

## De combinatie van stereotactische radiotherapie en chirurgische metastasectomie in gemetastaseerd chromofoob renaal cel carcinoom: een case-report



Dr. De Dobbeleer A., Dr. Benijts J., Prof. Dr. De Meerleer G.  
Europaziekenhuizen Brussel

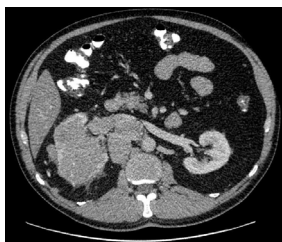
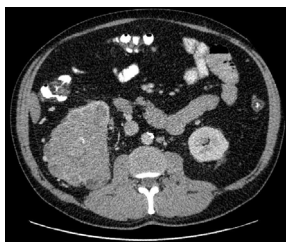
### De combinatie van stereotactische radiotherapie en chirurgische metastasectomie in gemetastaseerd chromofoob renaal cel carcinoom: een case-report

#### INLEIDING

- Gemetastaseerd renaal cel carcinoom (RCC) wordt behandeld met systemische therapie (ST), zoals tyrosine kinase inhibitoren (TKI) en immuun checkpoint inhibitoren (ICI).
- De prognose blijft echter slecht met hoge progressie-, en mortaliteitscijfers. De vijfjaarsoverleving daalt van > 90% naar slechts 20% wanneer RCC metastaseert.
- Bij oligogemetastaseerd (oligoM) RCC kunnen ook metastase-gerichte therapieën (MGT) gebruikt worden, namelijk chirurgische metastasectomie (CM) en stereotactische radiotherapie (SRT). In veelal retrospectieve studies bieden zij een oncologisch overlevingsvoordeel en de mogelijkheid tot uitstel van systemische therapie.
- Gezien de relatief hoge prevalentie van heldercellig RCC, en het ontbreken van histologie-specifieke studies hierover, is er weinig bekend in verband met het gebruik van MGT in niet-heldercellige RCC types.

#### CASUSPRESENTATIE

- 51-jarige man**, die zich presenteerde met **macroscopische hematurie, flankpijn en vermoeidheid**
- Blanco voorgeschiedenis – goede prestatiestatus
- Geen familiale uro-oncologische voorgeschiedenis
- Klinisch onderzoek: normaal
- Laboresultaten: eGFR 53 ml/min/1.73m<sup>2</sup> – LDH 453 U/l, verder normaal
- CT thorax/abdomen:**
  - Rechternier: massa van 12 cm met tumortrombus in de vena renalis, zonder aantasting VCI
  - Retropertoneaal lymfeklierpakket (6 cm) met compressie op rechter vena renalis
  - Geen metastasen op afstand
- Neo-adjuvante therapie met TKI werd voorgesteld – nierbiopsie: chromofoob RCC
- Patiënt koos na een second opinion voor primaire chirurgie zonder ST en onderging een **rechtzijdige open radicale nefrectomie met trombectomie en retroperitoneale lymfadenectomie**.
- Anatomopathologie (APO): **pT3aN1 (1/17) chromofoob RCC** met tumorvrije snijranden (RO)



#### KLINISCH VERLOOP

- 10 m postoperatief : FDG-PET-scan:
  - Osteolytisch letsel in het rechter os pubis → SRT (5 x 4 Gy)
  - PET-avide nodulus in de rechter anterieure buikwand
  - Lokaal recidief: multiple kleine noduli onder leversegment VI
- 13m postoperatief: CT scan:
  - Persisteren van het botletsel en groei van de abdominale noduli
  - Patiënt weigert systemische therapie
  - Open **resectie** van het lokaal recidief, de metastase van de anterieure buikwand + oud biopsie traject
  - Extra **SRT** (3 x 8 Gy) op os pubis letsel
- 17m postoperatief: **SRT** voor 2 botletsels (rib 11 rechts (3x14 Gy) en rib 12 links (3x9 Gy))
- 30m postoperatief:
  - Resectie** subcutane nodule in rechterbuikwand → APO: metastase chromofoob RCC (RO)
  - Cervicale **lymfadenectomie** (segment III-IV) → APO: 1/6 positieve lymfeklieren ~ RCC
- Systemische therapie werd voorgesteld en geweigerd
- Follow-up met CT scans:
  - 6 maanden stabiele metastatische load
  - Sindsdien trage progressie – patiënt kiest afwachting houding:
    - Levermetastasen (39m postop)
    - Peritoneale implant: (51m postop) → **SRT** (3x14 Gy)
    - Adenopathieën: retroperitoneaal, portocavaal and retropericreatisch
- Expectatief beleid

#### DISCUSSIE

- Systemische therapie** (1,2)
  - verbetert progressie-vrije overleving (PVO) en algemene overleving (AO) in gevorderd RCC, maar langdurige remissie blijft zeldzaam.
    - I Neveneffecten: 63%: graad 3-4 volgens CTCAE-5 – 12%: stop behandeling
  - In niet-heldercellig RCC (niet-hRCC) : lagere PVO en AO t.o.v. heldercellig RCC (hRCC).

#### Alternatief: SRT en/of CM

- Geen histologie-specifieke studies
- Veel heterogeniteit tussen studies en dus resultaten
- MGT in studies vaak op achtergrond van ST - invloed onduidelijk

#### CHIRURGISCHE METASTASECTOMIE

CM	AO (mediaan)
Compleet	N.R. [121.9-N.R.]
Incompleet	81.5 m [44.6-N.R.]
Geen	28.1 m [22.6-41.5]

Tabel 1: Ishihara et al.: Verlengde overleving volgens volledigheid (P=0.0042 & P<0.0001)

- Verlengde algemene overleving
  - Cfr Tabel 1 (8)
  - Andere series rapporteren eerder 36.5 - 53 m voordeel qua AO (4,9)
- Histologisch type als prognostische factor (3,6)
  - Betere AO bij hRCC
  - HR 2.06 (1.33 – 3.19, P=0.0012) voor niet-hRCC op AO
  - Zowel bij hRCC als niet-hRCC: duidelijk voordeel op AO van CM vs. geen CM
- Toxiciteit (graad III-IV volgens Clavien-Dindo) (1)
  - Open CM: 14.7 – 25%
  - Laparoscopie (+ robot): 1.6%

#### STEREOTACTISCHE RADIOTHERAPIE

SRT	2jaar KSO	KSO (med)
Compleet	100%	N.R.
Incompleet	81.8%	55.3m
Geen	79.5%	

Tabel 2: Liu et al.: Kankerspecifieke overleving in een cohort van 101 patiënten (P=0.044 & P=0.012)

- Histologietypes vaak niet gespecificeerd
- Effect op overleving
  - Cfr Tabel 2 (7)
- Histologisch type als prognostische factor (7,8)
  - Betere AO bij hRCC
  - HR 7.41 (P=0.0009) voor hRCC op AO
- Toxiciteit (graad 3-5 volgens CTCAE) (9)
  - 0.7% en 1.1% in resp. extra- en intracraniale ziekte

#### Combinatie

Herhaaldelijke MGT (CM & SRT) verbeteren AO en laten toe de opstart van ST uit te stellen met verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënt.

- Stenman et al.: recidief in 85% van patiënten na follow-up van 7j. Genezing blijft zeldzaam. (4)

#### Rationale ?:

- CM: cytoreductie
  - minder tumorale groeifactoren, inflammatoire cytokines of immuunsuppressieve factoren
  - minder tumorgroei en betere efficaciteit ST (3)
- SRT: RCC = immunogene tumor met *abscopal* effect (4,5)

#### CONCLUSIE

- Minimaal invasieve CM en SRT zijn veilige behandelingsmodaliteiten bij oligogemetastaseerd RCC.
- MGT verlengt de algemene overleving in patiënten met oligoM RCC en laat toe de opstart van toxische systemische therapie uit te stellen, met behoud van kwaliteit van leven als gevolg.
- Het voordeel op AO van chromofoob RCC ten opzichte van heldercellig RCC is kleiner maar blijft aanwezig.
- Streven naar een 'no evidence of disease'-status.
- Histologie-specifieke en prospectieve studies zijn nodig voor verder onderzoek.

#### REFERENTIES

- Ferrero M, Caccaroni L, Ochoa M, Mastrolonchi R, Tuberti G, Cantarini M, et al. The Impact of Metastasectomy on Survival Outcomes of Renal Cell Carcinoma: A 10-Year Single Center Experience. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13):1-10.
- Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, De Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol [Internet]*. 2015;67(4):740-9.
- Ishihara H, Takagi T, Kondo T, Fukuda H, Tachibana H, Yoshida K, et al. Prognostic impact of metastasectomy in renal cell carcinoma in the postcytolytic era. *Urol Oncol Semin Orig Invest [Internet]*. 2021;39(1):77.e17-77.e25.
- Stenman M, Sinclair G, Panvala P, Wensall P, Hammenberg U, Lindskog M. Overall survival after stereotactic radiotherapy or surgical metastasectomy in oligometastatic renal cell carcinoma patients treated at two Swedish centres, 2005-2014. *Radiother Oncol [Internet]*. 2018;127(1):101-6.
- Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: Comparison with conservative treatment. *Urol Int*. 2007;79(2):145-51.
- Hsieh PY, Hung SC, Li JR, Wang SS, Yang CK, Chen CS, et al. The effect of metastasectomy on overall survival in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Invest [Internet]*. 2021;39(7):422-30.
- Liu Y, Long W, Zhang Z, Zhang Z, Mai L, Huang S, et al. Metastasis-directed stereotactic body radiotherapy for oligometastatic renal cell carcinoma: extent of tumor burden eradicated by radiotherapy. *World J Urol [Internet]*. 2021;13(11):1418-90.
- Zhang Y, Schoenholz L, Christie A, Mohamad G, Wong C, Rowman L, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SABR) Used to Defeat Systemic Therapy in Oligometastatic Renal Cell Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2019;105(2):367-75.
- Zaorsky NG, Lehrer ES, Kothari G, Louie A V, Siva S. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic renal cell carcinoma (SABR ORCA): a meta-analysis of 28 studies. *Eur Urol Oncol [Internet]*. 2019;2(5):515-23.