 / 97.1.
Üre	42	mg/dL	17	43	50.7 / 15.1.
Kreatinin	1.18	mg/dL	0.7	1.2	1.54 / 1.56.
eGFR	67	mL/min/1.73m2	> 60		49 / 48.
CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplanmıştır.					
AST	14.3	U/L	0	37	32.6 / 23.
ALT	21.2	IU/L	0	41	43.1 / 32.
GGT	32.4	U/L	0	60	56 / HEMOLIZLI NUMUNE-.
ALP	103	U/L	40	129	97.
LDH	215	U/L	135	225	264 / 274.
Total Protein	78.5	g/L	64	83	65.9 / 65.4.
↑ Albumin	49.6	g/L	39	49	36.3 / 34.4.
Direkt Bilirubin	0.13	mg/dL	0	0.3	0.15 / HEMOLIZLI NUMUNE-.
Total Bilirubin	0.23	mg/dL	< 1.2		0.31 / HEMOLIZLI NUMUNE-.
İndirekt Bilirubin	0.1	mg/dL	0.1	1	0.16 / HEMOLIZLI NUMUNE-.
↑ Kalsiyum	11.9	mg/dL	8.8	10.2	8.16 / 7.69.
Sodyum	136.2	mmol/L	136	146	135.9 / 144.
Potasyum	4.78	mmol/L	3.5	5.1	5.32 / 4.94.

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler		Önceki Sonuc
WBC	9.42	10e3/uL	3.7	10.1	7.92 / 7.38.
RBC	4.74	10e6/uL	4.06	5.58	2.87 / 2.79.
HGB	13.5	g/dL	12.9	15.9	8 / 7.7.
HCT	41.8	%	39	49	25.7 / 24.9.
PLT	196	10e3/uL	155	366	241 / 239.
MCV	88.2	fL	81.1	96	89.6 / 89.3.
MCH	28.5	pg	27.0	31.2	27.9 / 27.8.
MCHC	32.3	g/dL	31.8	35.4	31.1 / 31.1.
RDW	13.2	%	11.5	14.5	13.7 / 13.3.
NEU#	6.45		1.63	6.96	5.33 / 5.03.
LYM#	2.06		1.09	2.99	1.72 / 1.57.
EO#	0.13		0.03	0.44	0.25 / 0.22.
MON#	0.75		0.24	0.79	0.58 / 0.54.
BASO#	0.03		0	0.8	0.04 / 0.02.
NEU%	68.5	%	50.0	70.0	67.2 / 68.
LYM%	21.9	%	18.0	48.3	21.8 / 21.3.
EO%	1.4	%	0.6	7.3	3.2 / 3.
MONO%	7.9	%	4.4	12.7	7.3 / 7.4.
BASO%	0.3	%	0	1.7	0.5 / 0.3.
MPV	8.5	fL	6.9	16	9.4 / 9.2.
PCT	0.17	%	0.0	9.99	0.23 / 0.22.
↑ PDW	15.8	fL	9.30	14.30	15.7 / 15.8.



# Klinik ve Laboratuvar Parametrelere Göre Risk Sınıflandırılması

## IMDC Risk Scoring System Entry Criteria

KPS <80%

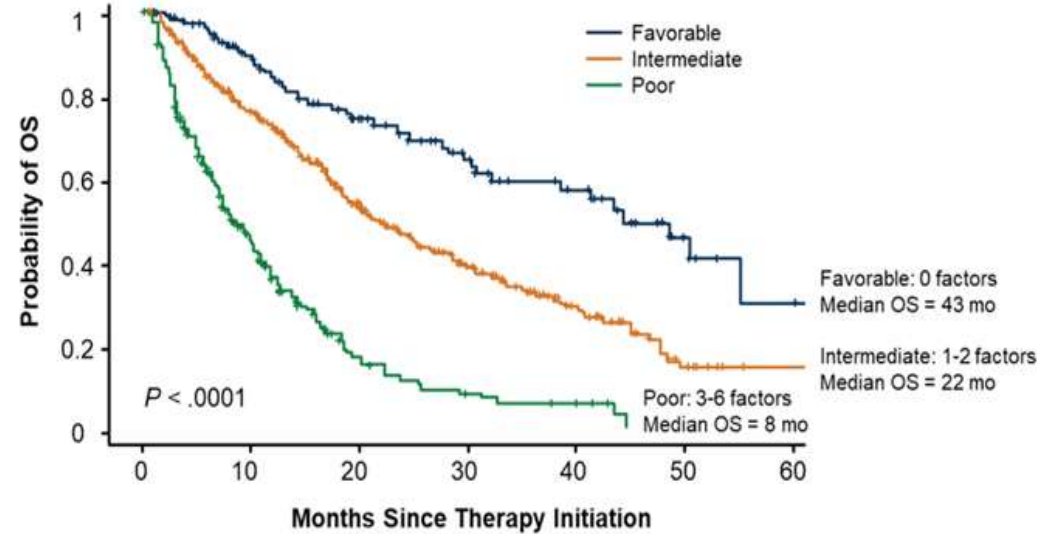
<1 y from time of diagnosis to systemic therapy

Hemoglobin <LLN  
(normal: 120 g/L or 12 g/dL)

Calcium >ULN  
(normal: 8.5-10.2 mg/dL)

Neutrophil >ULN  
(normal: 2.0-7.0 x 10<sup>9</sup>/L)

Platelets >ULN  
(normal: 150,000-400,000)



# Vaka sunumu

- Evre IV RCC, %5 sarkomatoid
- Sol klavikulayı destrükte eden, multiple akciğer metastazı
- IMDC, 2 risk faktörü, orta risk grubu
- Sol omuz ağrısı ve kilo kaybı, ECOG PS 1
- Tedavi seçeneği

# Tedavi Seçenekleri



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 1.2024 Kidney Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

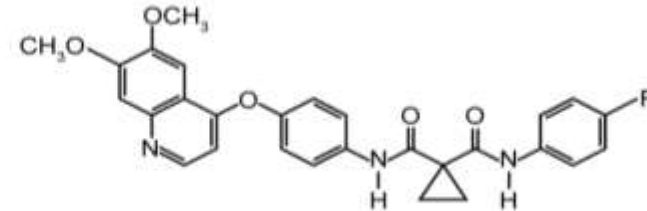
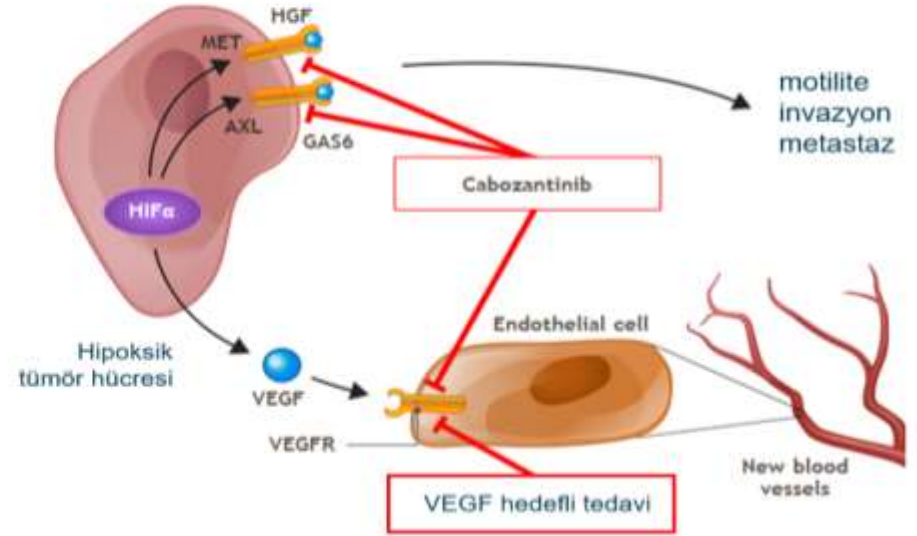
### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>• Cabozantinib (category 2B)</li> <li>• Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup></li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Active surveillance<sup>c</sup></li> <li>• Axitinib (category 2B)</li> <li>• High-dose IL-2<sup>d</sup> (category 2B)</li> </ul>
Poor/ intermediate <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Cabozantinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib (category 2B)</li> <li>• High-dose IL-2<sup>d</sup> (category 3)</li> <li>• Temsirolimus<sup>e</sup> (category 3)</li> </ul>

# Tedavi Seçenekleri

## Kabozantinib: Birden Çok Farklı Yolu Hedefleme

- Kabozantinib, MET, AXL ve VEGFR-2 de dahil olmak üzere reseptörlerin küçük molekülü oral bir inhibitördür.
- Bu reseptörler hem normal hücreler fonksiyonunda hem de patolojik süreçlerde rol oynarlar. Kabozantinib, VEGF yolundan daha fazlasını hedef almak için rasyonel olarak tasarlanmıştır.
- Kabozantinib, bu farklı moleküler yolları hedef alarak, diğerleri arasında, RCC tedavisi için çok hedefli bir yaklaşım sunar.



# Tedavi Seçenekleri

## RCC'de MET ve AXL'in Rollerini

- VHL inaktivasyonu ayrıca reseptör tirozin kinaz hepatosit büyüme faktörü reseptörünü (MET) ve AXL'i de yeniden düzenler<sup>1</sup>

RCC'de MET ve AXL	
Reseptör	Aktivasyon ve tümörojenik aktiviteler
MET <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• VHL ekspresyonu kaybı / VHL mutasyonu ve hipoksi, MET'in ccRCC'de yükselmesine neden olur</li><li>• MET'in kalıtsal / sporadik papiller RCC'de gen mutasyonları ile aktivasyonu tespit edilmiştir</li><li>• MET'in disregulasyonu tümör gelişimi, invazyonu ve anjiyogenezde rol oynar</li></ul>
AXL <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• AXL ekspresyonu doğrudan HIF-1 ve HIF-2 tarafından aktive olur</li><li>• Metastatik ccRCC'de, AXL'in inaktivasyonu, invaziv ve metastatik fenotipini tersine çevirir</li><li>• Primer ccRCC tümörlerinde AXL ekspresyonu agresif tümör davranışı ve artmış hasta mortalite riski ile koreledir</li></ul>

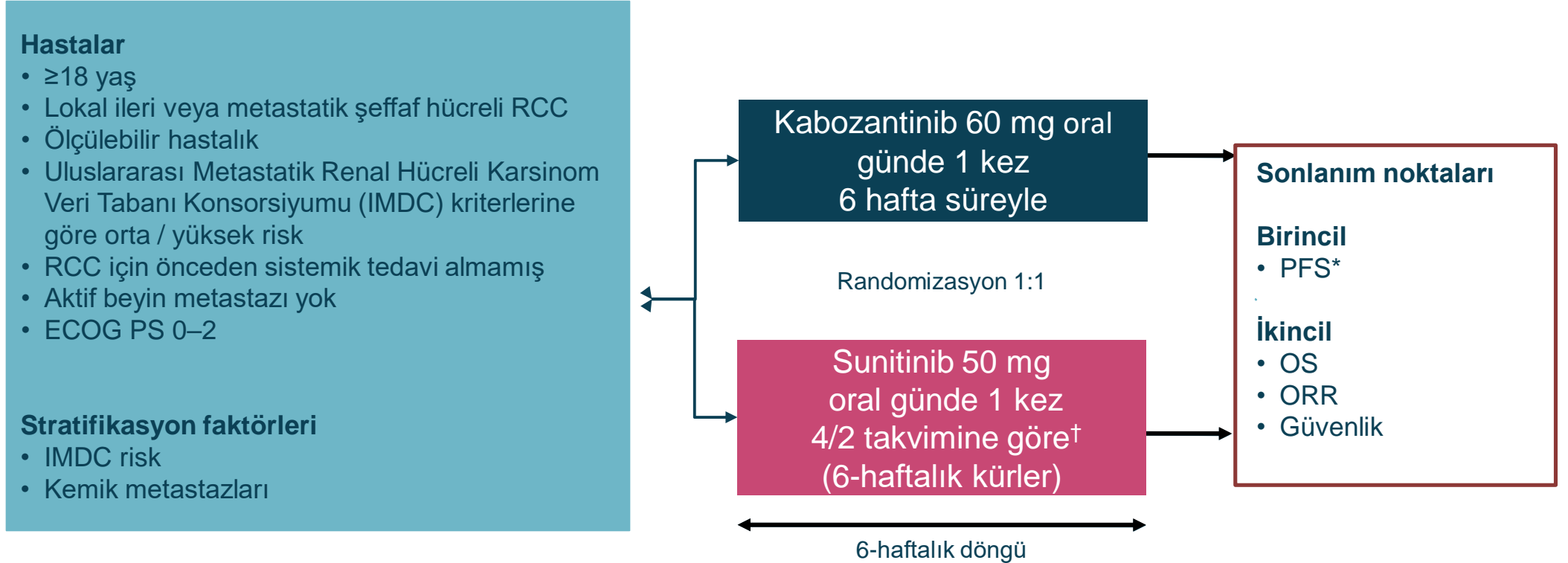
AXL, anexeletto (Yunanca: kontrolsüz); ccRCC, şeffaf hücreli RCC; MET, hepatosit büyüme faktörü reseptörü

RCC'de artmış MET ve AXL ekspresyonu kötü prognoz ve VEGFR inhibitörlerine direnç ile ilişkilidir<sup>1,3</sup>



# Kabozantinib Faz 2 Çalışma (CABOSUN): Tasarım

Faz 2, randomize, çok merkezli, açık etiketli çalışma, daha önce tedavi edilmemiş lokal ileri veya metastatik RCC'li hastalarda cabozantinib'in sunitinib'e göre etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek



Çalışma sponsoru: National Cancer Institute

OD, günlük; ECOG PS, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu performans durumu. \* PFS, randomizasyondan hastalığın progresyonuna veya ölümüne kadar geçen süre olarak tanımlanır, hangisi önce gelirse

†4 hafta kullanım, 2 hafta boş

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835158>;

2. Choueiri TK, ve ark. *J Clin Oncol* 2017;35:591–7 ("Errata." *J Clin Oncol* 2017;35(32):3736).

# Faz 2 CABOSUN Çalışması: Başlangıç Karakteristikleri

Karakteristik	Kabozantinib (n=79)	Sunitinib (n=78)
Medyan yaş, yıl (aralık)	63 (56–69)	64 (57–71)
Erkek, %	84	73
ECOG performans durumu, %		
0/1/2	46/42/13	46/41/13
IMDC risk grubu, <sup>a</sup> %		
Orta/yüksek	81/19	81/19
Önceden nefrektomi, %	72	77
Kemik metastazı, %	37	36
Pozitif MET durumu, <sup>b</sup> %	41	38
Araştırmacıya göre metastatik alan sayısı, %		
1/2/≥3	22/47/32	33/26/41
Araştırmacıya göre metastatik alan, %		
Nodal	57	54
Akciğer	70	69
Karaciğer	19	26
Kemik	39	38
CNS/beyin	4	3

<sup>a</sup>Olumsuz risk faktörleri: hemoglobin <LLN, cCa> ULN, KPS <% 80, nötrofiller<sup>2</sup> > ULN, tanıdan tedaviye kadar geçen süre <1 yıl, trombositler> ULN

Orta risk grubu: 1-2 risk faktörü

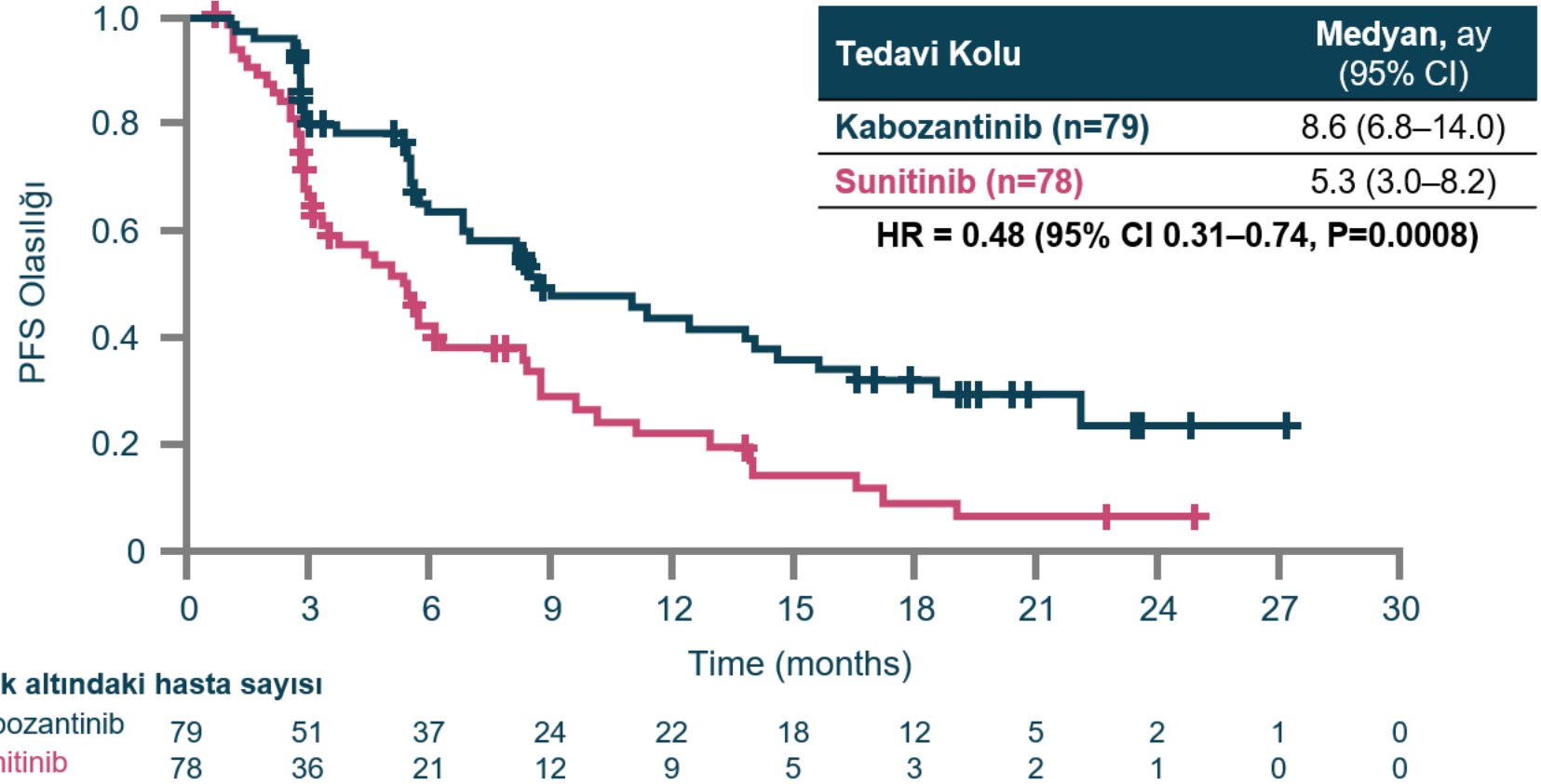
Yüksek risk grubu: ≥3 risk faktörü

<sup>b</sup>İmmunohistokimya ile tümör MET seviyelerine dayanarak.

Choueiri TK, ve ark. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25.



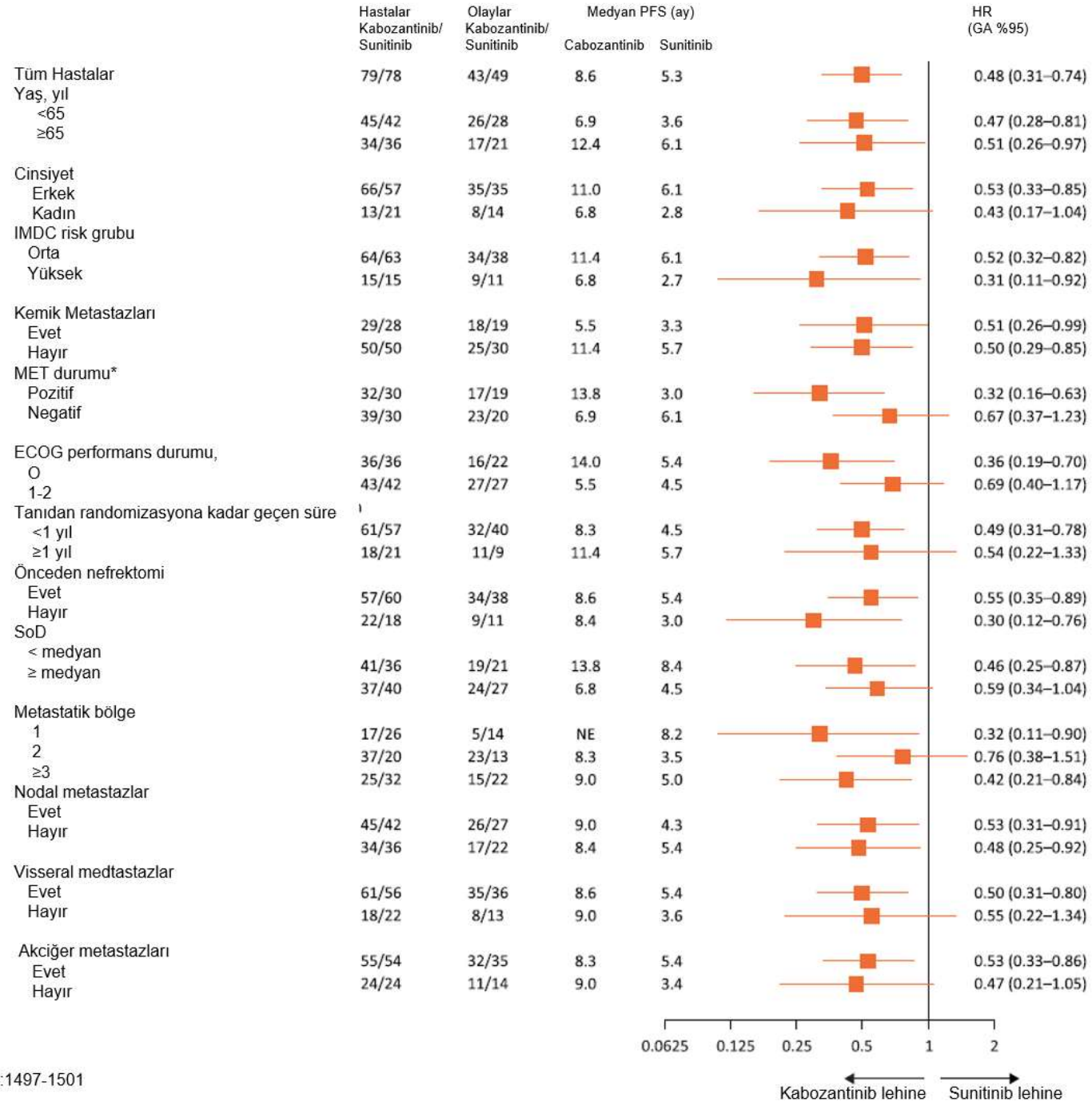
# Faz 2 CABOSUN Çalışması: Bağımsız İnceleme Komitesine göre PFS



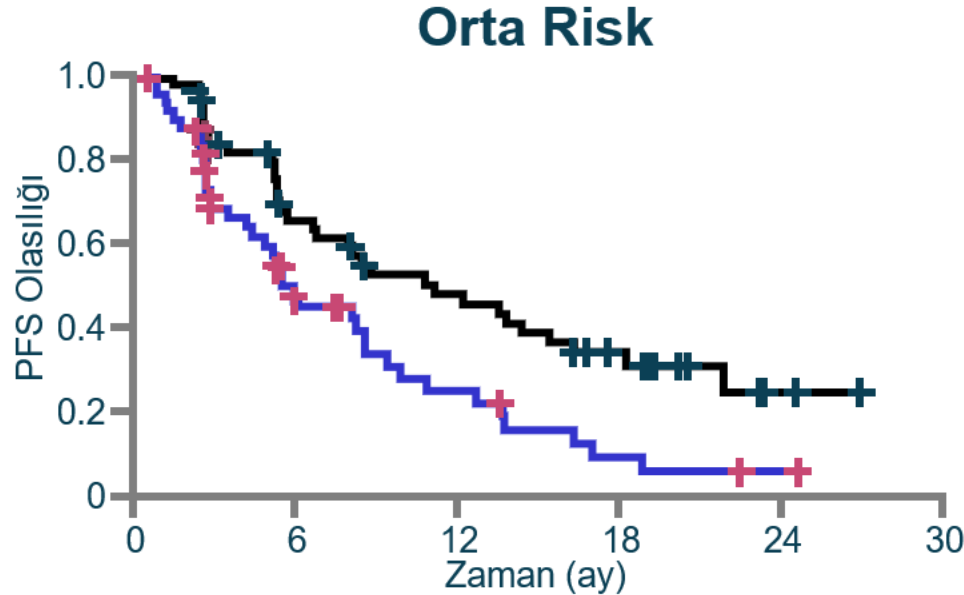
Data cut-off: September 15, 2016

Choueiri TK, et al. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25.

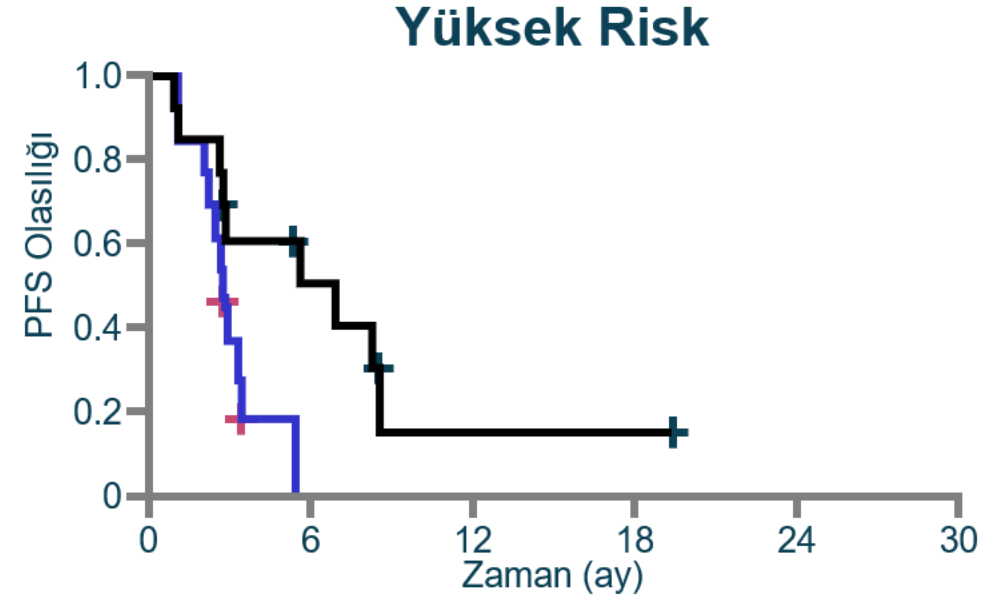
# Cabosun Çalışması PFS analizleri



# Faz 2 CABOSUN Çalışması: Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından IMDC Risk Grubuna göre PFS Alt Grubu Analizi



	Median, mo
— Kabozantinib (n=64)	11.4
— Sunitinib (n=63)	6.1
HR = 0.52 (95% CI 0.32–0.82)	



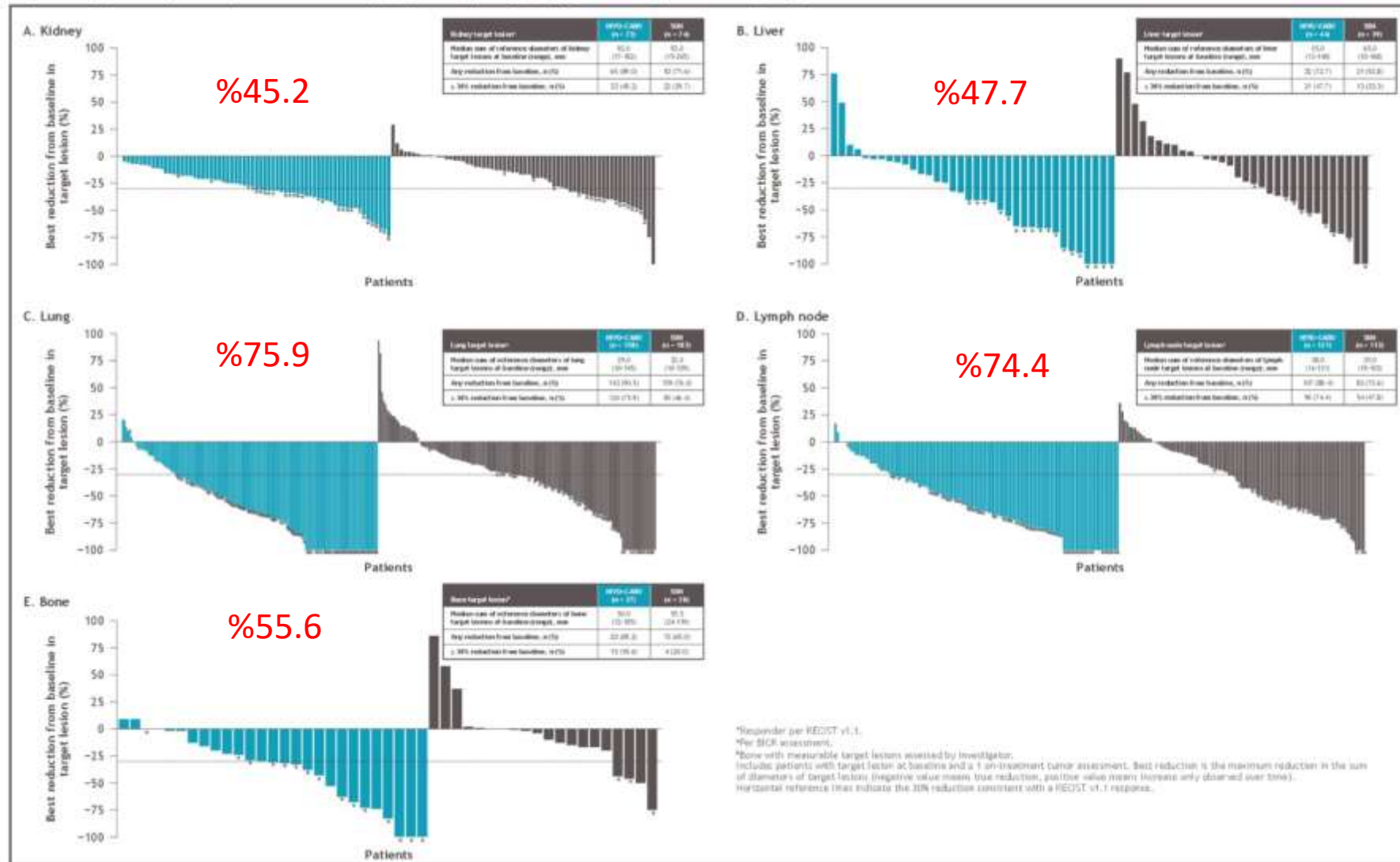
	Median, mo
— Kabozantinib (n=15)	6.8
— Sunitinib (n=15)	2.7
HR = 0.31 (95% CI 0.11–0.92)	

IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;  
Veri kesim tarihi: 15 Eylül 2016

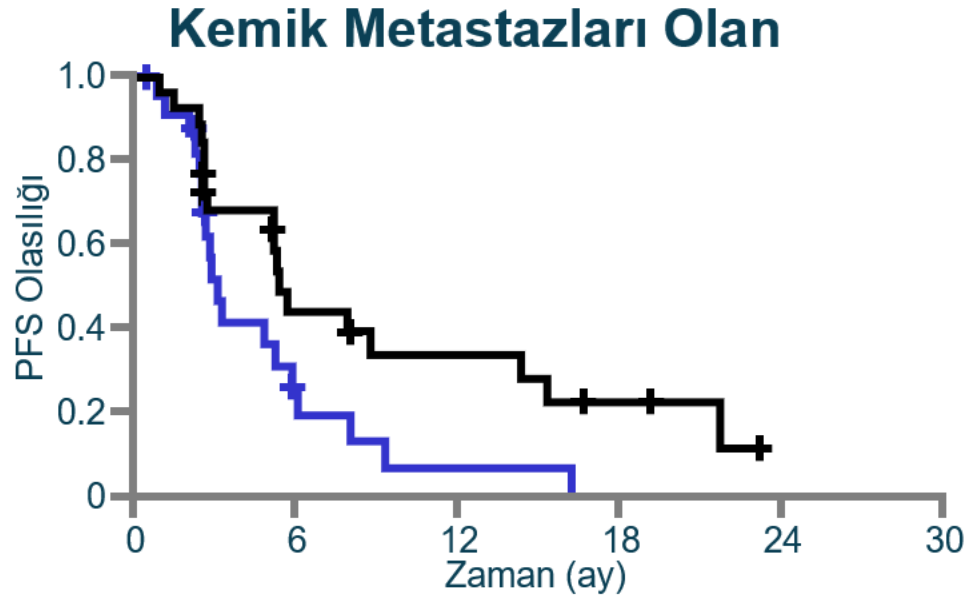
# Metastatik RCC Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri

## Nivolumab + Cabozantinib

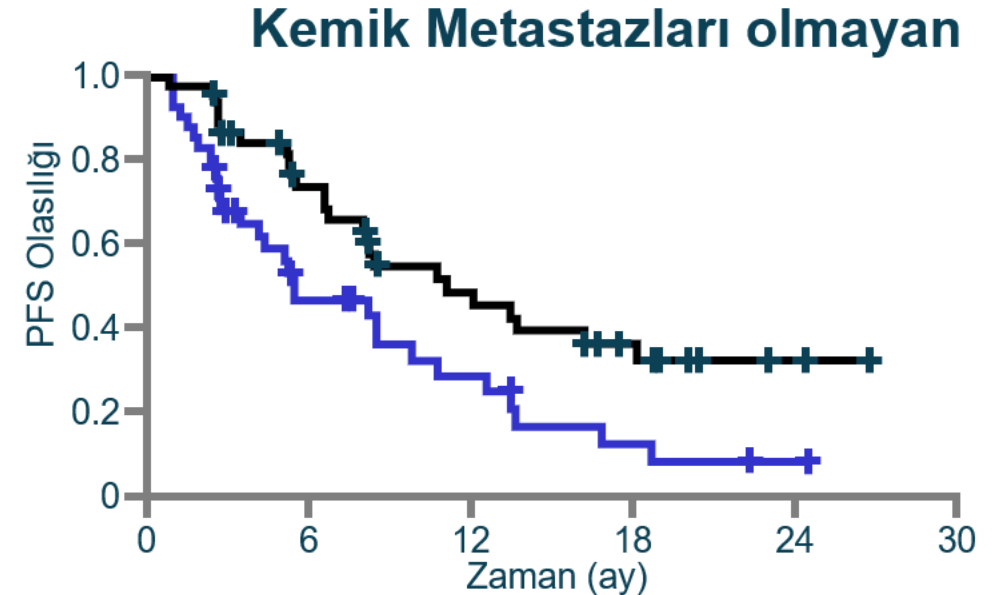
Figure 2. Depth of response in patients with kidney (A), liver (B), lung (C), lymph node (D), and bone (E) target lesions at baseline



# Faz 2 CABOSUN Çalışması: Kemik Metastazlarına göre Bağımsız İnceleme Komitesi Tarafından PFS Alt Grup Analizi



	Median, mo
— Kabozantinib (n=29)	5.5
— Sunitinib (n=28)	3.3
HR = 0.51 (95% CI 0.26–0.99)	



	Median, mo
— Kabozantinib (n=50)	11.4
— Sunitinib (n=50)	5.7
HR = 0.50 (95% CI 0.29–0.85)	

# Faz 2 CABOSUN Çalışması: Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından Objektif Yanıt

	Kabozantinib (n=79)	Sunitinib (n=78)
ORR, (%)	20	9
%95 CI, %	12–31	4–18
<b>En iyi genel yanıt, n (%)</b>		
Doğrulanmış kısmi yanıt	16 (20)	7 (9)
Stabil hastalık	43 (54)	30 (38)
Progresif hastalık	14 (18)	23 (29)
Değerlendirilemez veya eksik*	6 (8)	18 (23)

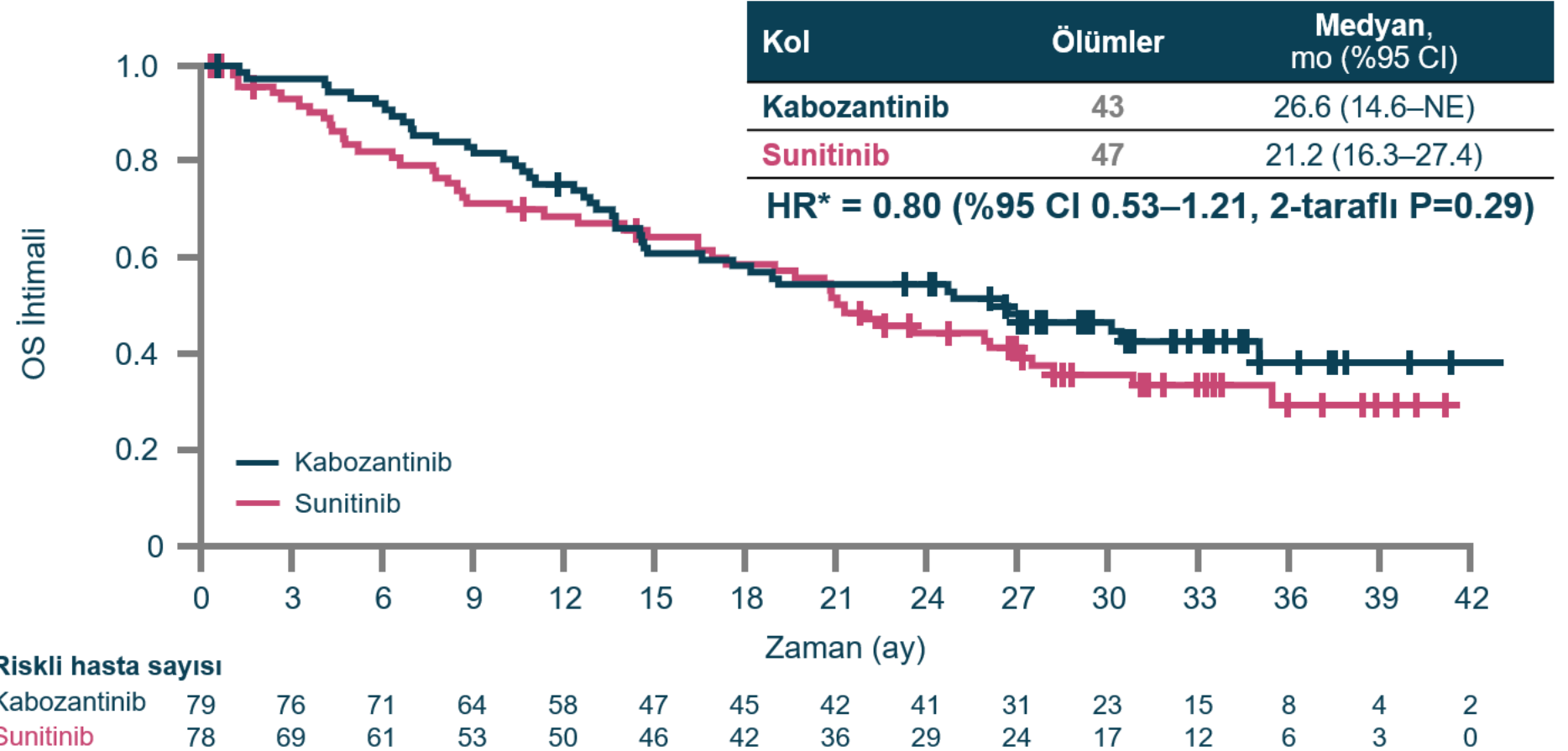
Veri kesintisi: 15 Eylül 2016

\*Aşağıdaki nedenlerden dolayı değerlendirme yapılamayan veya eksik:

cabozantinib: advers olay (5), olurlu çeken (1); sunitinib: hastalık progresyonu (1), olurlu çeken (9), advers olay (6), ölüm (2).

Choueiri TK, ve ark. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25.

# Faz 2 CABOSUN Çalışması: OS (Veri Kesimi 01 Temmuz 2017)



\*Kemik metastazları ve IMDC risk grubu için düzeltildi; Medyan takibi 35.4 ay



## Faz 2 CABOSUN Çalışması: Tüm Nedenlere bağlı Yüksek Dereceli AO'lar

	<b>Kabozantinib (n=78)</b>	<b>Sunitinib (n=72)</b>
Derece 3, n (%)	45 (58)	42 (58)
Derece 4, n (%)	8 (10)	5 (7)
Derece 5, n (%)*	3 (4)	7 (10)
Tedaviyle ilişkili, n	2	4

Veri kesintisi: 15 Eylül 2016

\*Cabozantinib kolundaki iki Derece 5 AO ilişkili idi: akut böbrek yetmezliği ve sepsis. Sunitinib kolundaki dört Derece 5 AE ilişkiliydi: anjiyopati, sepsis, solunum yetmezliği, ani ölüm)

Choueiri TK, ve ark. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25.

# Faz 2 CABOSUN Çalışması: Her İki Koldaki Hastaların $\geq\%20$ 'sinde Rapor Edilen Derece 1/2 Advers Olaylar<sup>a</sup>

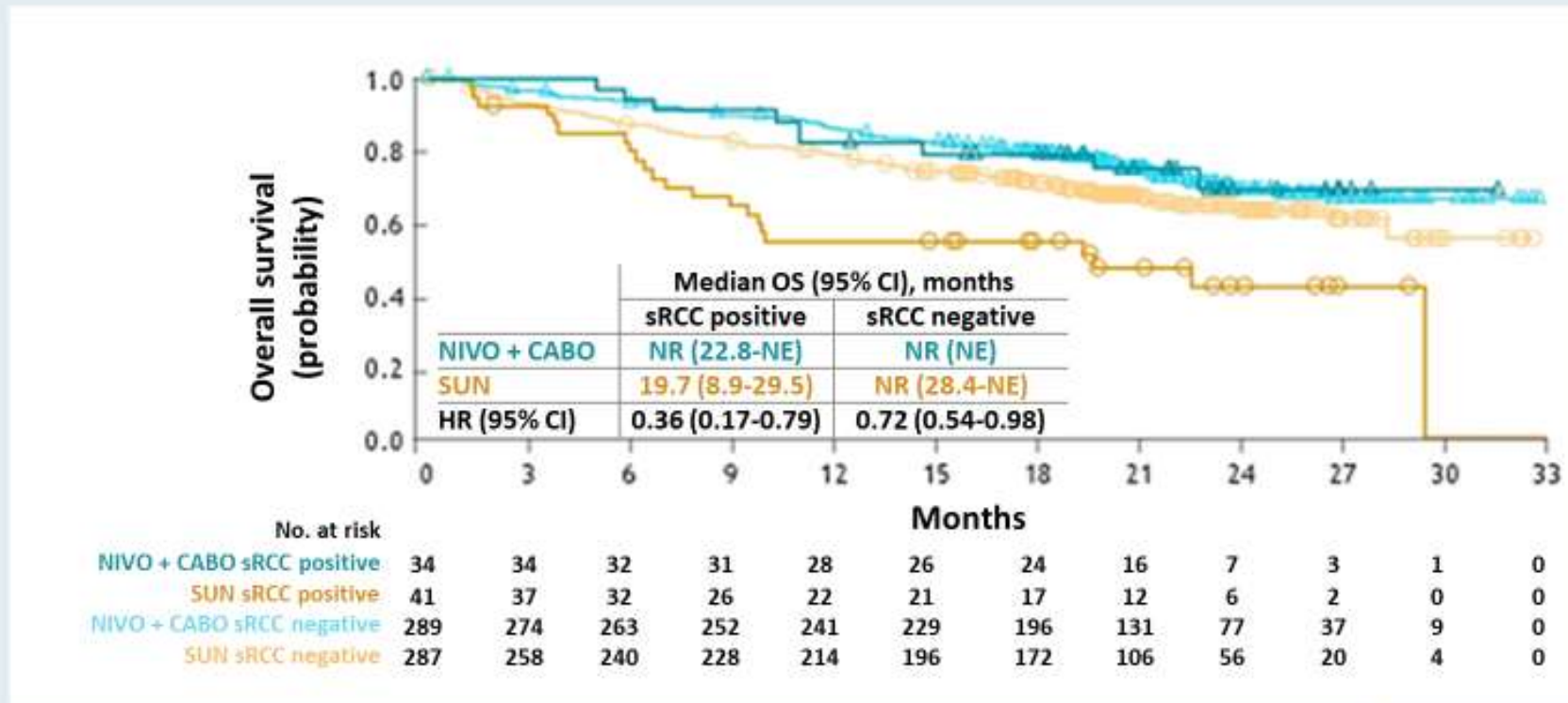
Advers Olay, %	Kabozantinib (n=78)			Sunitinib (n=72)		
	Derece 1/2	Derece 3	Derece 4	Derece 1/2	Derece 3	Derece 4
Herhangi bir AO	24	58	10	24	58	7
Diyare <sup>b</sup>	63	10	0	43	11	0
AST yükselmesi <sup>b</sup>	58	1	1	28	3	0
Yorgunluk <sup>b</sup>	58	6	0	51	17	0
ALT yükselmesi <sup>b</sup>	50	4	1	28	0	0
İştah azalması	42	5	0	31	1	0
Disguzi	41	0	0	29	0	0
Hipertansiyon <sup>b</sup>	39	28	0	24	19	1
Trombosit sayısında azalma <sup>b</sup>	38	1	0	50	8	3
PPE syndrome <sup>b</sup>	35	8	0	29	4	0
Anemi	32	1	0	43	3	0
Stomatit	32	5	0	24	6	0
Mide bulantısı	29	3	0	35	4	0
Kilo kaybı	28	4	0	17	0	0
Dispepsi	27	0	0	17	0	0
Nötrofil sayısında azalma <sup>b</sup>	15	0	0	31	4	0
Beyaz kan hücresi sayısında azalma	12	0	0	32	3	0

<sup>a</sup>Olumsuz olaylar nedensellikten bağımsız olarak her iki koldaki hastaların en az% 20'sinde Derece 1/2 olarak bildirilmiştir. Her ziyarette bazı olumsuz olaylar yaşandı. İstenmeyen advers olaylar için, Derece 1/2 olaylarının sadece araştırmacı tarafından ilgili olduğu düşünüldüğünde raporlanması istendi. Veri kesintisi: 15 Eylül 2016.

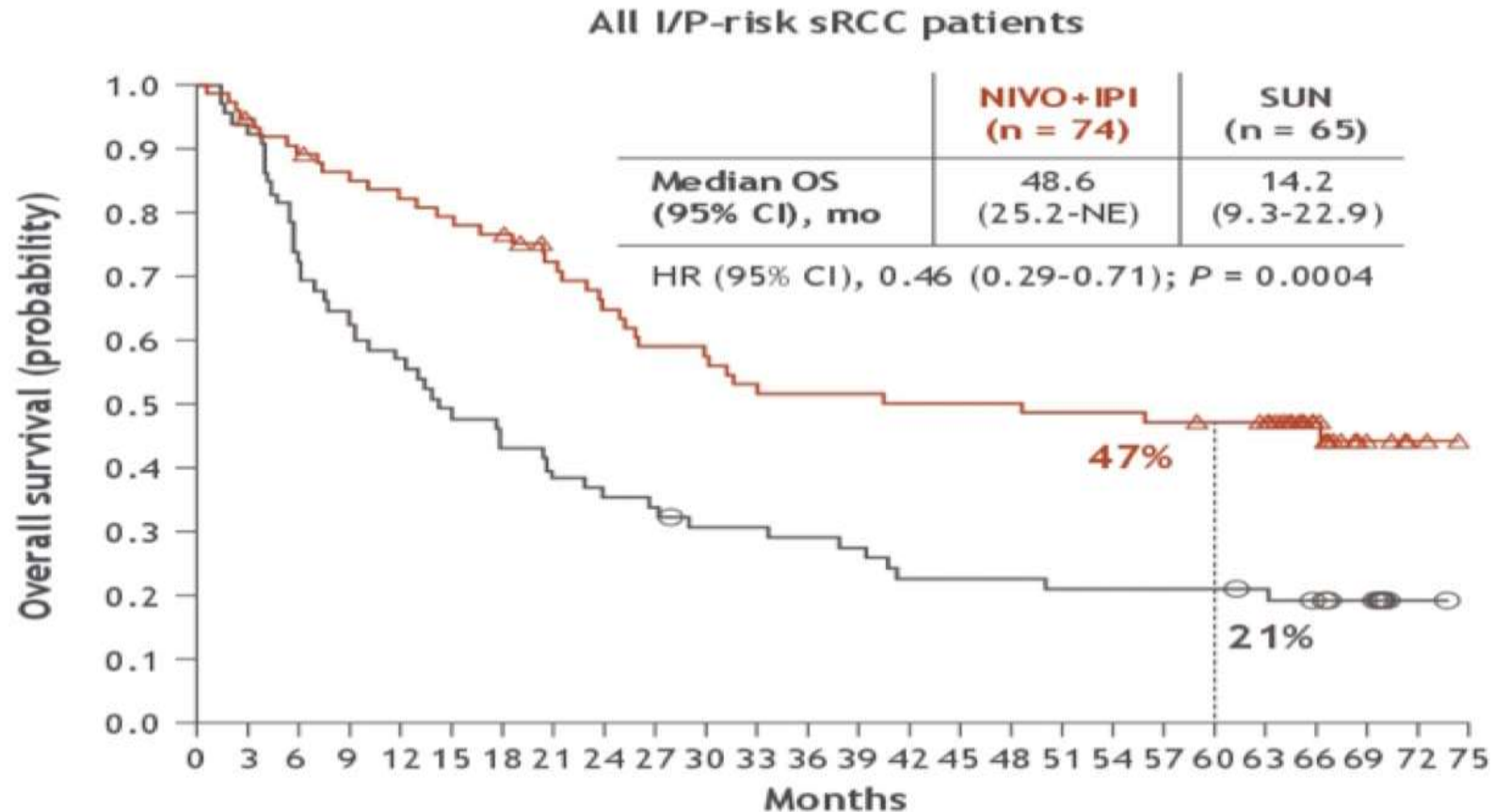
<sup>b</sup>İstenen advers olay. KKD, palmar-plantar eritrodisestezi.

# Metastatik RCC/ sarkomatoid Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri Nivolumab + Cabozantinib

## Overall Survival by Sarcomatoid Histology



# Metastatik RCC /sarkomatoid Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri Nivolumab + Ipilimumab



No. at risk

NIVO+IPI	74	69	65	61	59	57	55	49	44	40	39	36	35	35	34	34	34	33	33	32	31	30	17	5	2	0
SUN	65	60	47	41	37	31	28	25	23	22	19	19	18	17	14	14	14	13	13	13	13	12	10	7	1	0

# Tedavi Seçeneği

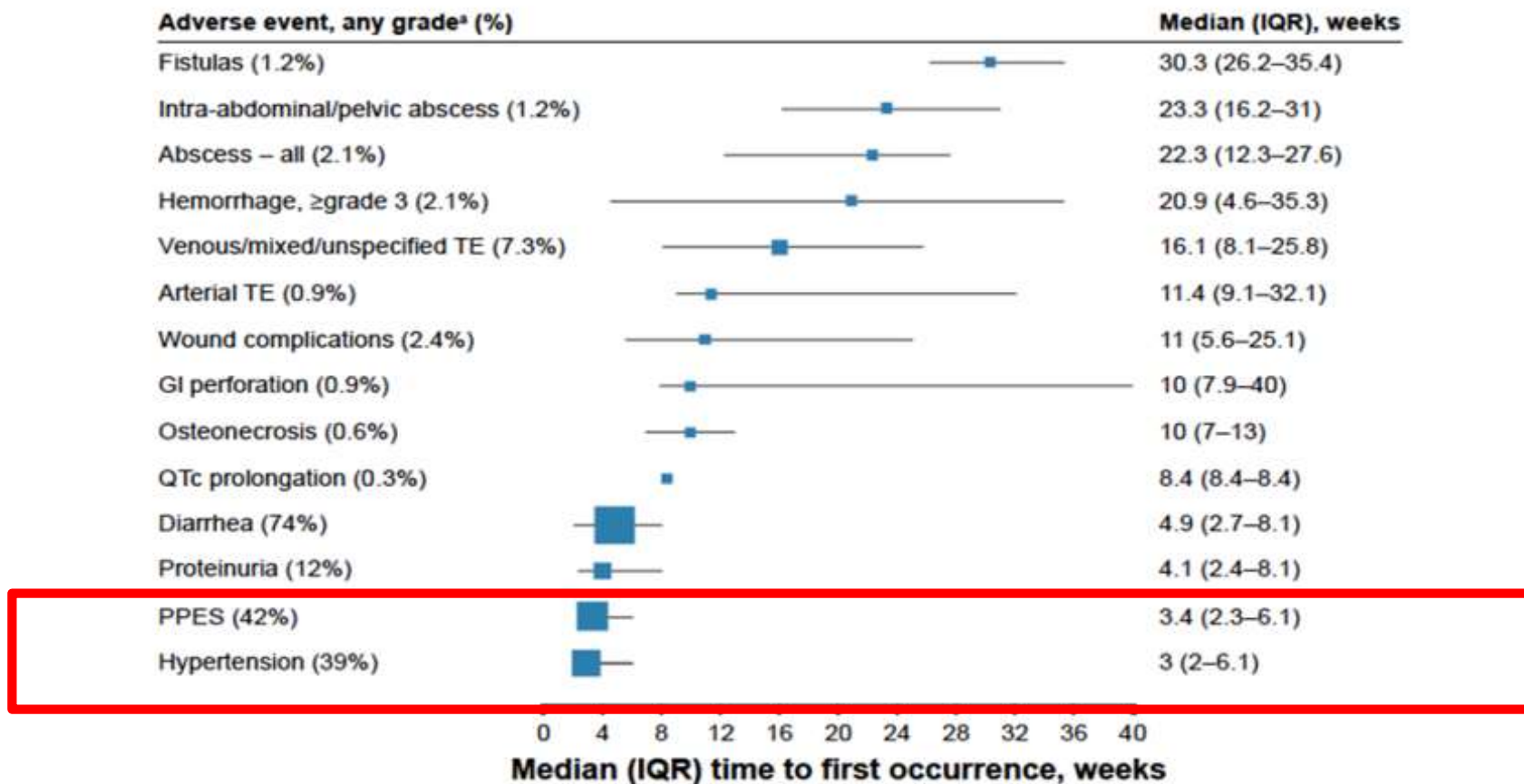
- Sol klavikula bölgesine RT
- Cabozantinib(Cabometyx)60 mg gün
- Zoledronik asid 4mg/3ay

# Vaka sunumu

- ❑ 4. hafta el ve ayaklarda soyulma tarzı döküntüler
- ❑ 6.hafta hipertansiyon nedeniyle acile başvurdu
- ❑ 8.hafta dispepsi belirginleşti
- ❑ 12.hafta ishal 3-4/gün, iştahsızlık
- ❑ 20. hafta saçlarda beyazlama

# Cabometyx yan etki görölme süresi

## Cabozantinib: Median time to AEs





# Cabometyx yan etki yönetimi

## Hand-Foot Syndrome



**Presentation:** Tingling, numbness, hyperkeratosis, pain, erythema

**Median time to onset:** ~3.4 wk

### **Prevention:**

- Podiatry referral for callus removal
- Moisturize
- Wear thick cotton socks
- Avoid constrictive footwear, friction, hot showers

### **Support:**

- Urea-, salicylic acid-, and/or corticosteroid-containing creams
- Medical-grade skin adhesive for cracked/painful regions (e.g. Topical Skin Adhesive)
- Topical or oral analgesics (e.g. 2% lidocaine, NSAIDs)

# Cabometyx yan etki yönetimi

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler		Önceki Sonuc
Glukoz	94.5	mg/dL	82	115	96.2 / 100.9.
↑ Üre	44.8	mg/dL	17	43	63.6 / 40.2.
↑ Kreatinin	1.52	mg/dL	0.7	1.2	1.73 / 1.62.
↓ eGFR	49	mL/min/1.73m <sup>2</sup>	> 60		42 / 45.
CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplanmıştır.					
↑ AST	45.5	U/L	0	37	30 / 30.8.
↑ ALT	60.6	IU/L	0	41	24.9 / 29.9.
GGT	29.2	U/L	0	60	22.4 / 16.4.
ALP	85	U/L	40	129	85 / 88.
↑ LDH	310	U/L	135	225	386 / 310.
Total Protein	76.9	g/L	64	83	78.4 / 74.9.
Albumin	47.4	g/L	39	49	45.9 / 46.8.
↑ Direkt Bilirubin	0.31	mg/dL	0	0.3	0.19 / 0.18.
Total Bilirubin	0.74	mg/dL	< 1.2		0.54 / 0.55.
İndirekt Bilirubin	0.43	mg/dL	0.1	1	0.35 / 0.37.
Kalsiyum	9	mg/dL	8.8	10.2	9.1 / 9.4.
Sodyum	137.7	mmol/L	136	146	136.7 / 138.9.
Potasyum	5	mmol/L	3.5	5.1	4.9 / 5.

Lab ve Grup Açıklamaları

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler		Önceki Sonuc
WBC	8.36	10e3/uL	3.7	10.1	7.94 / 6.41.
RBC	4.33	10e6/uL	4.06	5.58	4.48 / 4.74.
HGB	13.6	g/dL	12.9	15.9	13.4 / 13.6.
HCT	42.5	%	39	49	40.3 / 41.3.
PLT	205	10e3/uL	155	366	171 / 136.
↑ MCV	98.2	fL	81.1	96	90.1 / 87.2.
↑ MCH	31.5	pg	27.0	31.2	30 / 28.6.
MCHC	32.1	g/dL	31.8	35.4	33.3 / 32.8.
↑ RDW	16.8	%	11.5	14.5	19.5 / 14.2.
NEU#	5		1.63	6.96	4.61 / 3.49.
LYM#	2.54		1.09	2.99	2.62 / 2.42.
EO#	0.21		0.03	0.44	0.25 / 0.14.
MON#	0.59		0.24	0.79	0.43 / 0.34.
BASO#	0.02		0	0.8	0.03 / 0.02.
NEU%	59.9	%	50.0	70.0	58.1 / 54.4.
LYM%	30.3	%	18.0	48.3	33 / 37.8.
EO%	2.5	%	0.6	7.3	3.1 / 2.1.
MONO%	7	%	4.4	12.7	5.4 / 5.4.
BASO%	0.3	%	0	1.7	0.4 / 0.3.
MPV	9.5	fL	6.9	16	9.2 / 9.2.
PCT	0.19	%	0.0	9.99	0.16 / 0.13.
↑ PDW	15.7	fL	9.30	14.30	16.1 / 15.9.

Lab ve Grup Açıklamaları

# Cabometyx yan etki yönetimi

Adverse event	Management recommendations	Level and grading of evidence [27]
Diarrhea	Dietary adjustments including consumption of oxidized apples, rice, potatoes, chocolate, and probiotics can be used to alleviate diarrhea	LoE 2. Grade B
	Loperamide and pancrelipase could also be considered in appropriate patients	LoE 5. Grade D
Fatigue	Aerobic exercise reduces fatigue in fit patients	LoE 2. Grade B
	Testosterone monitoring should be considered in male patients	LoE 5. Grade D
	Hypothyroidism should be corrected if necessary	LoE 1. Grade A
Hypertension	Blood pressure should be monitored regularly	LoE 1. Grade A
	Guidelines on the management of hypertension apply here	LoE 1. Grade A
Hand-foot syndrome	Prophylactic measures include hyperkeratosis removal and protection of pressure-sensitive areas	LoE 5. Grade D
	Urea cream and clobetasol cream can be used as treatments	LoE 4. Grade C
Nausea	Metoclopramide and ondansetron can be considered although there are no evidence-based recommendations	LoE 5. Grade D
Weight loss and decreased appetite	Options for the management of weight loss and decreased appetite remain limited	NA
	Standard approaches include treatment interruption or dose reduction, nutritional support, and pharmacological appetite stimulation	LoE 2. Grade B
Stomatitis	Good oral hygiene and diet control are prophylactic measure for the control of stomatitis	LoE 5. Grade D
	Mouthwashes are available for treatment	LoE 5. Grade D
Gastrointestinal perforation	Close monitoring is recommended for high-risk patients	NA
Hypothyroidism	Replacement with thyroxine should be considered for patients with thyroid stimulating hormone >10 mIU/L	LoE 5. Grade D
Myelotoxicity	Blood cell counts should be performed every 2 weeks	LoE 5. Grade D
	If toxicity reoccurs, dose reduction is recommended	LoE 5. Grade D

Abbreviations: LoE, Level of Evidence; NA, not applicable.



# Cabometyx yan etki yönetimi

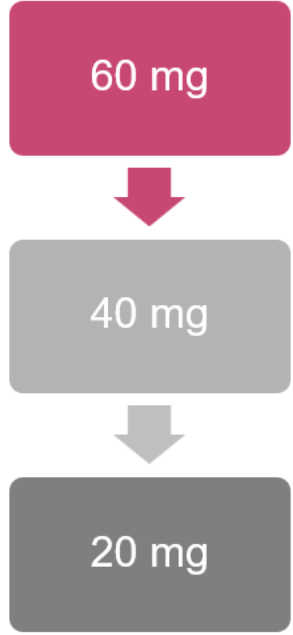
## Endpoint summary table- indirect comparison

	COMPARZ PAZOP	COMPARZ SUN	CM214 IPI/NIVO Poor/Int	CM214 SUN Poor/Int	CABOSU N CABO	CABOSUN SUN	KN426 AXI/PE M	KN426 SUN	JAV101 AXI/AVE PD-L1+	JAV101 SUN PD-L1+	JAV101 AXI/AVE L ITT	JAV101 AXI/AVE L SUN ITT
Patient (n)	557	553	425	422	79	78	432	429	270	290	442	444
PFS	8.4m	9.5m	11.6m	8.4m	8.6m	5.3m	15.1m	11.1m	13.8m	7.2m	13.8	8.4
mOS	28.4m	29.3m	NR HR 0.71	26.0m	30.3m HR 0.80	21.8m	NR HR 0.53	NR	NR	NR	NR HR 0.78	NR
ORR	31%	25%	42%	27%	33%	12%	59%	36%	55%	26%	51%	26%
AEs (Grade 3/4)	NR	NR	46% (ITT pop)	63% (ITT pop)	67%	68%	76%	71%	71% (ITT pop)	72% (ITT pop)	71%	72%

NR: not reached or not recorded.  
 Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 722—31. Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277—90.  
 Choueiri TK et al. *J Clin Oncol* 2016; 35: 591—7. Rini BI et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 1116—27. Motzer RJ et al.  
*N Engl J Med* 2019; 380: 1103—15.

# Advers Olayların Yönetilmesi ve Doz azaltım basamakları

Cabometryx Tablet



## Derece 1-2

- Genellikle doz ayarlanması gerekli değildir.

- Aynı dozda devam edilir

Derece 3  
ve Derece 2 (Tolere edilemeyen ve doz azaltımı veya destekleyici bakımla tedavi edilemeyen)

- Derece  $\leq 1$ 'e gerileyene kadar tedaviye ara verilir.

- Tedavi daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır

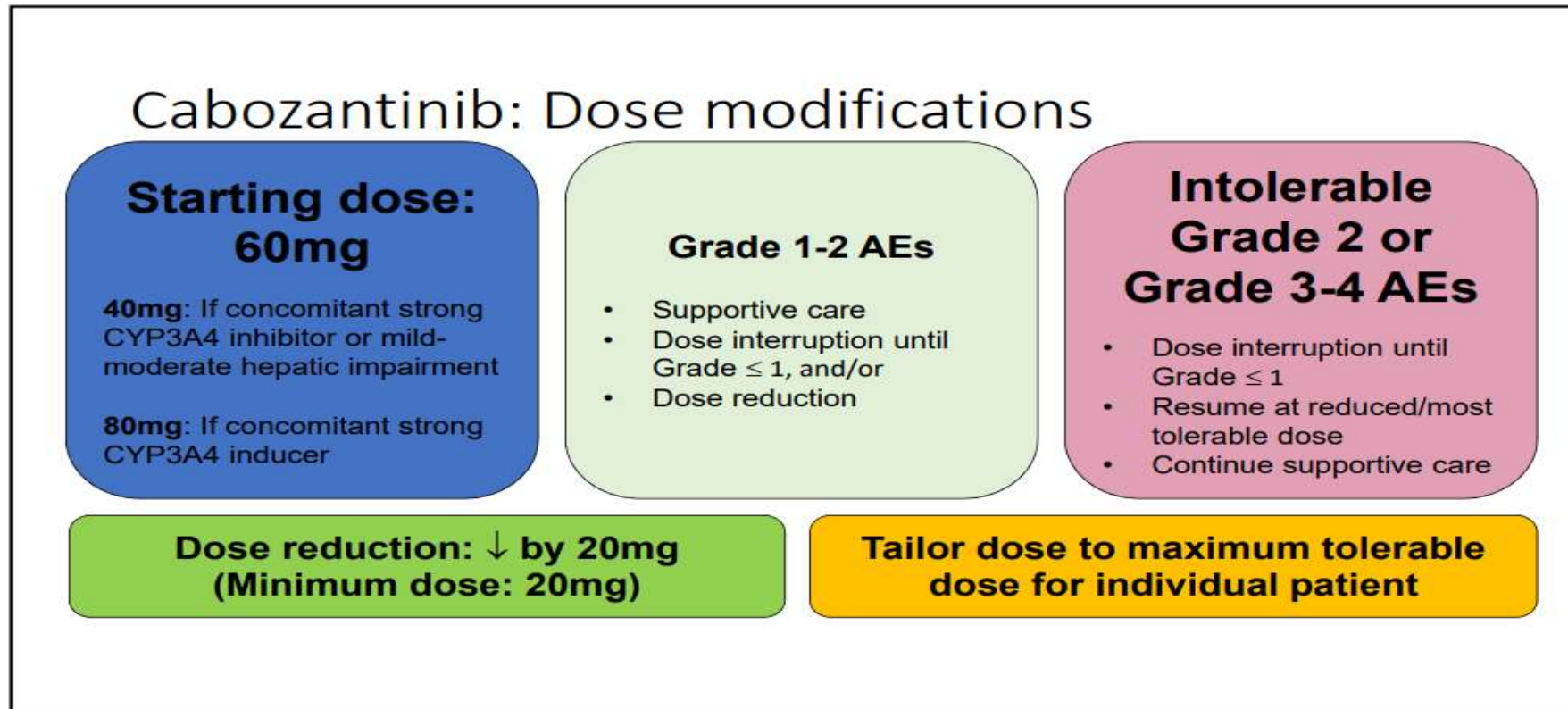
## Derece 4

- Derece  $\leq 1$ 'e gerileyene kadar tedaviye ara verilir.

- Derece  $\leq 1$ 'e gerilirse tedavi daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır.
- Gerilemezse CABOMETRYX kalıcı şekilde kesilmelidir

Önerilen CABOMETRYX dozu günde bir kez alınan 60 mg'dir

# Cabometyx yan etki yönetimi



## Faz 2 CABOSUN Çalışması: Maruziyet ve Doz Azalmaları (Güvenlilik Popülasyonu)

	<b>Kabozantinib (n=78)</b>	<b>Sunitinib (n=72)</b>
Medyan maruziyet süresi, ay (IQR)	6.5 (2.8–16.5)	3.1 (2.0–8.2)
Doz azaltımı, %	46	35
AO nedeniyle sonlandırılan, %	21	22

Veri kesintisi: 15 Eylül 2016

Choueiri TK, ve ark. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25.

# Doz düşürmek tedavi etkinliğini azaltır mı

Association of cabozantinib dose reductions for toxicity with clinical effectiveness in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the Canadian Kidney Cancer Information System (CKCis).

316

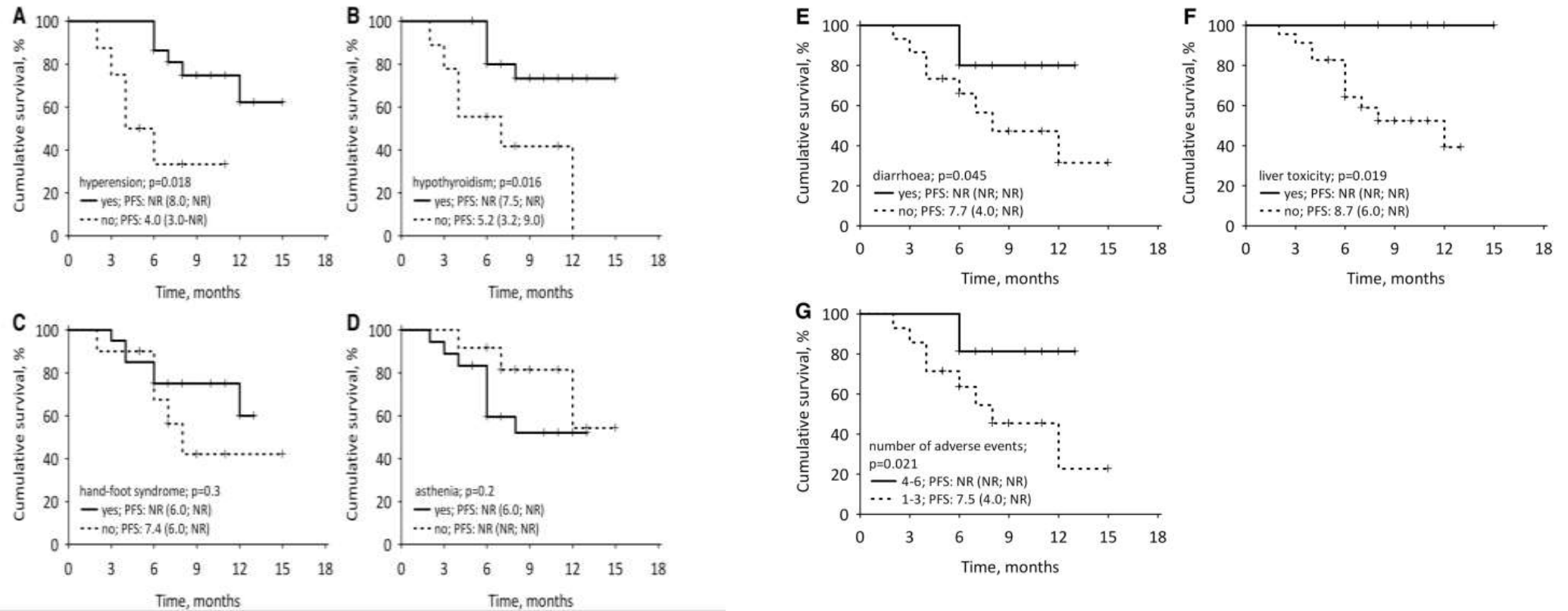
**Background:** Cabozantinib (cabo) is an oral multi-targeted tyrosine kinase inhibitor (TKI) with activity in mRCC. TKI toxicity, an indicator of adequate drug exposure, has been associated with clinical effectiveness for sunitinib, pazopanib, and axitinib. We explored whether cabo dose reductions (a surrogate for toxicity) were associated with improved clinical outcomes in mRCC. **Methods:** Using the CKCis database, we performed an analysis of patients treated with cabo in the second-line or later between 2011-2021. We divided the cohort into those needing a dose reduction (DR, defined as less than the starting dose at time of treatment discontinuation) and those who did not (no-DR). We compared outcomes by dose reduction status, including objective response rate (ORR), time to treatment failure (TTF), and overall survival (OS). **Results:** We identified 260 patients who received cabo, of which 103 (41.0%) needed a DR. Across all lines, the ORR was similar between the DR and non-DR groups: 19.6% vs. 18.9% ( $p = 0.903$ ) respectively. The median TTF was 12.75 months (95% CI 10.38 – 17.64) in the DR group vs. 6.44 months (95% CI 5.49 – 8.67) in the no-DR group. After adjusting for IMDC risk, the hazard ratio (HR) for TTF comparing DR vs. no-DR was 0.69 (95% CI 0.50 - 0.97,  $p$ -value = 0.03). The median OS was 29.6 months (95% CI 19.58 – 42.64) in the DR group vs. 15.28 (95% CI 11.04 – 22.64) in the no-DR group. After adjusting for IMDC risk, the HR for OS comparing DR vs. no-DR was 0.65 (95% CI 0.43 - 0.98,  $p = 0.04$ ). **Conclusions:** Cabozantinib dose reductions, a surrogate for toxicity and adequate drug exposure, appear to be associated with improved TTF and OS in mRCC. Toxicity driven/individualized dosing strategies for cabo alone and in combination with immunotherapy, warrant further investigation.

	N (%)
Pathology	
Clear cell	184 (70.8)
Papillary	22 (8.5)
Chromophobe	5 (1.9)
RCC unclassified	19 (7.3)
Other	4 (1.5)
Line of cabo treatment	
Second	59 (22.7)
Third	116 (44.6)
Fourth	58 (22.3)
Fifth	28 (10.8)
Starting dose	
60 mg	201 (77.3)
40 mg	47 (18.1)
20 mg	9 (3.5)
IMDC risk group	
Favorable	27 (10.4)
Intermediate	138 (53.1)

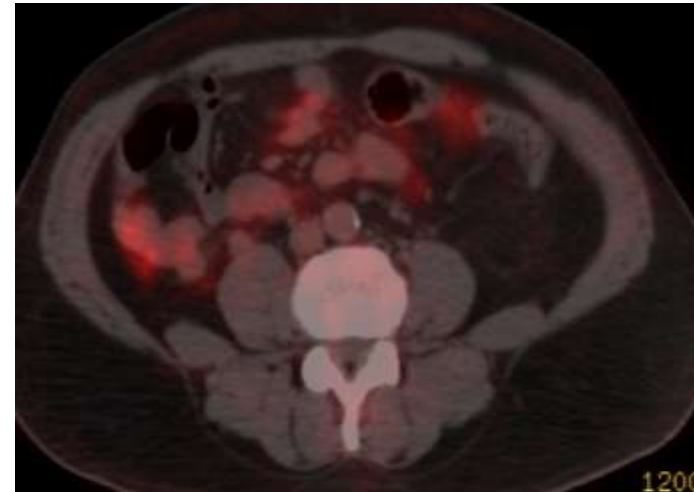
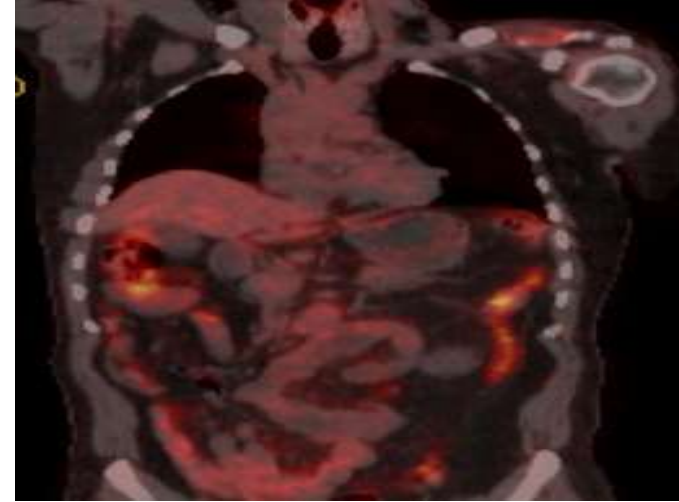
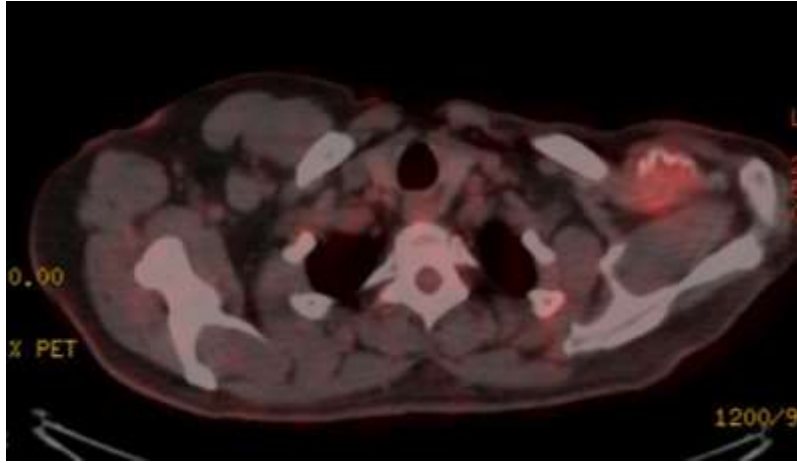


# Cabometyx bağlı toxiciteyle ile etkinlik arasında ilişki var mı

The correlation between the incidence of adverse events and progression-free survival in patients treated with cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC)



# Yanıt Değerlendirme



# Yanıt Değerlendirme

-Toraks ve mediasten: Sol akciğer alt lob s¼perior segmentte 16x14 mm (¼nceki boyut: 58x43) boyutlarında lezyonunda anatomik ve metabolik olarak b¼y¼k oranda regresyon izlenmektedir (SUVmax: 2,04, ¼nceki SUVmax: 11,75). Ayrıca ¼nceki çalışmada her iki akciğerde çok sayıda hipermetabolik nod¼ler lezyonda da metabolik olarak tam , anatomik olarak tama yakın regresyon izlenmektedir. Mediastende ¼nceki çalışmada artmış FDG tutulumu g¼steren lenf nodlarında tama yakın regresyon izlenmektedir.

-Abdomen ve pelvis: Sağ b¼brek ve sağ s¼rrenal izlenmedi. Operasyon lojunda patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir. Sağ b¼brek lojundaki nod¼ler dansitelerde hafif d¼zeyde FDG tutulumu izlenmektedir (postop değişiklik?). Karaciğer, dalak parankimlerinde patolojik FDG tutulumu izlenmemektedir. Sol s¼rrenal glandda ve sol b¼brekte FDG dağılımı normal sınırlardadır. Abdominopelvik lenfatik zincirde milimetrik lenf nodlarında patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir. Sol internal iliak alanda yaklaşık 5 mm çapındaki ¼reter aktivitesinden ayrımı net olarak yapılmayan hafif d¼zeyde hipermetabolik alan izlenmektedir (lenf nodu?) (SUVmax: 5,36).

-İskelet sistemi: Sol omuz ekleminde sol klavikulayı dekstrikte eden çevresel trapezius ve levator skapula kaslarını tutan kitle lezyonunda anatomik ve metabolik b¼y¼k oranda regresyon izlenmektedir (SUVmax: 3,44, ¼nceki SUVmax: 17,92). Ayrıca sağ omuz deltoid kas planlarındaki hipermetabolik fokal odak g¼ncel çalışmada izlenmemiştir.