

Lymphatic drainage from renal tumours in vivo: a prospective sentinel node study using SPECT/CT imaging



T. Kuusk, MD, PhD

November 19, 2020

Universiteit Utrecht

Promotor:

Prof. S. Horenblas, MD, PhD

Co-promotor:

Prof. A. Bex, MD, PhD

Lymph node status is a major prognostic factor in renal cancer after radical nephrectomy. However, currently most accurate diagnostic tool for lymph node invasion, lymph node dissection (LND), does not routinely belong to the surgical management of renal cancer. This is due to its lack of evidence of therapeutic efficacy (1). Cross-sectional imaging to detect occult lymph node metastases in patients with clinically node-negative disease (cN0) cannot replace LND as it has a low diagnostic sensitivity and specificity. Yet, new promising therapeutic options with immunotherapy have

re-introduced interest in LND for prognostic purposes. As a consequence, knowledge gaps in lymphatic drainage in renal tumours have encouraged the exploration of sentinel node (SN) imaging with SPECT/CT and SN biopsy, which combines anatomical information of the first draining lymphatic nodes with histopathologic examination.

In our thesis, we assessed anatomical lymphatic drainage in renal tumours. We conducted a phase II prospective single-arm study to investigate the distribution of SNs from renal tumours on SPECT/CT imaging (2). Patients with cT1-3 (<10 cm) cN0M0 renal tumours of any subtype were enrolled. After intra-tumoural ultrasound guided injection of 0.4 ml [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid, preoperative imaging of SNs with lymphoscintigraphy and SPECT/CT was performed. SN and locoregional non-SNs were resected using a gamma probe in combination with a mobile gamma camera. The primary study endpoint was location of SNs outside the locoregional retroperitoneal templates (LRT) on SPECT/CT imaging. It revealed high individual variability in the location of the SNs. The majority of the patients (26 of 40 [65%]) had drainage exclusively into the retroperitoneal local lymph node basins, which are commonly included in extended LND templates, however 14 (35%) of the patients had additional draining lymph nodes outside the retroperitoneum involving also supradiaphragmatic lymph nodes (8 patients [20%]). The tumours on the right side drained predominantly into interaortocaval and retrocaval SNs and on the

left side the drainage was mainly into paraaortic SNs. Simultaneous drainage on the right side included interaortocaval, retrocaval, left preaortic or paraaortic and left supraclavicular lymph nodes, whereas drainage to the paracaval, precaval and hilar region was rare. On the left side simultaneous drainage was into hilar, mediastinal, left supraclavicular, retrocrural, left common iliac, renal fossa and interaortocaval SNs and direct hilar drainage was also rare (figure 1).

We also analysed reasons for the relatively high rate of non-visualisation with scintigraphy and SPECT/CT in renal tumours (3). Visualisation rate on imaging was 63% and the only factor which was associated with non-visualisation statistically was older age. Regarding the technique, the majority of SNs were visualised 2-4 h after tracer injection. Both the trunk as well as thoracic area should be imaged with planar scintigraphy in combination with SPECT/CT because 20% patients had the first draining lymph nodes in the supradiaphragmatic area. The dosage of 225 MBq [^{99m}Tc]Tc-nanocolloid, according to depot activity, was optimal. Due to the limitations in our study which include post hoc analysis, a low number of patients as well as mainly low risk patients with low incidence of lymph node metastatic disease, the cause of non-visualisation remains uncertain.

We also evaluated the topographic distribution of early single-or oligometastatic lymph nodes in renal cancer and aimed to compare whether

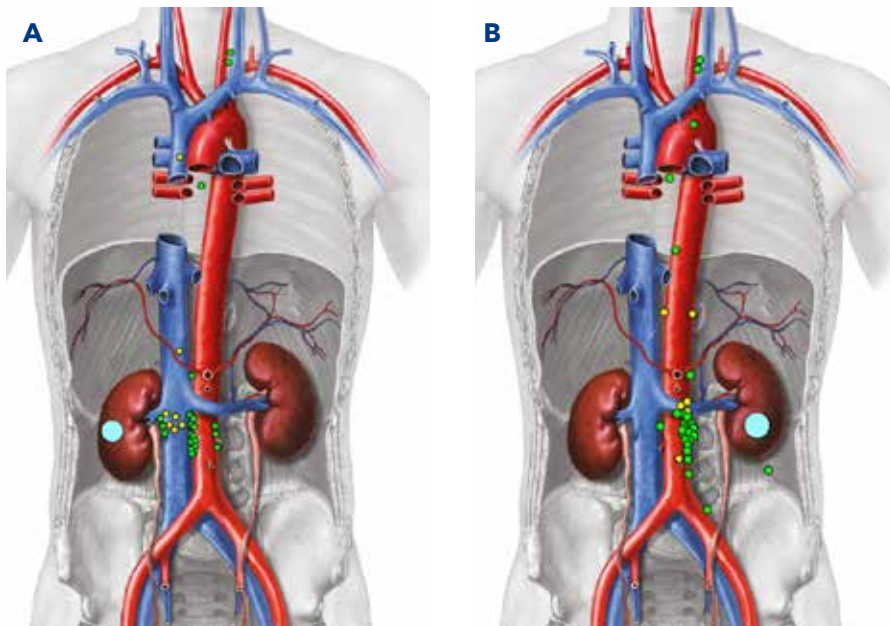


Figure 1. A) Distribution of 29 SNs from 18 right kidney tumours at SPECT/CT. Green, SNs located ventrally to blood vessels, yellow SNs dorsally located. B) Distribution of 34 SN from 22 left kidney tumours. Green, SN located ventrally to blood vessels, yellow SN dorsally located (Images printed with permission of A.D.A.M. Images).

with lymph node dissection and (partial) nephrectomy (5). Overall postoperative adverse events rate was 16.4%, Clavien Dindo grade 1-2 and 3a represented 9.6% and 6.8% respectively. There were no differences between complications and applied surgical modality. Overall, the SN procedure in renal cancer is safe in open as well as in mini-invasive surgery. However, the analysis is biased by lacking comparative group and also by its post hoc nature. Finally, we evaluated the oncological outcome of SN biopsy with LND in renal cancer (6). We found that the rate of occult lymph node metastases is very rare (two patients out of 66, 3%). However, these patients had excellent disease-free survival (DFS) of 57 and 72 months with a median follow-up of 57 months (IQR 18-72 months). Recurrence of the disease was detected in ten patients (15% [95% CI 7-26%]), whereas 4 (6% [95% CI 2.3-14.5%]) died of the disease. There was association with metachronous metastases and tumour size, pT stage, Leibovich score and interaortocaval sentinel lymph node location. Five out of six patients with at least one interaortocaval lymph node drainage on imaging developed thoracic metastases which would be suggestive to interaortocaval direct drainage through the thoracic duct into the lungs without draining into the mediastinal lymph nodes in between. Long disease-free survival should be interpreted cautiously given the low number of patients.

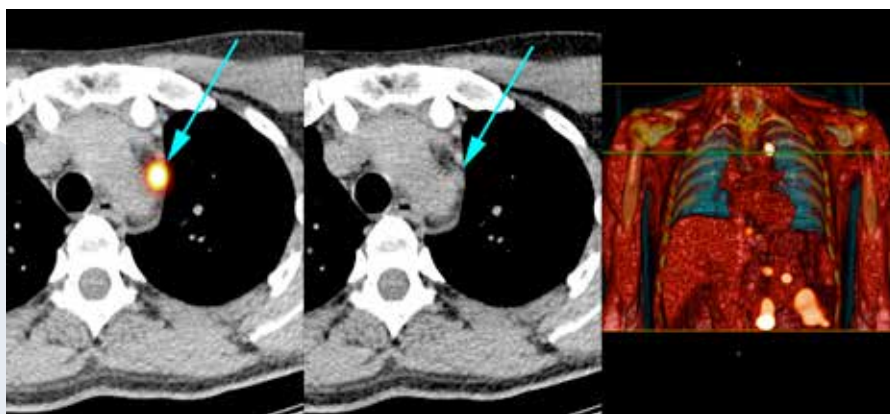


Figure 2. A) Axial reconstruction of fused SPECT/CT image showing a mediastinal sentinel node (SN) (blue arrow). B) The corresponding lymph node on CT (blue arrow). C) 3D volume rendering of the fused SPECT and low dose CT showing SNs with a green line crossing the mediastinal SN.

In the future, ideally imaging will replace LND as a prognosticator as non-invasive method. Nevertheless, SNs being the first nodes to receive lymphatic drainage from a primary tumour and the preferential site of initial tumour metastases, are intensively exposed to the bioactive products of tumour cells and other associated cells. This makes them ideal for studies of the factors

these sites correspond to anatomical sites of SNs on imaging (4). We found that single site oligometastases are predominantly located in the right side in the hilar, paracaval, retrocaval and interaortocaval areas and in the left side in the paraaortal region.

These areas follow the pattern of SN study. However, the study is biased with its retrospective nature and not standardised LND template.

In addition, we investigated morbidity of SN biopsy procedure combined

that determine selective tissue susceptibility to metastases. Therefore, a trial studying immunogenic changes in SN in renal cancer could give new insights on renal cancer immunogenicity and guide therapeutic development.

teele.kuusk@gmail.com ◆

References

1. Blom JHM, Van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 3088. *Eur Urol.* 2009;55:28-34
2. Kuusk T, De Bruijn R, Brouwer RO, et al. Lymphatic drainage from renal tumours in vivo: a prospective sentinel node study using SPECT/CT imaging. *J Urol.* 2018;199:1426-32
3. Kuusk T, Donswijk ML, Valdés Olmos RA, et al. An analysis of SPECT/CT non-visualization of sentinel lymph nodes in renal tumours. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):105
4. Kuusk T, Zondervan P, Lagerveld B, et al. Topographic distribution of first landing sites of lymphatic metastases from patients with renal cancer. *Urol Oncol.* 2020;38(5):521-5
5. Kuusk T, Brouwer O, Graafland N, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Renal Tumours: Surgical Technique and Safety. *Urology.* 2019;130:186-90
6. Kuusk T, De Bruijn R, Brouwer OR. Outcome of sentinel lymph node biopsy in patients with clinically non-metastatic renal cell carcinoma. *Scand J Urol.* 2018;11:1-8

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Verkorte Productinformatie Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie

Samenstelling: *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride). *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Xofigo monotherapie of in combinatie met een *luteïnizing hormone-releasing hormone* (LHRH)-analog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapieën voor mCRPC (andere dan LHRH analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, zijn niet vastgesteld; een verhoogd risico op mortaliteit en fracturen is mogelijk. De combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, is dus niet aanbevolen. Het gebruik van Xofigo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van volwassenen met CRPC en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Bij volwassenen met CRPC en mild-symptomatische botmetastasen moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling. In klinische onderzoeken liepen patiënten met minder dan 6 botmetastasen een verhoogd risico op fracturen en hadden ze geen statistisch significant voordeel voor overleving. Een analyse van een vooraf gespecificeerde subgroep toonde ook aan dat totale overleving niet significant verbeterde bij patiënten met een totale AF < 220 E/l. Daarom wordt behandeling met radium-223 niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen. Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Aan patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Xofigo verhoogt het risico op botfracturen, met name bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan 6 botmetastasen. Voordat met radium-223 wordt gestart, moeten de botstatus en het risico op fracturen dat patiënten bij aanvang lopen (bijv. osteoporose, minder dan 6 botmetastasen, medicatie die het risico op fracturen doet toenemen, *lage Body Mass Index*) zorgvuldig worden beoordeeld en gedurende ten minste 24 maanden nauwgezet worden gevolgd. Preventieve maatregelen moeten overwogen worden alvorens behandeling met Xofigo te starten of te hervatten. Bij patiënten die bij aanvang een hoog risico op fracturen lopen, moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïndiceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid, botfractuur; *Vaak:* neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; *Soms:* lymfopenie, osteoporose. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleverstatus:** UR. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 04/2020. **Versie:** augustus 2020. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-M_RAD-NL-0013-2

