

# 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)

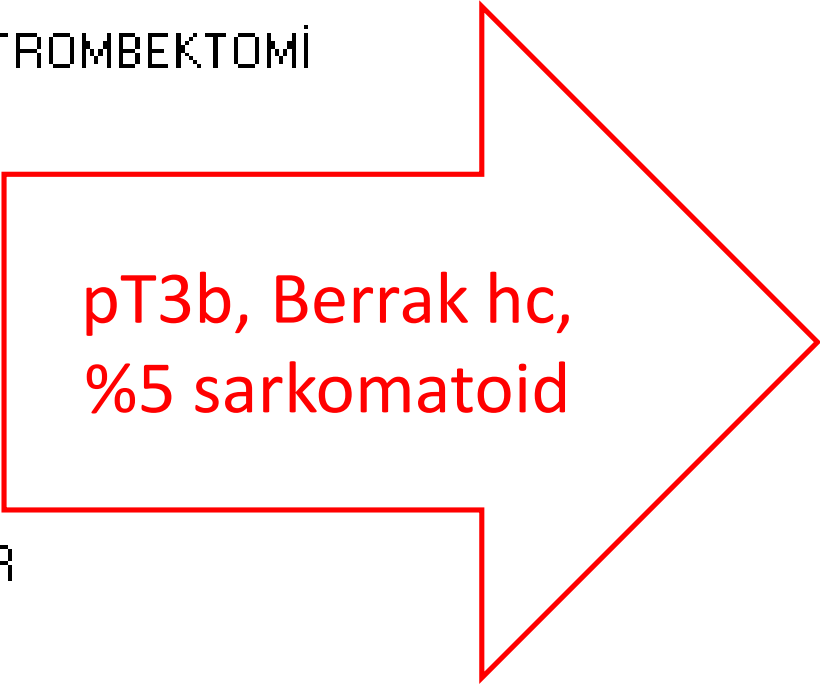


# VAKA SUNUMU

- ❑ 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?

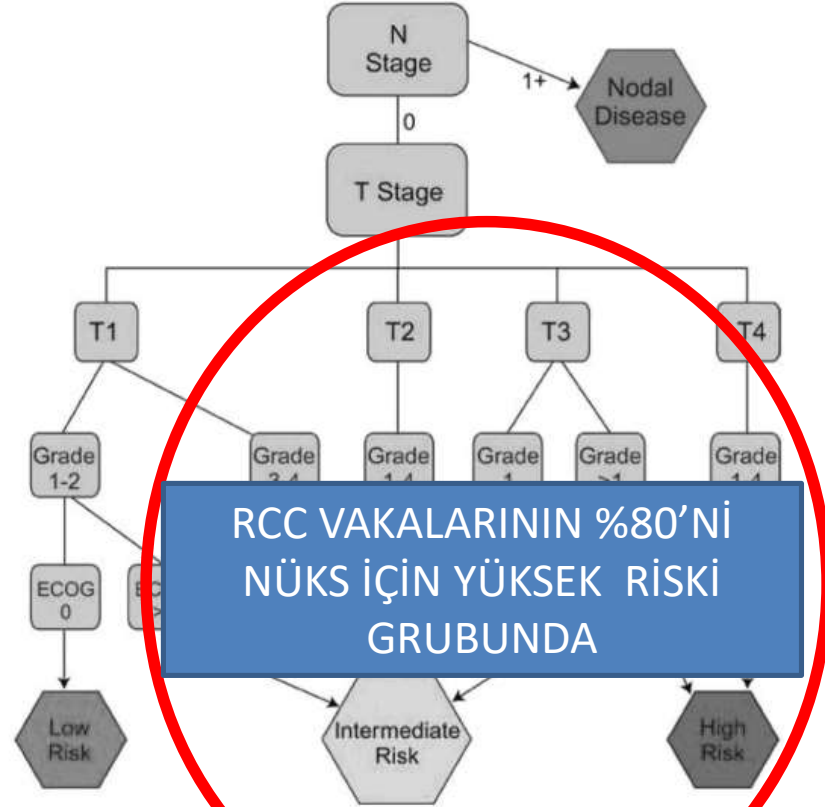


FIG. 1. Flow chart for UISS risk group assignment of patients with localized and locally advanced RCC. Progress from top to bottom using 1997 UICC N stage and T stage, Fuhrman grade and ECOG-PS.

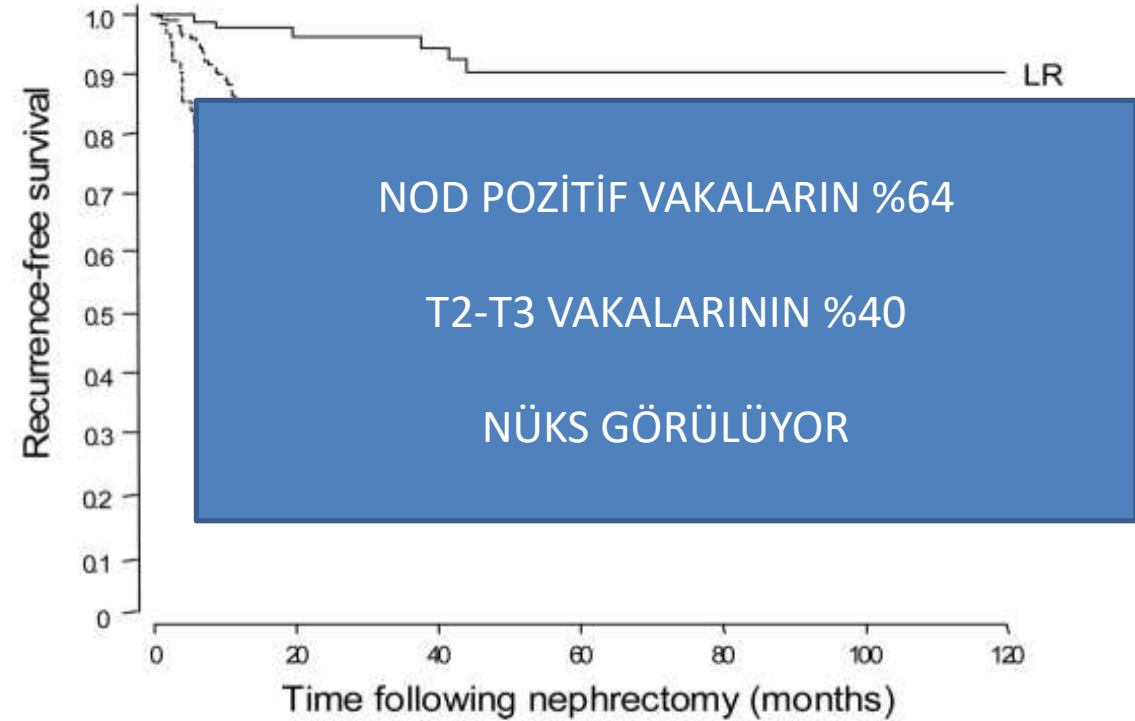
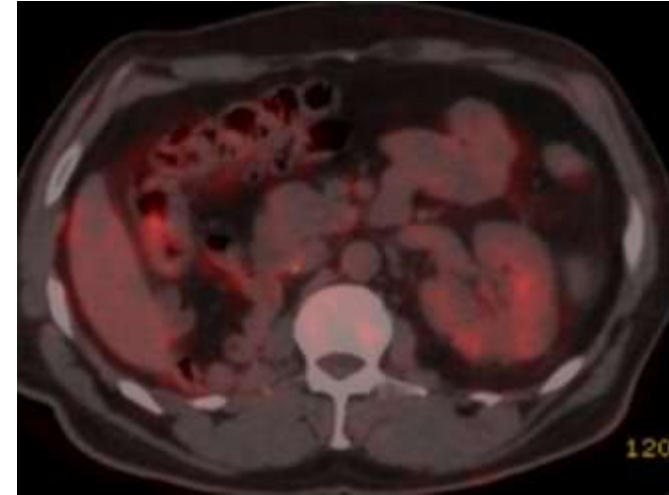
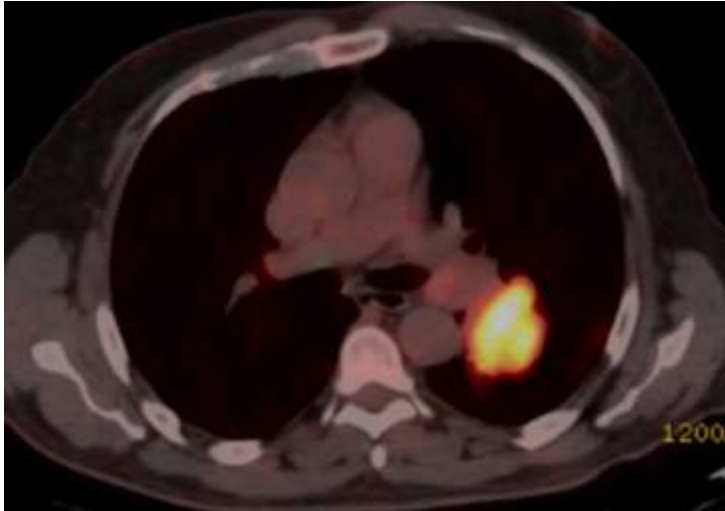
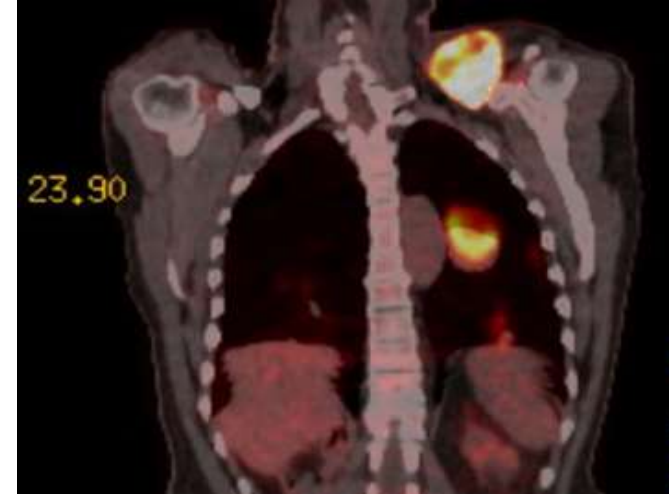
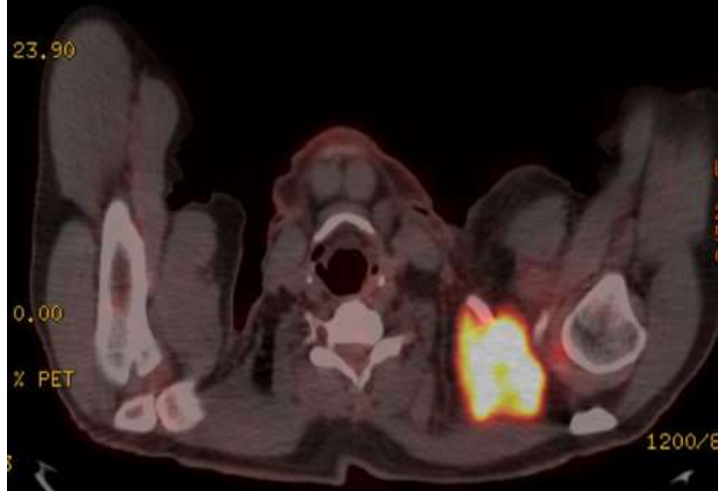


FIG. 2. Kaplan-Meier estimate of recurrence-free survival following nephrectomy among UISS risk groups.

# 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 posteriorda 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 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 /<br>HEMOLIZLI<br>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 /<br>HEMOLIZLI<br>NUMUNE-. |
|                                              | Total Bilirubin    | 0.23  | mg/dL         | < 1.2           |      | 0.31 /<br>HEMOLIZLI<br>NUMUNE-. |
|                                              | İndirekt Bilirubin | 0.1   | mg/dL         | 0.1             | 1    | 0.16 /<br>HEMOLIZLI<br>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%

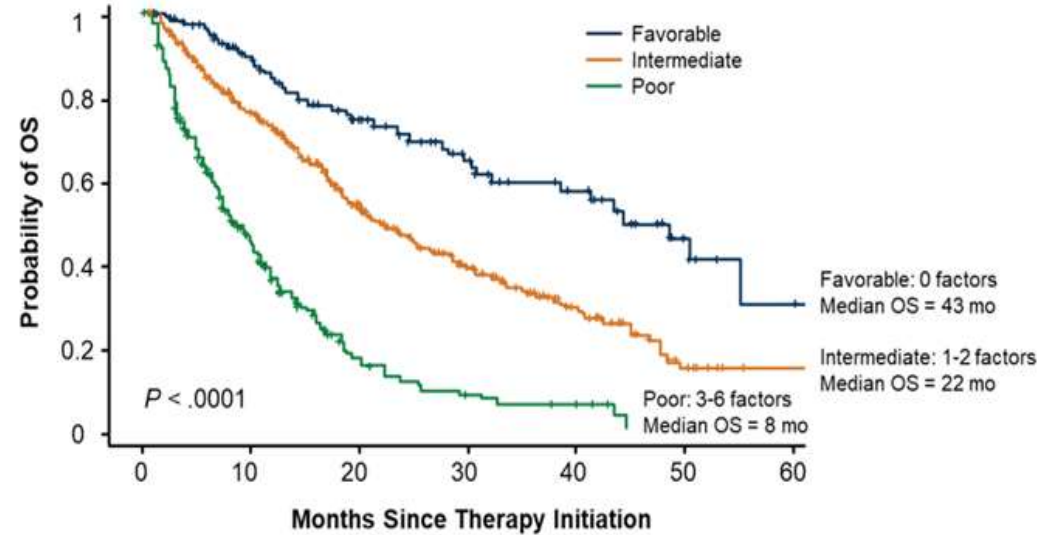
<1 y from time of diagnosis to systemic therapy

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

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

Neutrophil >ULN  
(normal:  $2.0-7.0 \times 10^9/L$ )

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](#)

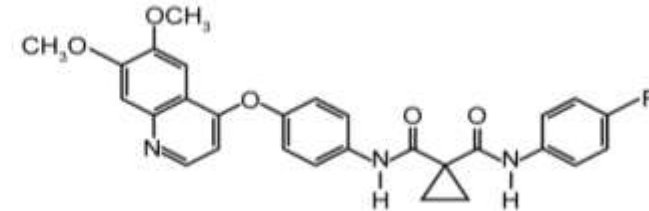
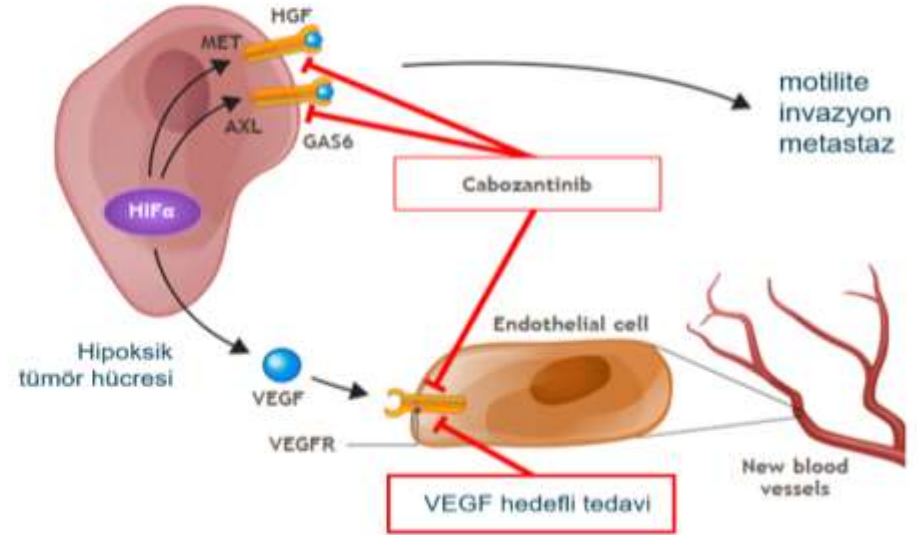
### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

| 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/<br>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 molekül oral bir inhibitörüdür.
- Bu reseptörler hem normal hücreler fonksiyonda 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 Roller

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

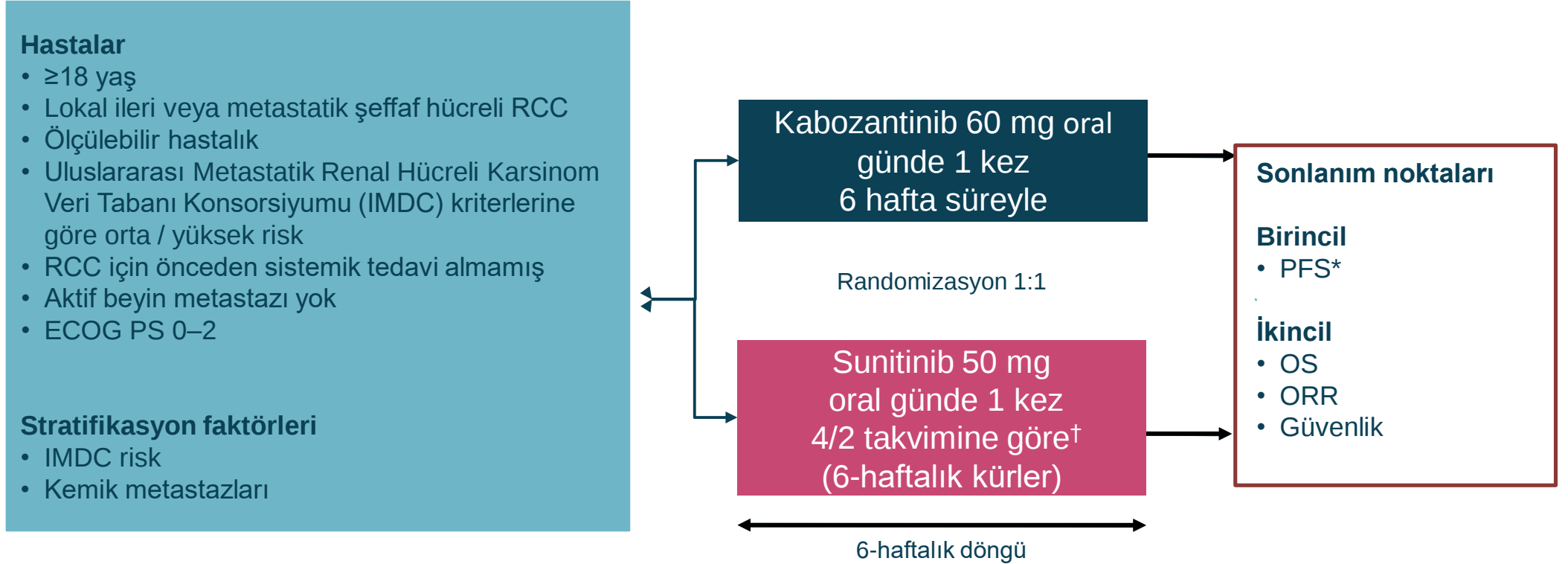
| RCC'de MET ve AXL |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 güvenliğini 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

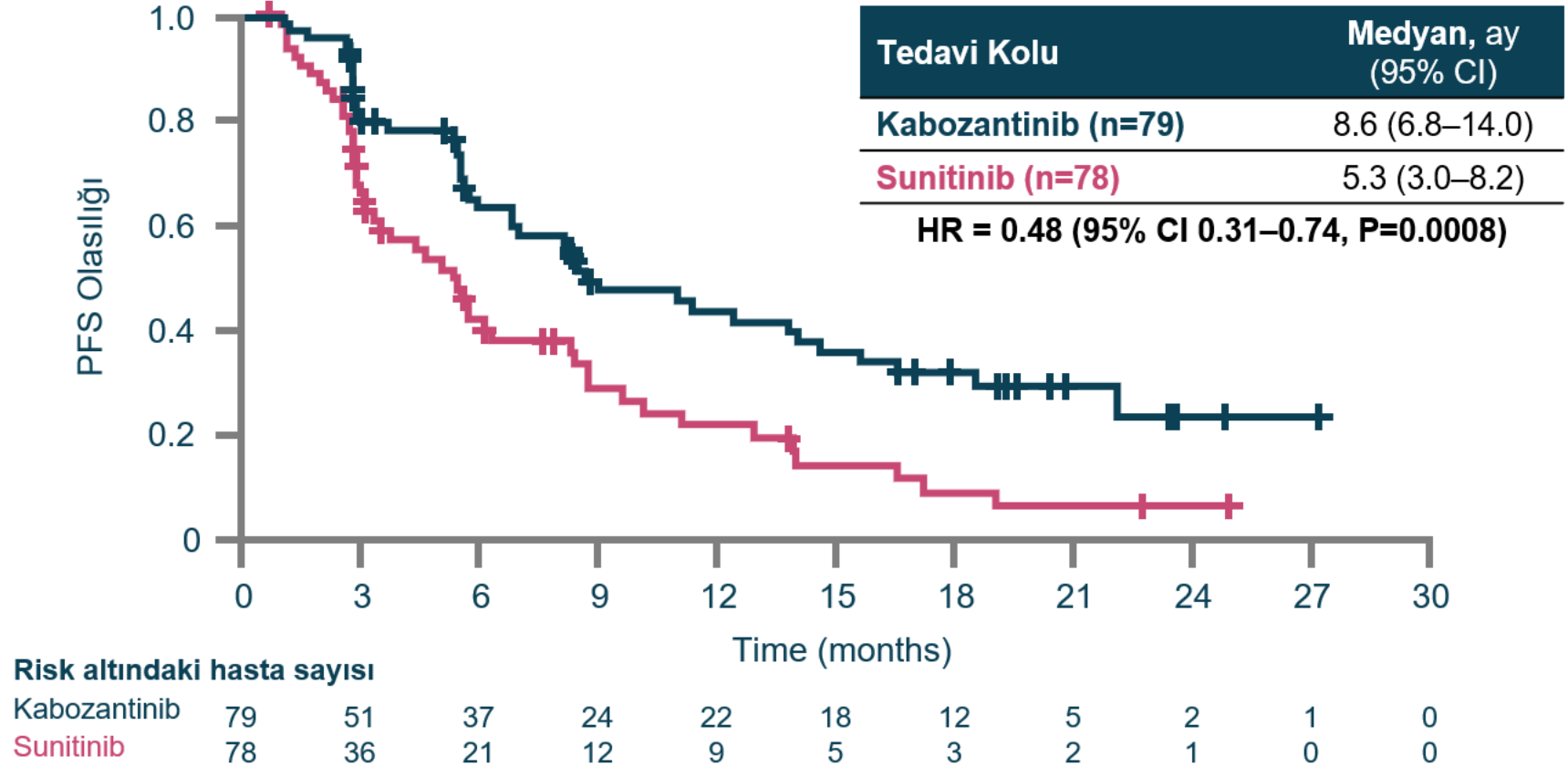
Orta risk grubu: 1-2 risk faktörü

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.

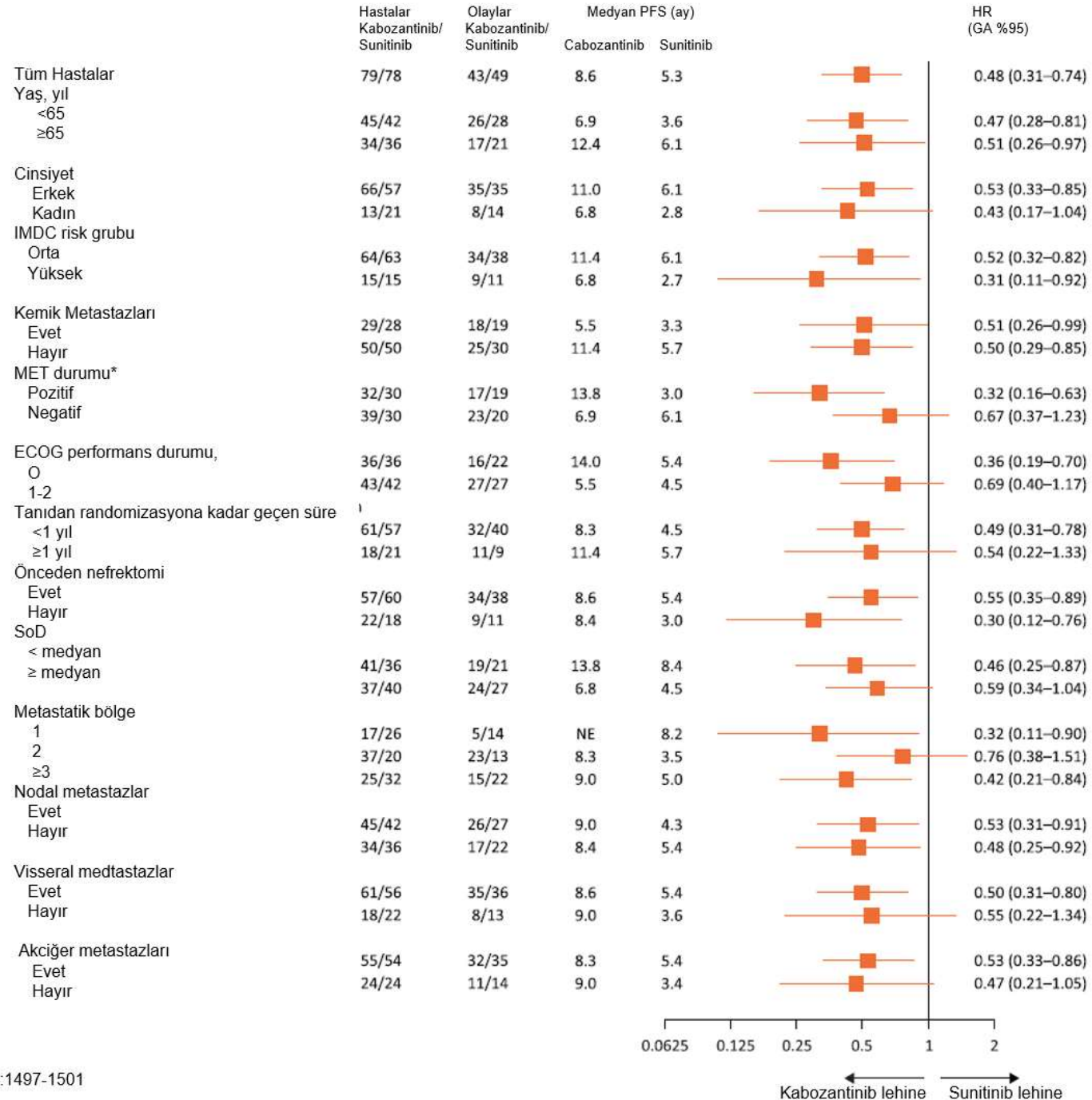
## Faz 2 CABOSUN Çalışması: Bağımsız İnceleme Komitesine göre PFS



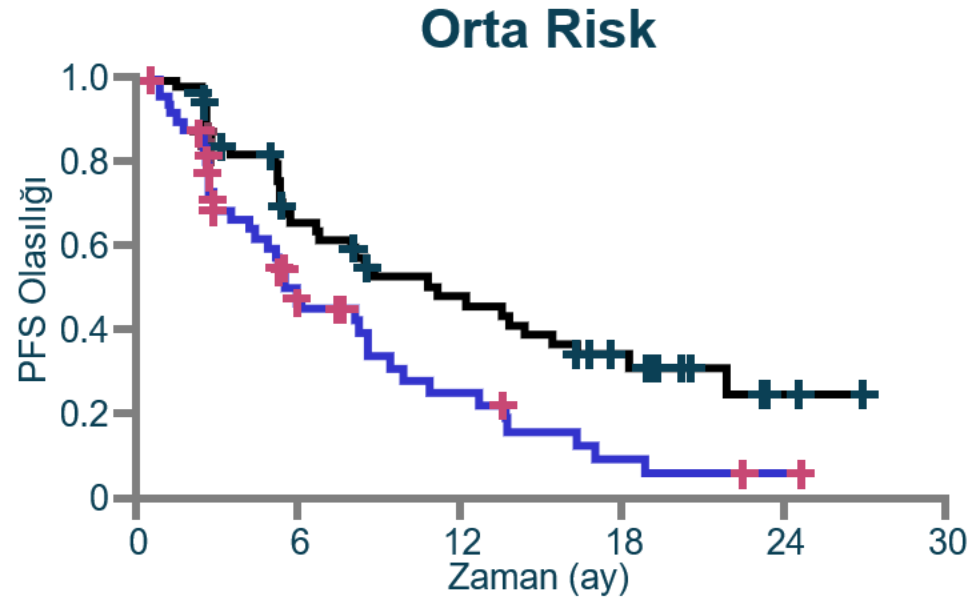
Data cut-off: September 15, 2016

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

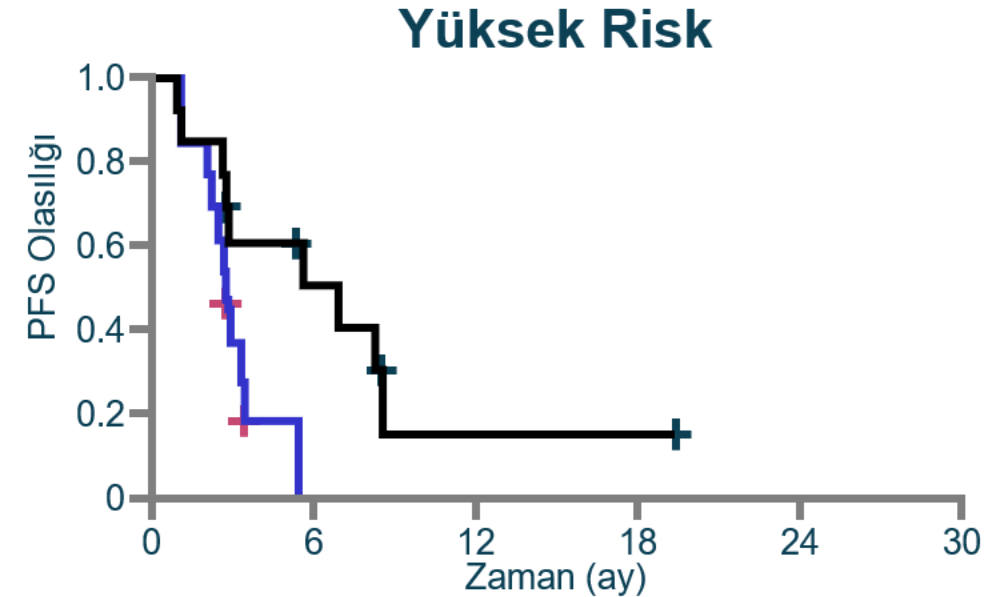
# Cabosun Çalışması PFS analizleri



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



|                                     | Median, mo |
|-------------------------------------|------------|
| <b>Kabozantinib (n=64)</b>          | 11.4       |
| <b>Sunitinib (n=63)</b>             | 6.1        |
| <b>HR = 0.52 (95% CI 0.32–0.82)</b> |            |



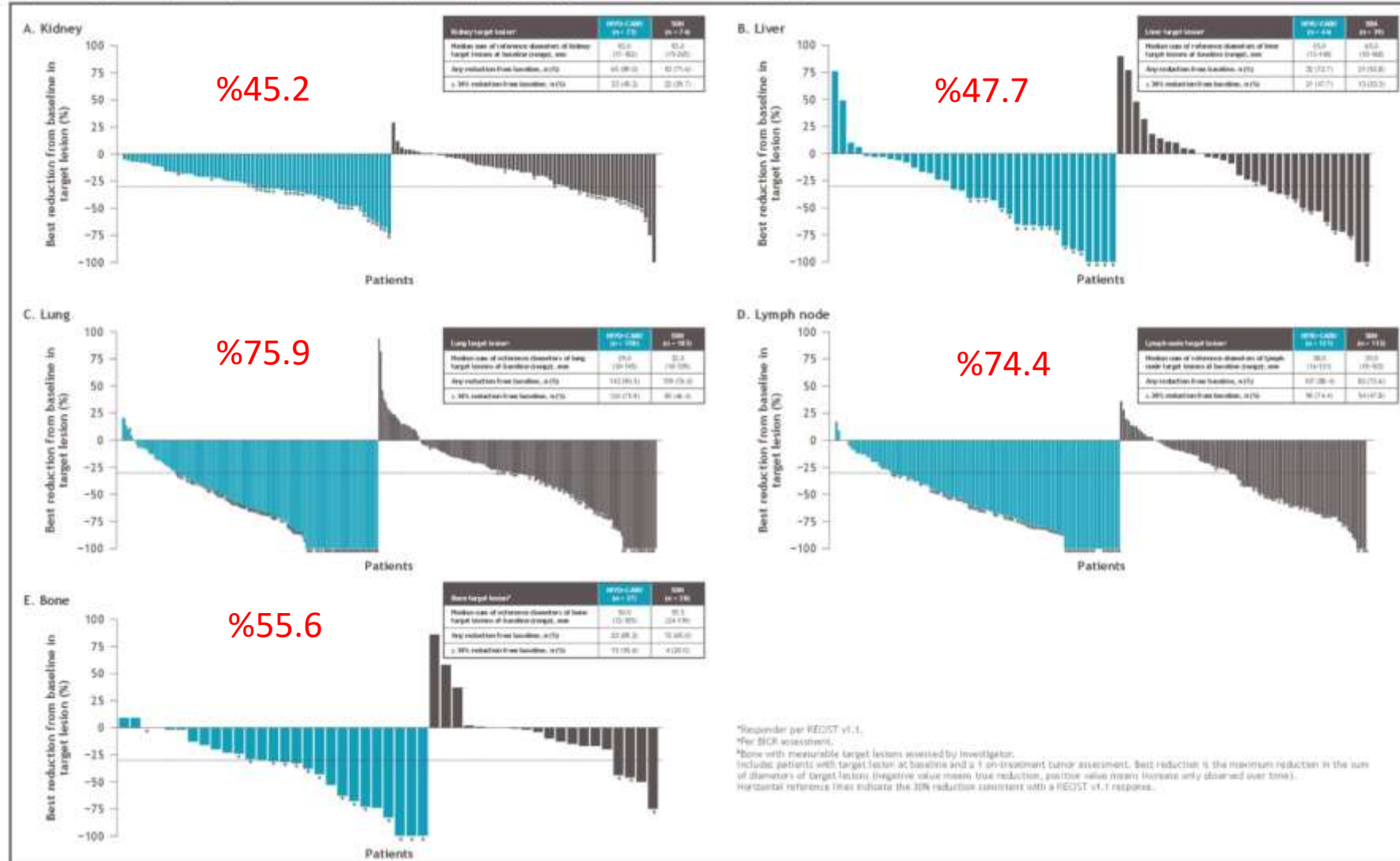
|                                     | Median, mo |
|-------------------------------------|------------|
| <b>Kabozantinib (n=15)</b>          | 6.8        |
| <b>Sunitinib (n=15)</b>             | 2.7        |
| <b>HR = 0.31 (95% CI 0.11–0.92)</b> |            |

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

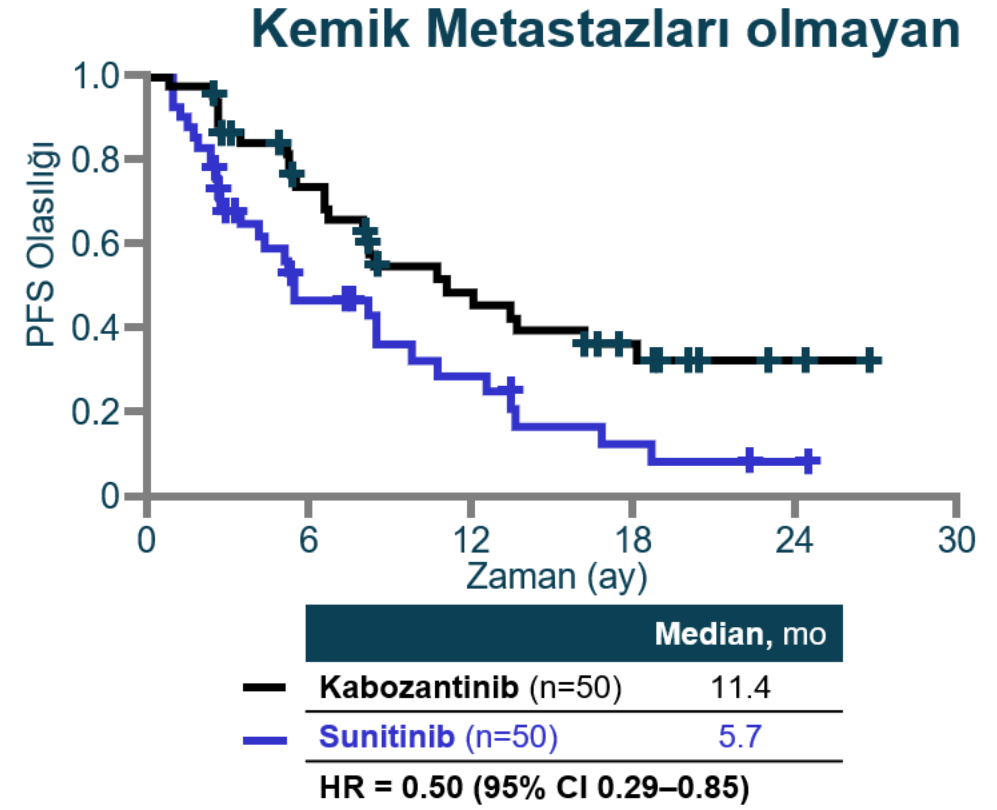
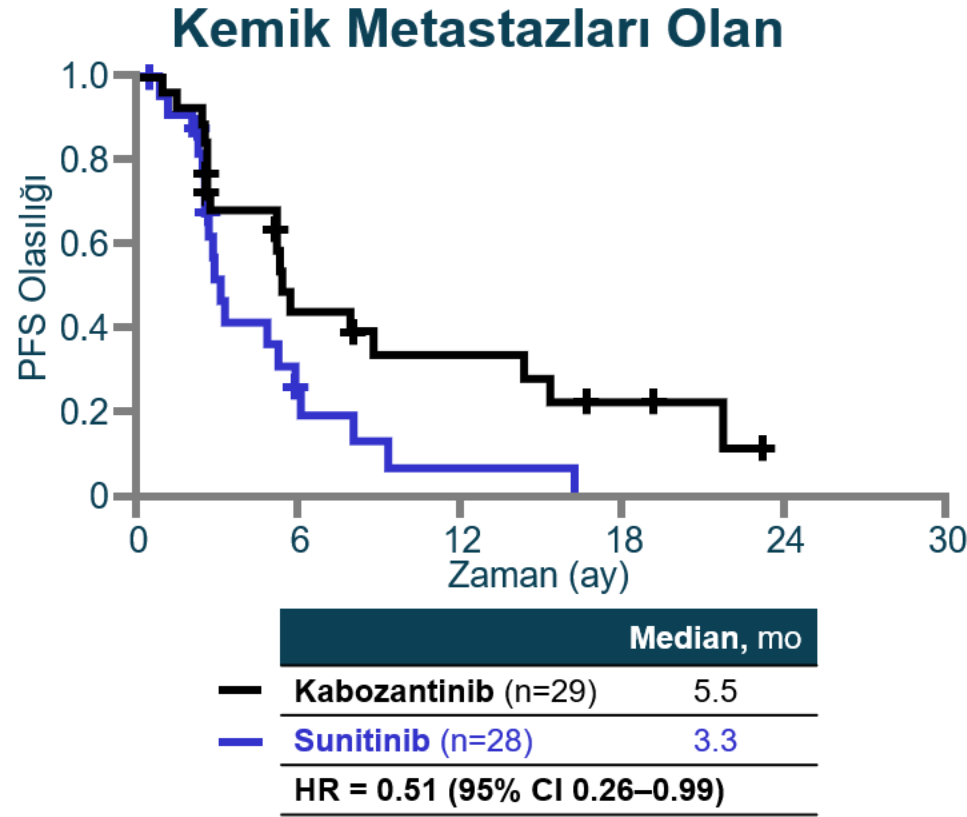
# Metastatik RCC Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri

## 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



## 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)          |

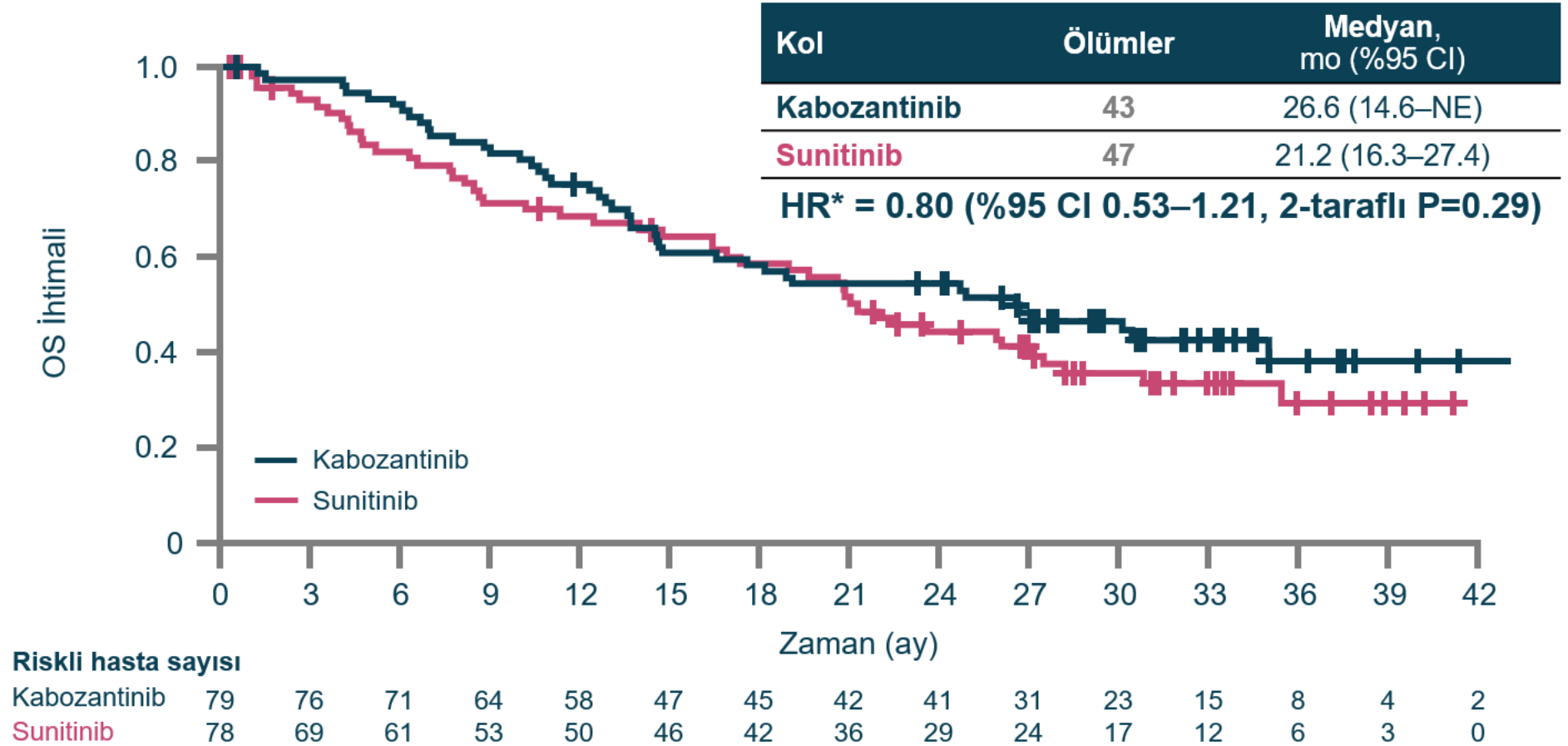
Veri kesintisi: 15 Eylül 2016

\*Aşağıdaki nedenlerden dolayı değerlendirme yapılamayan veya eksik:

cabozantinib: advers olay (5), oluruu çeken (1); sunitinib: hastalık progresyonu (1), oluruu 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

|                       | Kabozantinib<br>(n=78) | Sunitinib<br>(n=72) |
|-----------------------|------------------------|---------------------|
| 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>

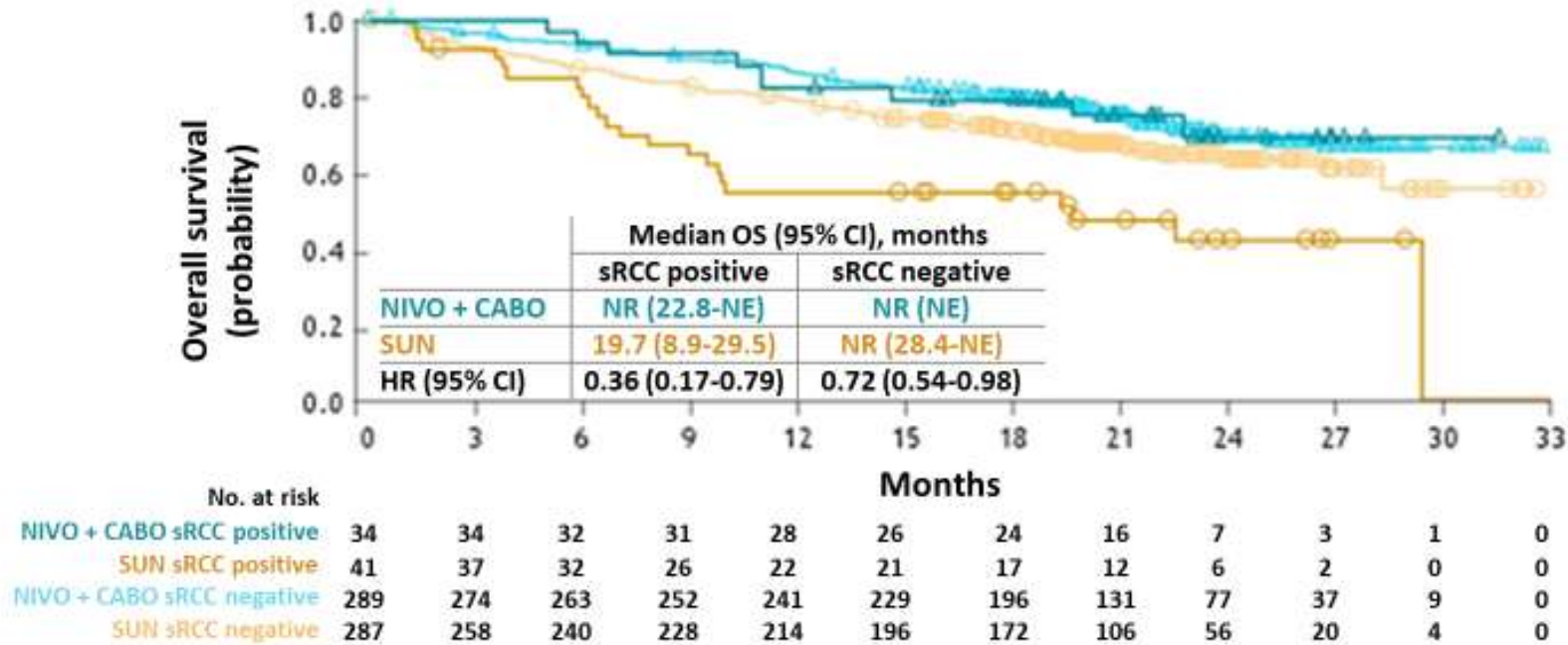
| Advers Olay, %                          | Kabozantinib (n=78) |          |          | Sunitinib (n=72) |          |          |
|-----------------------------------------|---------------------|----------|----------|------------------|----------|----------|
|                                         | 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.

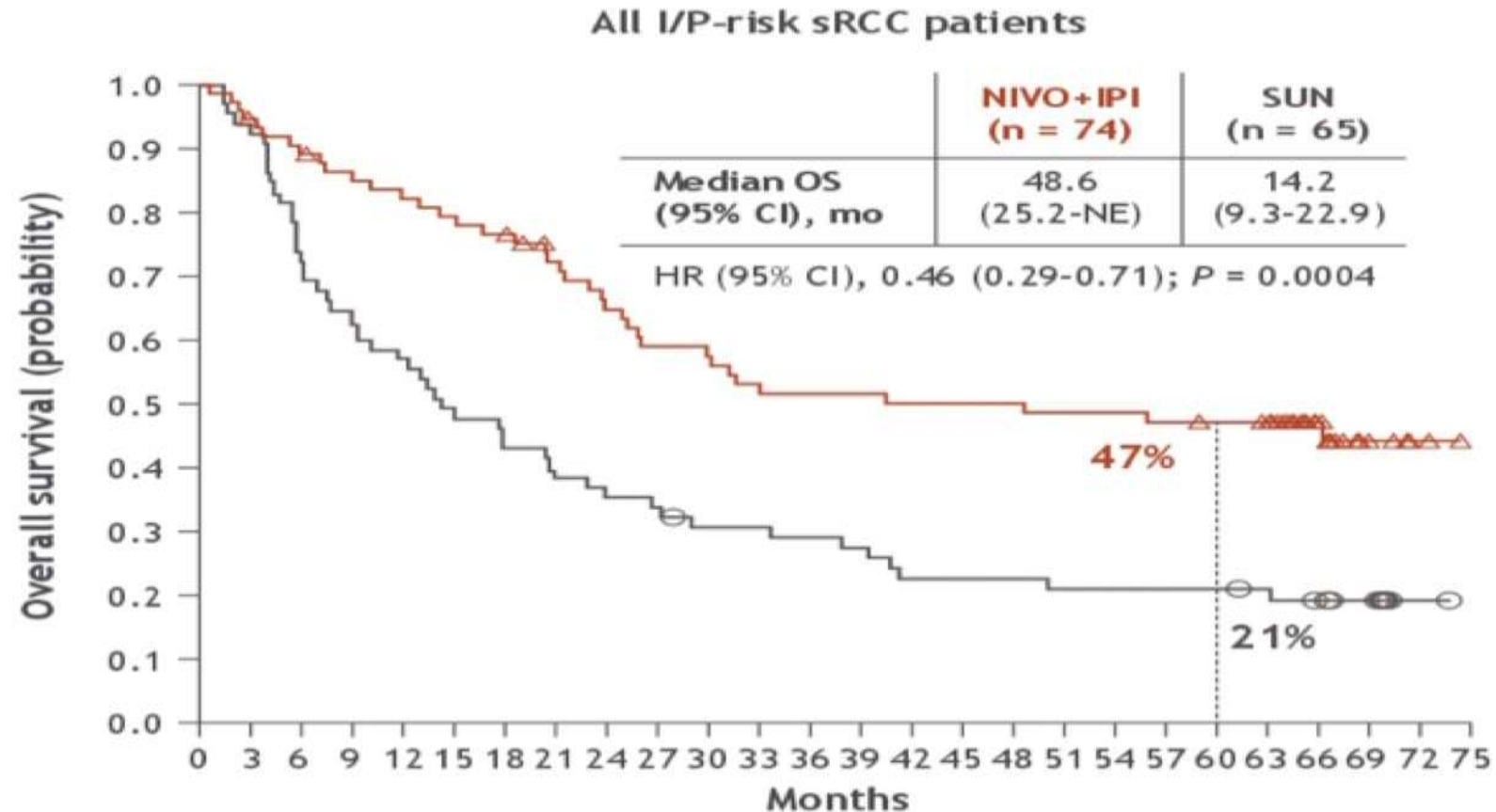
# Metastatik RCC/ sarkomatoid Birinci Basamak Tedavi Seçenekleri Nivolumab + Cabozantinib

## 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

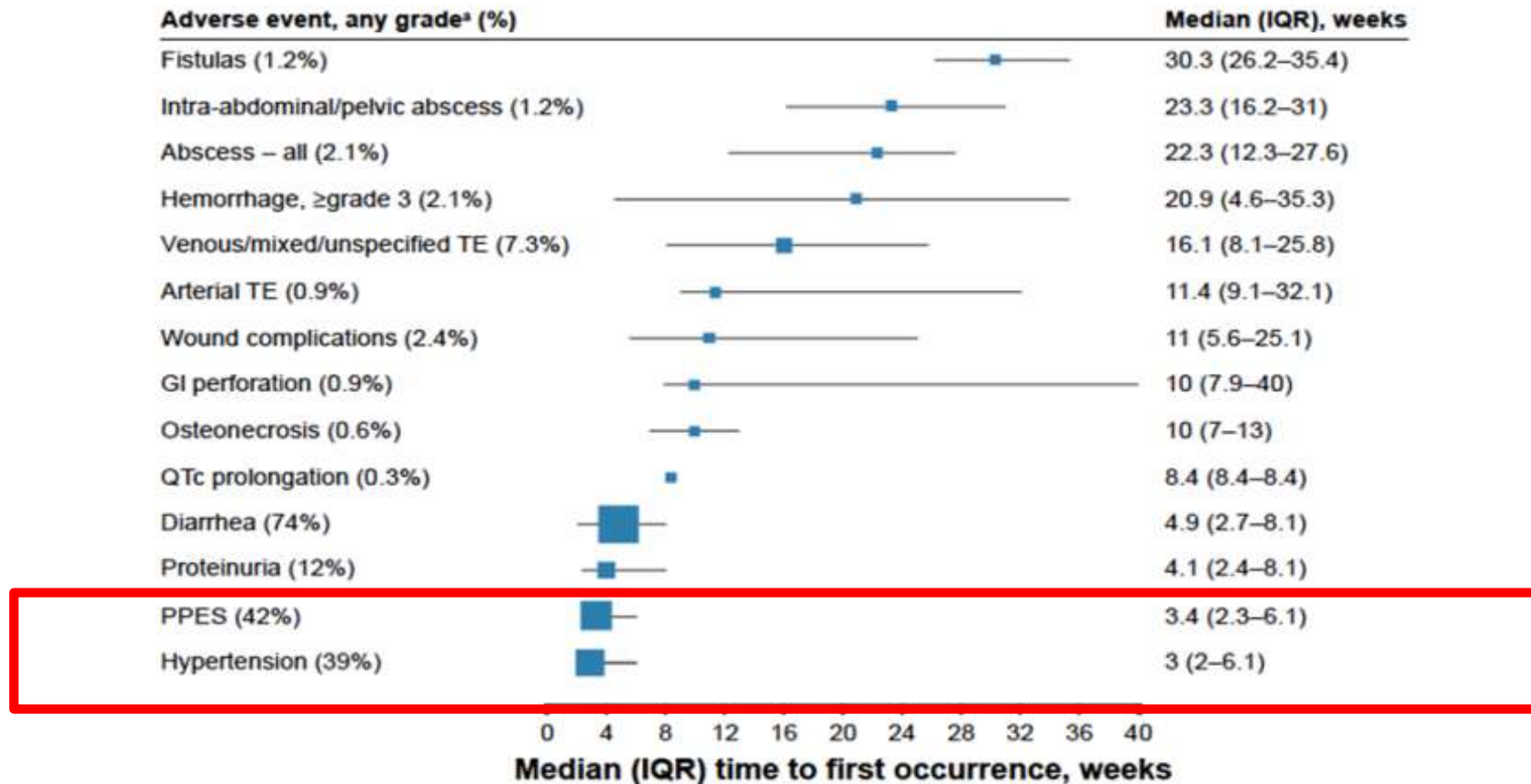
- ☐ Sol klavikula bölgesine RT
- ☐ Cabozantinib(Cabometyx)60 mg gün
- ☐ Zoledronik asid 4mg/3ay

# 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 görülme 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/1.73m2 | > 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<br>PAZOP | COMPARZ<br>SUN | CM214<br>IPI/NIVO<br>Poor/Int | CM214<br>SUN<br>Poor/Int | CABOSU<br>N<br>CABO | CABOSUN<br>SUN | KN426<br>AXI/PE<br>M | KN426<br>SUN | JAV101<br>AXI/AVE<br>PD-L1+ | JAV101<br>SUN<br>PD-L1+ | JAV101<br>AXI/AVE<br>L<br>ITT | JAV101<br>AXI/AVE<br>L SUN<br>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<br>HR 0.71                 | 26.0m                    | 30.3m<br>HR 0.80    | 21.8m          | NR<br>HR 0.53        | NR           | NR                          | NR                      | NR<br>HR 0.78                 | NR                                |
| ORR                | 31%              | 25%            | 42%                           | 27%                      | 33%                 | 12%            | 59%                  | 36%          | 55%                         | 26%                     | 51%                           | 26%                               |
| AEs<br>(Grade 3/4) | NR               | NR             | 46%<br>(ITT pop)              | 63%<br>(ITT pop)         | 67%                 | 68%            | 76%                  | 71%          | 71%<br>(ITT pop)            | 72%<br>(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

Cabometyx Tablet

60 mg



40 mg



20 mg

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

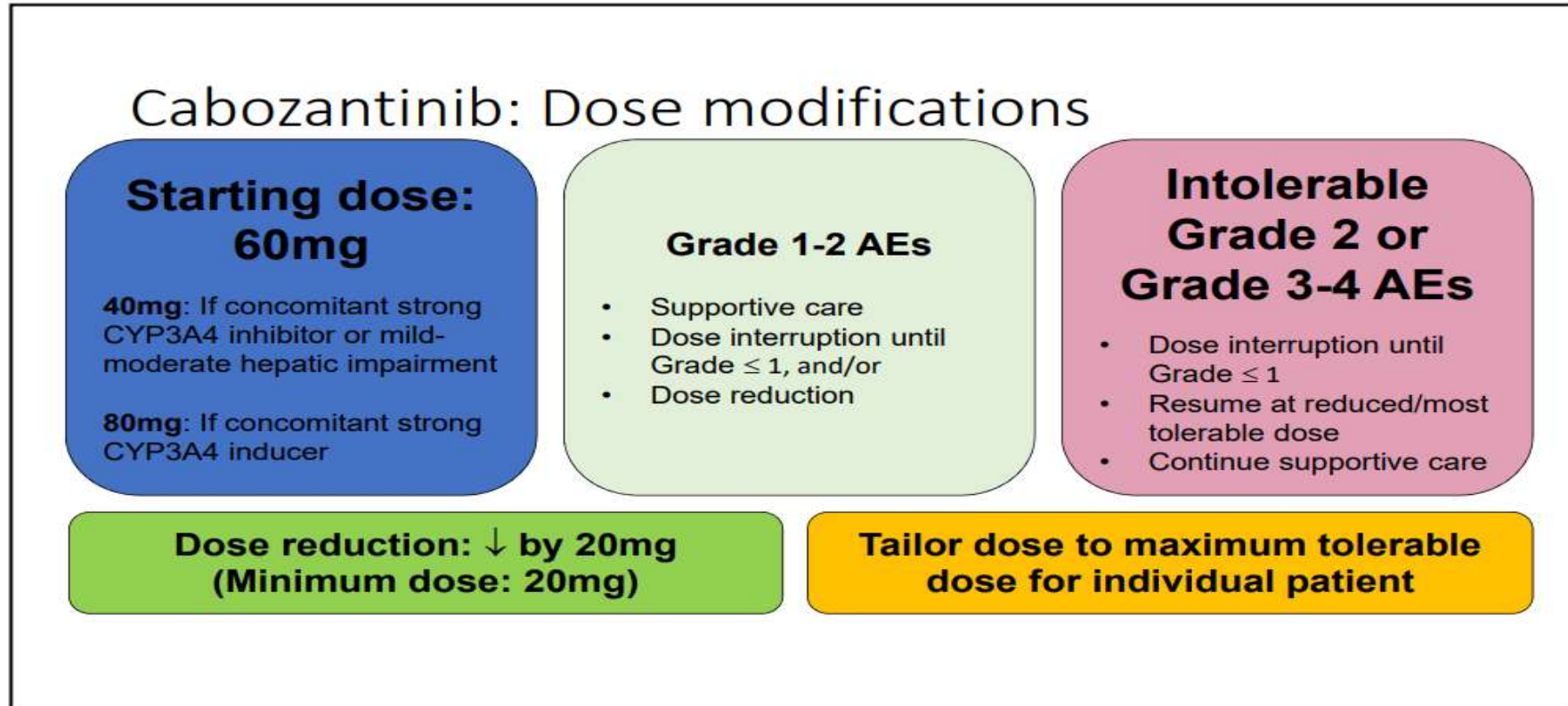
Derece 4

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

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

Önerilen CABOMETYX dozu günde bir kez alınan 60 mg'dir

# Cabometyx yan etki yönetimi



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

|                                   | Kabozantinib<br>(n=78) | Sunitinib<br>(n=72) |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------|
| 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).

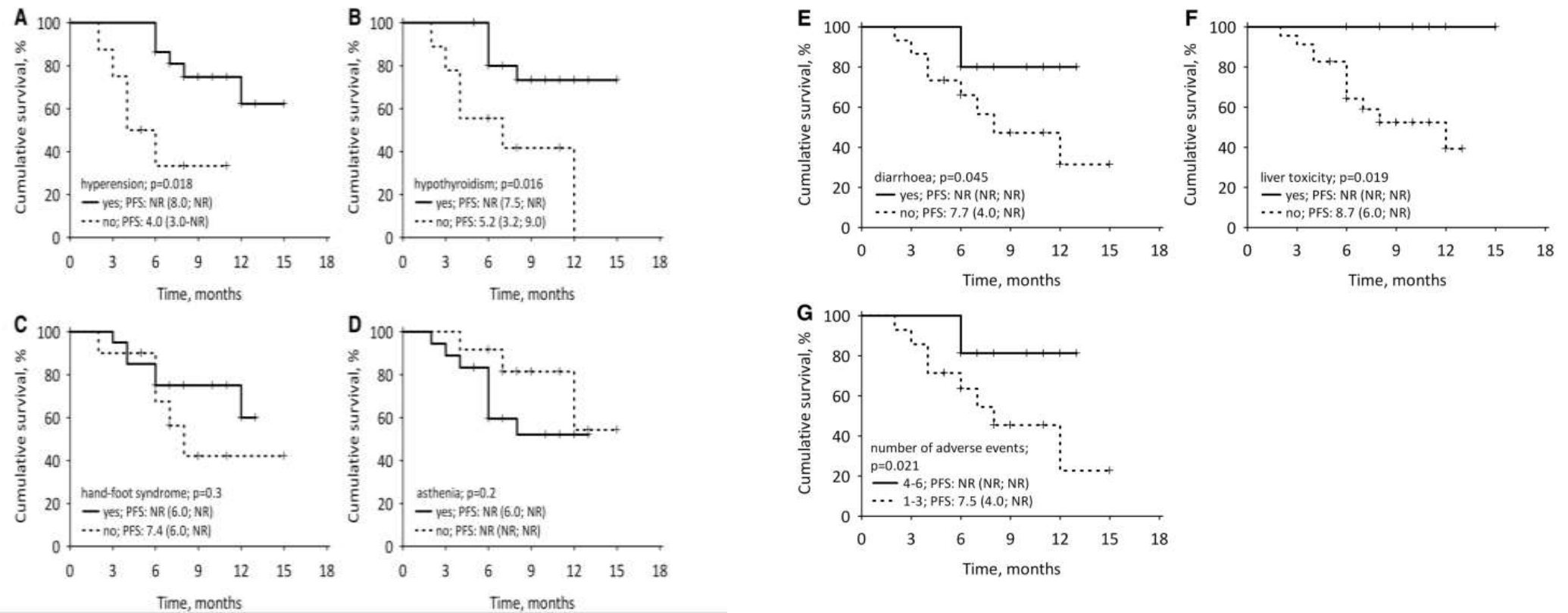
316

**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.

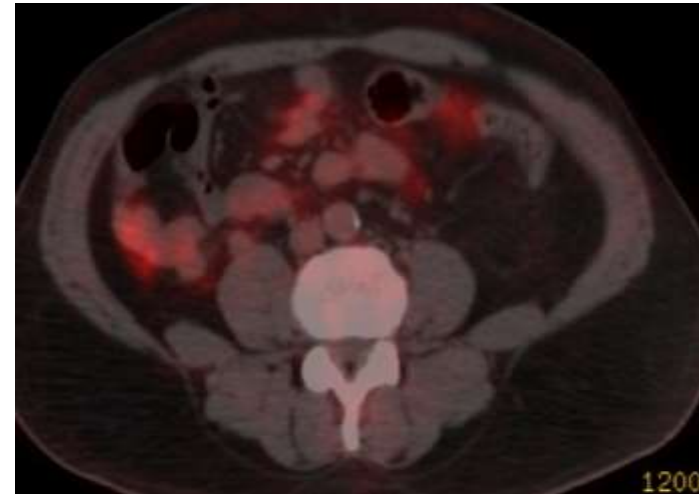
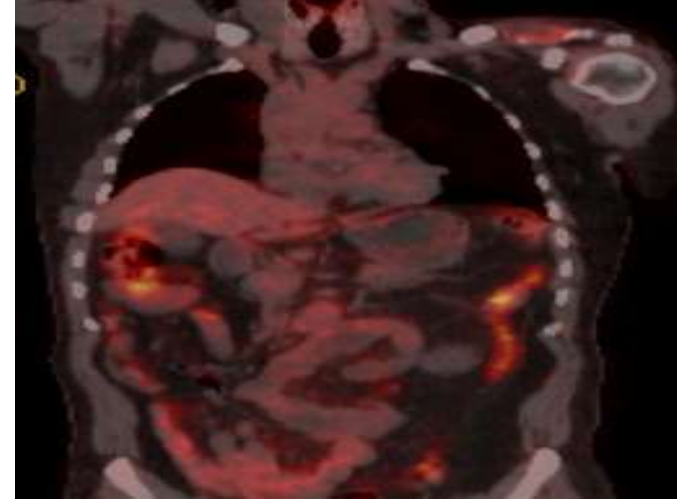
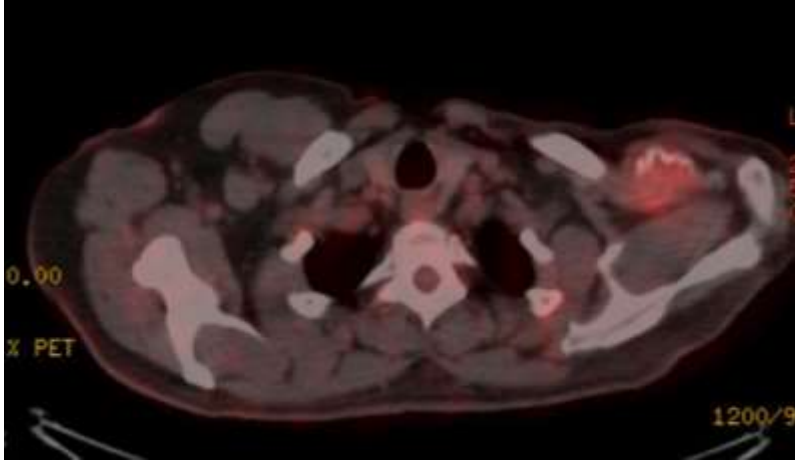
|                        | N (%)      |
|------------------------|------------|
| Pathology              |            |
| Clear cell             | 184 (70.8) |
| Papillary              | 22 (8.5)   |
| Chromophobe            | 5 (1.9)    |
| RCC unclassified       | 19 (7.3)   |
| Other                  | 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 süperior segmentte 16x14 mm (Önceki boyut: 58x43) boyutlarında lezyonunda anatomik ve metabolik olarak büyük oranda regresyon izlenmektedir (SUVmax: 2,04, Önceki SUVmax: 11,75). Ayrıca önceki çalışmada her iki akciğerde çok sayıda hipermetabolik nodüler lezyonda da metabolik olarak tam , anatomik olarak tama yakın regresyon izlenmektedir. Mediastende önceki çalışmada artmış FDG tutulumu gösteren lenf nodlarında tama yakın regresyon izlenmektedir.

-Abdomen ve pelvis: Sağ böbrek ve sağ sürrenal izlenmedi. Operasyon lojunda patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir. Sağ böbrek lojundaki nodüler dansitelerde hafif düzeyde FDG tutulumu izlenmektedir (postop değişiklik?). Karaciğer, dalak parankimlerinde patolojik FDG tutulumu izlenmemektedir. Sol sürrenal glandda ve sol böbrekte FDG dağılımı normal sınırlardadır. Abdominopelvik lenfatik zincirde milimetrik lenf nodlarında patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir. Sol internal iliak alanda yaklaşık 5 mm çapındaki üreter aktivitesinden ayrımı net olarak yapılmayan hafif düzeyde 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 büyük oranda regresyon izlenmektedir (SUVmax: 3,44, Önceki SUVmax: 17,92). Ayrıca sağ omuz deltoid kas planlarındaki hipermetabolik fokal odak güncel çalışmada izlenmemiştir.