



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Intérêt de la biopsie tumorale pour les petites masses rénales et validation externe d'un algorithme de traitement guidé par la biopsie : Étude multicentrique à l'aide du réseau national Uroccr.

Présentée et soutenue publiquement le 19 Septembre 2023 à 18h00

Pôle Recherche de la Faculté de Médecine

Par Morgane DUQUENNE

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Philippe PUECH
Monsieur le Professeur Xavier LEROY
Monsieur le Docteur Jean-Christophe FANTONI

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Gautier MARCQ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

RCC	Carcinome rénal	Renal Cell Carcinoma
SRM	Petite masse du rein	Small Renal Mass
DISSRM	Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses	
RMB	Biopsie de masse rénale	Renal Mass Biopsy
AS	Surveillance active	Active surveillance
RFS	Survie sans récurrence	Recurrence Free Survival
PFS	Survie sans progression	Progression Free Survival
OS	Survie globale	Overall Survival

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Material and methods	7
Results	10
Discussion	23
Conclusion	30
Références	31

Abstract

INTRODUCTION

The role of systematic renal mass biopsy (RMB) for patients diagnosed with small renal masses (SRM) is still debated. The aim of this study was to assess the external validation of an RMB-based algorithm for SRM management and to study the RMB oncological outcomes.

METHODS

We designed a retrospective, multicentre cohort study based on the UroCCR database, and included all patients diagnosed with cT1a renal tumors who underwent RMB and/or surgery between 2011 and 2021. An algorithm based on histology results of the RMB when available and tumor size allowed to retrospectively risk-stratify patients. Primary outcome was based on the concordance between risk attribution from the RMB, and from the surgery. Secondary outcomes were the concordance between the allocated treatments decided based on the algorithm and the real therapeutic decision, and RMB impact on oncological outcomes for patients undergoing surgery or active surveillance. Concordance was analyzed by weighted kappa (K) and time-to-event outcomes assessed by Kaplan-Meier and Cox analysis.

RESULTS

This study included a total of 4597 patients with 2962 (67%) males. RMB was available in 945 (20.6%) patients, median tumor size was 2.7 cm (IQR 2.0-3.35). A moderate agreement was observed with a weighted $K = 0,4039$ [95%CI 0,3510 – 0,4567] between risk stratification of the RMB and the surgery by the algorithm. Bad agreement was observed between allocated management by the algorithm and realized treatment $K = 0,0060$ [95%CI 0.0475 – 0,0595]. Median RFS was 100 months [95%CI 67-171] and 96 months [95%CI 52-248] in the surgery and active surveillance cohorts respectively. RMB decreased RFS in the surgery

group only (HR = 1.500 [IC95% 1.177-1.912], p= 0.001). However, in multivariate analysis, RMB was not associated with an increased risk of recurrence, independently from surgical margins, pT status, presence of tumoral necrosis and age at diagnosis. Median PFS was 113 months [95%CI 98-134] and 80 months [95%CI 54-248] and median OS was 166 [95%CI 144-217] and not reached (NR) months [95%CI 58-NR], in the surgery and active surveillance cohorts respectively.

CONCLUSION

Our multicenter study showed a moderate agreement between RMB and definitive pathology to assess tumor grade or subtype. These results should be taken into account when managing SRM patients; moreover, RMB did not improve oncological outcomes for patients managed with active surveillance or surgery.

Résumé

INTRODUCTION

Le rôle de la biopsie de masse rénale (RMB) systématique pour les patients diagnostiqués d'une petite tumeur du rein (SRM) est encore débattu. Le but de cette étude est d'évaluer la validité externe d'un algorithme de prise en charge des SRM basé sur la biopsie et d'étudier les résultats oncologiques de la RMB.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons conçu une étude de cohorte rétrospective et multicentrique basée sur la base de données UroCCR et inclus tous les patients diagnostiqués avec des tumeurs rénales cT1a ayant bénéficié d'une RMB et/ou d'une intervention chirurgicale entre 2011 et 2021. Un algorithme basé sur les résultats histologiques de la biopsie lorsqu'ils sont disponibles et la taille de la tumeur nous a permis l'attribution rétrospective d'une stratification de risque pour chaque patient. Le critère de jugement principal était basé sur la concordance entre le risque attribué à la RMB et à la chirurgie. Les critères de jugement secondaires étaient la concordance entre les traitements attribués sur la base de l'algorithme et la décision de traitement réelle, ainsi que l'impact de la RMB sur les résultats oncologiques pour les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale ou d'une surveillance active (AS). La concordance a été analysée par un coefficient Kappa pondéré (K) et les résultats oncologiques par le délai d'apparition de l'événement évalué par l'analyse de Kaplan-Meier et Cox.

RESULTATS

4597 patients ont été inclus, dont 2 962 (67 %) de sexe masculin. La RMB était disponible chez 945 (20,6 %) patients, la taille médiane de la tumeur était de 2,7 cm (IQR 2,0-3,35). Une concordance modérée a été observée avec un K pondéré = 0,4039 [IC95% 0,3510 –

0,4567] entre la stratification du risque de la RMB et la chirurgie par l'algorithme. Une mauvaise concordance a été observée entre la prise en charge allouée par l'algorithme et le traitement réalisé, avec $K = 0,0060$ [IC 95% 0,0475 – 0,0595]. La survie sans récurrence (RFS) médiane était de 100 mois [IC95% 67-171] et de 96 mois [IC95% 52-248] respectivement dans les cohortes chirurgie et surveillance active. La RMB a diminué la RFS uniquement dans le groupe chirurgie (HR = 1,500 [IC95% 1,177-1,912], $p = 0,001$). Cependant, en analyse multivariée, la RMB n'était pas associée à un risque accru de récurrence, indépendamment des marges chirurgicales, du statut pT, de la présence de nécrose tumorale et de l'âge au diagnostic. La PFS médiane était de 113 mois [IC à 95 % 98-134] et de 80 mois [IC à 95 % 54-248] et la OS médiane était de 166 [IC95% 144-217] et non atteinte (NR) mois [IC à 95 % 58- NR], respectivement dans les cohortes chirurgie et surveillance active.

CONCLUSION

Notre étude multicentrique montre une concordance modérée entre la RMB et l'histologie définitive pour évaluer le grade ou le sous-type histologique de la tumeur. Ces résultats doivent être pris en compte lors de la prise en charge des patients atteints de SRM. De plus, la RMB n'a pas d'impact sur les résultats oncologiques des patients pris en charge par surveillance active ou chirurgie.

Introduction

Renal cell carcinomas (RCC) account for 3% of all cancers and are ranked 7 out of the most common cancers in Europe ^[1]. For more than half of renal tumors (60%), the diagnosis is incidental after abdominal imaging ^[2]. Up to 87% of these renal tumors are small renal masses (SRM), defined as tumor with largest dimension below 4cm ^[3]. The gold standard management of SRM is partial nephrectomy ^[3,4], but some authors reported that a third of SRM may be benign at diagnosis ^[5], and only 20% will behave as aggressive RCC during their natural history. Therefore, active surveillance (AS) is becoming an attractive alternative management to surgery for SRMs. AS indications for SRM are currently limited to uncomplicated angiomyolipomas, and suspected RCC in elderly and comorbid patients with high risk of perioperative complications, or limited life expectancy ^[6].

Recent studies based on the DISSRM registry have shown non-inferiority of AS to PI, with comparable oncological results, after a five-year follow-up ^[7-9].

On the other hand, contrast-enhanced CT and MRI have a reported median sensitivity of 85% and 76% and a median specificity of 79% and 76% respectively ^[10]. Such accuracy might be regarded as not sufficient enough to guide SRM management. Therefore, renal mass biopsy (RMB) is advocated by some authors as it associated with a better sensitivity (99,7%) or specificity (98,2%) than abdominal cross sectional imaging ^[10]. The RMB complication rate remains lower than 10%, with high majority of Clavien 1 complications ^[11,12].

Concordance between RMB and final histology regarding histological subtype reaches 90% ^[12]. Therefore, RMB is associated with a significant reduction of benign histology after surgery (2 to 6 times less) ^[4,13].

In current guidelines, the use of RMB for SRM is left to clinicians, however it may allow an adapted, personalized and individualized therapeutic strategy for patients without

compromising oncological outcomes, including a tailored active surveillance. To that aim, Halverson et al reported the accuracy of an algorithm including a systematic RMB, allowing a risk stratification management of SRM. Depending on the allocated risk, active surveillance or surgery is offered. The study results suggest that RMB informs precisely about the histological group allowing the patient orientation in the algorithm ^[14].

The aim of our study was to assess the external validation of this algorithm by studying the concordance between the risk stratification of the RMB and the surgery. The secondary objectives were to report the concordance between the treatment allocated by the algorithm and the treatment received, and to assess the impact of RMB on recurrence, progression and overall survival.

Introduction

Les carcinomes rénaux représentent 3% de tous les cancers, et sont placés au 7^{ème} rang des cancers les plus fréquents en Europe ^[1]. Pour plus de la moitié de ces tumeurs rénales (60%), le diagnostic est fortuit lors de la réalisation d'une imagerie abdominale ^[2]. Jusqu'à 87% de ces tumeurs rénales sont des petites masses rénales (SRM), définies par une taille tumorale inférieure ou égale à 4cm ^[3]. Le gold standard de prise en charge des SRM est la néphrectomie partielle première ^[3,4], mais certains auteurs ont reporté que jusqu'à un tiers de ces tumeurs sont bénignes ^[5], et seulement 20% se comporteront comme des carcinomes rénaux agressifs durant leur évolution naturelle. Toutefois, la surveillance active (AS) devient une alternative thérapeutique prometteuse pour les SRM. Ses indications pour les SRM sont actuellement limitées aux angiomyolipomes non compliqués, et aux carcinomes rénaux suspectés chez des patients âgés et/ou comorbides avec un haut risque de complications péri-opératoires ou une espérance de vie limitée ^[6].

De récentes études, basées sur le registre DISSRM ont montré la non-infériorité de la surveillance active en comparaison à la chirurgie première, avec des résultats oncologiques comparable après un suivi médian de 5 ans ^[7-9].

D'autre part, l'imagerie abdominale par scanner abdomino-pelvien et IRM ont montré une sensibilité médiane de 85% et 76% et une spécificité médiane de 79% et 76%, respectivement ^[10]. Une telle précision peut être considérée comme insuffisante pour guider la prise en charge des SRM. Toutefois, la biopsie de masse rénale (RMB) est préconisée par certains auteurs, car elle est associée à une meilleure sensibilité (99,7%) et spécificité (98,2%) que l'imagerie abdominale ^[10]. Le taux de complications de la RMB reste inférieur à 10%, avec une majorité de complications classées Clavien 1 ^[11,12].

La concordance entre la RMB et l'histologie finale atteint 90% ^[12]. Toutefois, la biopsie est associée à une réduction significative d'histologie bénigne après chirurgie (2 à 6 fois moins) [4,13].

Dans les recommandations actuelles, l'usage de la biopsie pour les SRM reste à l'appréciation du chirurgien mais elle peut permettre une stratégie thérapeutique adaptée et individualisée sans compromettre les résultats oncologiques, incluant la surveillance active.

Dans ce but, Halverson et al a étudié la précision d'un algorithme de prise en charge basé sur la stratification du risque par la biopsie tumorale systématique. En fonction du risque alloué, la surveillance active ou la chirurgie première est indiquée. Les résultats de l'étude suggèrent que la biopsie tumorale informe précisément le groupe histologique de la PMR permettant l'orientation du patient dans l'algorithme ^[14].

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la validité externe de l'algorithme en étudiant la concordance entre la stratification du risque de la biopsie et celui de la chirurgie. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la concordance entre le traitement alloué et le traitement réalisé ainsi que l'impact de la biopsie tumorale sur les résultats oncologiques.

Material and methods

Study design and data sources

We designed a retrospective, multicentre nation-wide cohort study based on the UroCCR database. We extracted data for all patients diagnosed with cT1a renal tumors included in the UroCCR national database between 2011 and 2021. All the patients included have received information about the objectives of the UroCCR project, and written consents were obtained.

Patients with a maximal tumor size inferior to 4cm who underwent RMB and/or surgery (Partial or radical nephrectomy) were included. Exclusion criteria were N1 or M1 status, renal vein thrombus, ablative treatment of the tumor (radiofrequency, thermal ablation therapy), and RMB result categorized as non-contributive.

Data collection and follow-up

Data were collected in each center that agreed to participate to the present study. For each patient, the age at diagnosis, the ECOG performance status, the history of high blood pressure and chronic renal failure were collected. In addition, data from abdominal cross-sectional imaging, tumor characteristics, RMB results and final pathology, when available, were retrieved. Follow up was carried out according to the French guidelines and included repeated clinical examination and cross-sectional imaging.

Risk stratification and outcomes

According to Halverson and al. ^[14], risk stratification was based on histology results (tumor grade and subtype) of the RMB when available and tumor size. We risk-stratified patients based on the algorithm into 5 groups: benign, favorable, intermediate with tumor size lower than 2cm, intermediate with tumor size larger than 2 cm, and non-favorable. The benign group included angiomyolipomas and oncocytomas. Favorable group corresponded to

chromophobe RCC, grade 1 clear cell RCC and grade 1 papillary type 1 RCC or renal papillary adenoma (WHO classification). Intermediate group included grade 2 and unspecified clear cell RCC, grade 2 papillary type 1 RCC, untyped papillary RCC and unspecified oncocytic neoplasms. Unfavorable included all type 2 papillary RCCs, any grade 3 or 4 RCC subtype, urothelial carcinomas, unclassified RCCs and RCC with sarcomatoid features (Table 1). Indeterminate signified that histology was unable to be confidently assessed for tissue diagnosis [14].

Table 1. Risk stratification according to Halverson et al. [14]			
Benign	Favorable	Intermediate	Unfavorable
Angiomyolipomas Oncocytomas	Chromophobic RCC Clear cell RCC grade 1 Type 1 Papillary RCC, grade 1	Clear cell RCC grade 2 Unspecific clear cell RCC Type 1 Papillary RCC, grade 2 Unspecific papillary RCC Unspecific oncocytic RCC	Type 2 Papillary RCC t RCC with grade 3 ou 4 Urothelial carcinomas Unclassified CCR CCR with sarcomatoïd features

According to the algorithm, active surveillance was recommended for tumor categorized as benign, favorable or intermediate inferior to 2cm. Surgery was indicated for the others cases. Tumors with indeterminate results were excluded. To study concordance, risk stratification was applied the same way to histological results of the surgery using data from patients who underwent both RMB and surgery.

The primary outcome was based on the concordance between risk attribution from the RMB, and from the surgery. The secondary outcomes were the concordance between the allocated treatment decided based on the algorithm and the real therapeutic decision, and RMB impact on oncological outcomes for patients undergoing surgery or active surveillance. Recurrence

was defined by any of the following event: local recurrence, or contralateral recurrence, metastasis, or death. Progression was defined by metastasis progression or death.

Statistical analysis

The qualitative variables were described by numbers and percentages. The quantitative variables were described by the median and interquartile range.

Bivariate comparisons were performed between patients with and without biopsy in the general population, then in the subpopulation who underwent surgery or active surveillance, by Student t tests for quantitative variables and by Chi-square or Fisher's exact tests based on numbers for qualitative variables.

The analysis of the concordance between the risks allocated to biopsy and final pathology by the algorithm was measured by Kappa coefficients accompanied by their 95% confidence interval.

For time to event outcomes, patients were censored from the day of surgery. For patients with AS, patients were censored from the day of diagnosis on abdominal cross-sectional imaging. Association studies between RMB and the risk related to survival (overall survival, without recurrence and without progression) were analyzed by Cox models. The hazard ratio and its 95% confidence interval obtained from the model was reported in the tables as effect size, the group without biopsy was defined as reference. Assumptions of proportionality of risks and log-linearity were verified using Schoenfeld and Martingale residual analysis. Stratified analyzes were performed according to the patient's operated or monitored status. A multivariate model using a stepwise variable selection was used. All statistical tests were carried out with a two-sided type 1 risk of 5%. All statistical analyses were carried out using SAS 9.4 software.

Results

Participants and outcome data

This study included a total of 5175 patients from the UroCCR database following our inclusion criteria. After applying the exclusion criteria, 4452 were analyzed. All patients' characteristics are available in table 1. About 67% were men, with a median age of 62 years old, and a majority had an ECOG 0 status (84%). Only 7.4% had renal chronic failure and 12.7% an anticoagulant treatment but 44.2% had high blood pressure. RMB was available for 945 patients. Among all patients, 91.6% underwent surgery. Populations with and without RMB were comparable, expect for age at diagnosis ($p=0.003$), distance to urinary tract ($p = 0.0018$), RENAL Score ($p<0.0001$) and PADUA Score ($p < 0.0001$) (Table 2).

Table 2. Population characteristics				
N (%)	Total	Cohort without RMB	RMB cohort	P value
Included patients	4452	3654	945	
Median age at diagnosis (y) (IQR)	62 (53 ;70)	62 (52 ;70)	64 (54 ;71)	0.0266
Sex				0.3779
- Men	2962 (66.9)	2330 (66.6)	632 (68.1)	
- Women	1466 (33.1)	1170 (33.4)	296 (31.9)	
ECOG				0.2834*
- 0	3703 (83.8)	2912 (83.3)	791 (85.4)	
- 1	583 (13.2)	475 (13.6)	108 (11.7)	
- 2	113 (2.6)	90 (2.6)	23 (2.5)	
- 3	22 (1.0)	18 (0.5)	4 (0.4)	
Renal chronic failure	329 (7.4)	256 (7.3)	73 (7.9)	0.5647
High blood pressure	1955 (44.2)	1545 (44.2)	410 (44.2)	0.9694
Anticoagulant or antiplatelet treatment	562 (12.7)	438 (12.5)	124 (13.4)	0.4855
Median tumor size (cm) (IQR)	2.7 (2.0 ; 3.35)	2.6 (2.0 ;3.5)	2.8 (2.0 ;3.4)	0.8590
Distance to urinary tract				0.0018
- ≥ 7 mm	1742 (43.5)	1410 (45.0)	332 (38.3)	
- 4 à 7 mm	813 (20.3)	621 (19.8)	192 (22.1)	
- ≤ 4 mm	1446 (36.1)	1102 (35.2)	344 (39.6)	
Renal Score				< 0.0001
- Low complexity	1963 (50.1)	1602 (53.4)	361 (42.2)	
- Moderate complexity	1696 (43.3)	1300 (42.5)	396 (46.3)	
- High complexity	256 (6.5)	157 (5.1)	99 (11.6)	
Padua Score				< 0.0001
- Low complexity	1770 (46.2)	1436 (48.0)	334 (39.8)	
- Moderate complexity	1288 (33.6)	1003 (33.5)	285 (33.9)	
- High complexity	775 (20.2)	554 (18.5)	221 (26.3)	
SRM management				< 0.0001
- Surgery	4061 (91.6)	3285 (94.0)	165 (17.5)	
- Active surveillance	373 (8.4)	208 (6.0)	776 (82.5)	

Table 1. Population characteristics: *ECOG 0 vs 1 vs 2-3

In patients who underwent AS, baseline characteristics were comparable except for sex ($p=0.03$), and median tumoral size ($p = 0.0071$) (Table 3). RENAL and PADUA scores and tumor distance to urinary tract were comparable. A total of 21 (9.6%) patients under AS had recurrences, 7 (5.5%) and 14 (15.2%) in the non-biopsied and biopsied groups respectively ($p = 0.0161$).

In patients who underwent surgery, baseline characteristics were similar between population with and without RMB except for tumor distance to urinary tract ($p < 0.0001$), RENAL Score and PADUA Score complexity ($p < 0.0001$), but also necrosis and risk allocated to surgery ($p<0.0001$) (Table 4). A total of 214 (5.9%) patients had recurrences during postoperative follow-up, 150 (5.1%) and 64 (9.2%) in the non-biopsied and biopsied groups respectively ($p = 0.0002$).

Table 3. Characteristics of AS population				
	Total	Cohort without RMB	RMB cohort	P value
Included patients	375	209	166	
Median age at diagnosis (years) (IQR)	70 (59 ; 78)	70 (57 ; 79)	70 (61.5 ; 76)	0.7585
Sex				0.0282
- Men	243 (65.7)	126 (60.9)	117 (71.8)	
- Women	127 (34.2)	81 (39.1)	46 (28.2)	
ECOG				0.6435*
- 0	304 (83.5)	167 (82.3)	137 (85.1)	
- 1	45 (12.4)	28 (13.8)	17 (10.6)	
- 2	10 (2.8)	5 (2.5)	5 (3.1)	
- 3	5 (1.4)	3 (1.5)	2 (1.2)	
Renal chronic failure	37 (10.2)	21 (10.3)	16 (9.9)	0.8985
High blood pressure	174 (47.8)	97 (47.8)	77 (47.8)	0.9935
Anticoagulant or antiplatelet treatment	71 (19.5)	42 (20.7)	29 (18.0)	0.5220
Median tumor size (cm) (IQR)	2.0 (2.8 ; 3.4)	2.0 (1.5 ; 3.0)	2.5 (2.0 ; 3.0)	0.0071
Distance to urinary tract				0.9549
- ≥ 7mm	189 (55.9)	108 (56.5)	81 (55.1)	
- 4 à 7 mm	71 (21.0)	40 (20.9)	31 (21.1)	
- ≤ 4 mm	78 (23.1)	43 (22.51)	35 (23.8)	
Renal Score				0.7313
- Low complexity	190 (57.6)	110 (59.5)	80 (55.2)	
- Moderate complexity	119 (36.1)	64 (34.6)	55 (37.9)	
- High complexity	21 (6.4)	11 (6.0)	10 (6.9)	
Padua Score				0.2517
- Low complexity	173 (54.4)	102 (57.6)	71 (50.4)	
- Moderate complexity	89 (28.0)	43 (24.3)	46 (32.6)	
- High complexity	56 (17.6)	32 (18.1)	24 (17.0)	
Biopsy histology				NC
- RCC		NA	69 (41.6)	
- Chromophobe RCC		NA	15 (9.0)	
- Papillary type 1		NA	20 (12.0)	
- Papillary type 2		NA	0 (0.0)	
- Benign (angiomyolipomas, oncocytomas)		NA	54 (32.5)	
- Others		NA	13 (7.8)	
Furhman/ISUP of biopsy				
- 1			20 (12.0)	
- 2			60 (36.1)	
- 3			7 (4.2)	
- 4			0 (0.0)	
Risk attributed to biopsy				
- Benign			51 (31.1)	
- Favorable			38 (23.2)	
- Intermediate <2cm			10 (6.1)	
- Intermédiaire > 2cm			56 (34.2)	
- Unfavorable			9 (5.5)	
Local recurrence	21 (9.6)	7 (5.5)	14 (15.2)	0.0161
Progression	8 (3.7)	4 (3.2)	4 (4.4)	NC
Death	36 (16.4)	21 (16.5)	15 (16.3)	0.9637
- Specific	7 (3.2)	3 (2.4)	4 (4.7)	0.6517

Table 2. Characteristics of AS population *ECOG 0 vs 1 vs 2-3

Table 4. Characteristics of surgery population				
	Total	Cohort without RMB	RMB cohort	P value
Included patients	4062	3286	777	
Median age at diagnosis (years) (IQR)	62 (51 ; 69)	62 (52 ; 69)	62.5 (53 ; 70)	0.7307
Sex				0.8596
- Men	2708 (67.0)	2195 (66.9)	513 (67.2)	
- Women	1336 (33.0)	1086 (33.1)	250 (32.8)	
ECOG				0.4088*
- 0	3390 (83.9)	2738 (83.5)	652 (85.5)	
- 1	534 (13.2)	443 (13.5)	91 (11.9)	
- 2	102 (2.5)	84 (2.6)	18 (2.4)	
- 3	17 (0.4)	15 (0.5)	2 (0.2)	
Renal chronic failure	291 (7.2)	234 (7.1)	57 (7.5)	0.7461
High blood pressure	1775 (43.9)	1443 (44.0)	332 (43.5)	0.8093
Anticoagulant or antiplatelet treatment	489 (12.1)	395 (12.0)	94 (12.3)	0.8325
Median tumor size (cm) (IQR)	2.8 (2 ; 3.5)	3.0 (2.0 ; 3.5)	3.0 (2.1 ; 3.5)	0.3854
Distance to urinary tract				< 0.0001
- ≥ 7mm	1546 (42.4)	1297 (44.3)	249 (34.7)	
- 4 à 7 mm	737 (21.2)	576 (19.7)	161 (22.4)	
- ≤ 4 mm	1364 (37.4)	1056 (36.1)	308 (42.9)	
Renal Score				< 0.0001
- Low complexity	1763 (49.4)	1483 (51.8)	280 (39.6)	
- Moderate complexity	1572 (44.1)	1232 (43.1)	340 (48.0)	
- High complexity	234 (6.6)	146 (5.1)	88 (12.4)	
Padua Score				< 0.0001
- Low complexity	1588 (45.4)	1327 (47.3)	261 (37.5)	
- Moderate complexity	1196 (34.2)	957 (34.1)	239 (34.3)	
- High complexity	717 (20.5)	521 (18.6)	196 (28.2)	
Biopsy histology				
- RCC		NA	461 (59.3)	
- Chromophobe RCC		NA	83 (10.7)	
- Papillary type 1		NA	110 (14.2)	
- Papillary type 2		NA	17 (2.2)	
- Benign (angiomyolipomas, oncocytomas)		NA	44 (5.7)	
- Others		NA	60 (7.7)	
Furhman/ISUP of biopsy				
- 1		NA	101 (13.0)	
- 2		NA	261 (33.6)	
- 3		NA	38 (4.9)	
- 4		NA	2 (0.3)	
Risk attributed to biopsy				
- Benign		NA	55 (7.3)	
- Favorable		NA	228 (30.2)	
- Intermediate <2cm		NA	62 (8.2)	
- Intermédiaire > 2cm		NA	343 (45.4)	
- Unfavorable		NA	68 (9.0)	
Final pathology				< 0.0001
- CCR	2278 (56.1)	1845 (56.1)	433 (55.8)	
- Chromophobe	293 (7.2)	201 (6.1)	92 (11.8)	
- Papillaire type 1	425 (10.5)	322 (9.8)	103 (13.3)	
- Papillaire type 2	105 (2.6)	82 (2.5)	23 (3.0)	
- Bénin (angiomyolipome, oncocytome)	512 (12.6)	469 (14.3)	43 (5.5)	
- Autre	456 (11.2)	360 (11.0)	96 (12.4)	

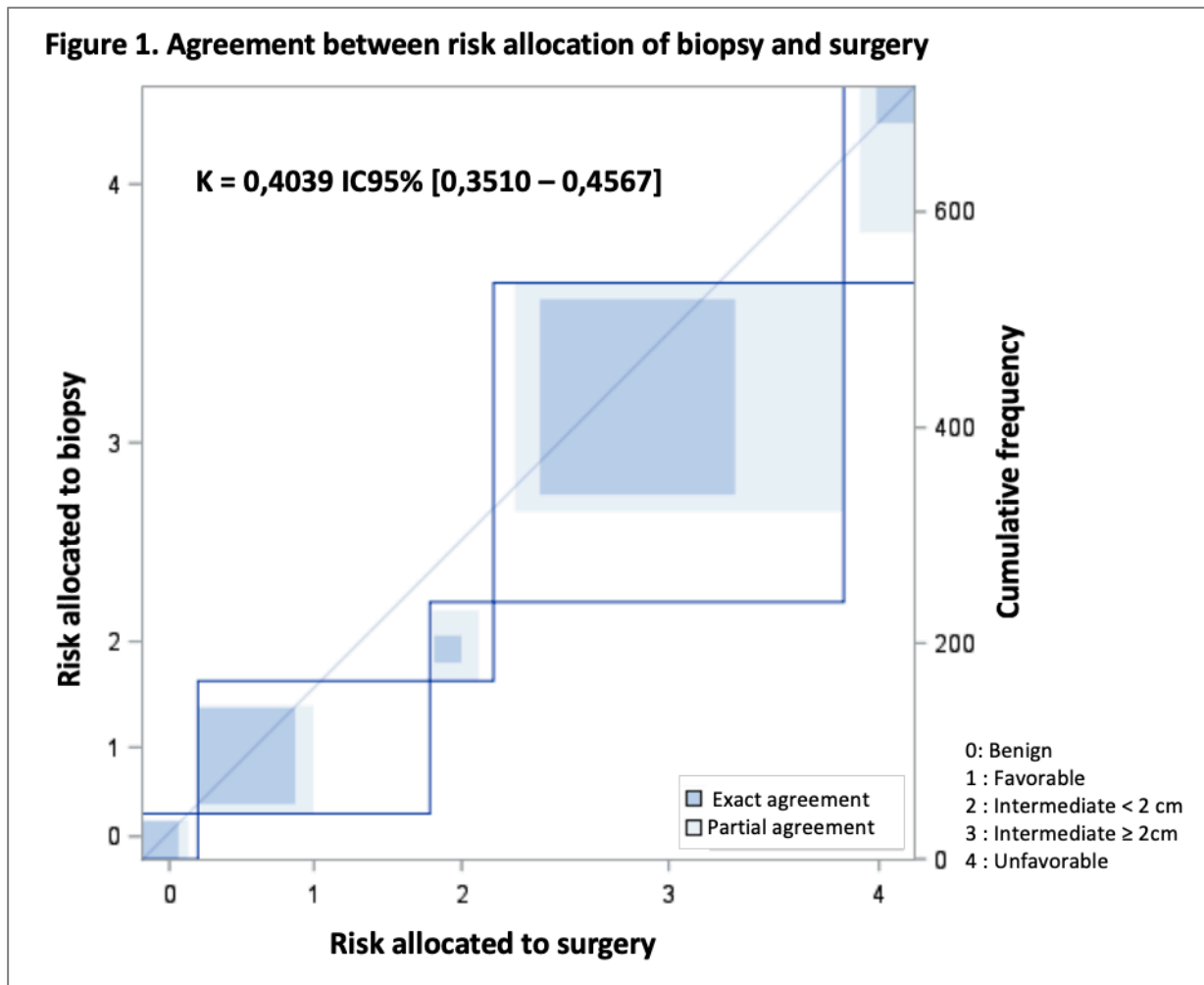
Furhman/ISUP grade of final pathology				0.4234
- 1	245 (6.0)	197 (6.0)	48 (6.2)	
- 2	1834 (45.2)	1486 (45.2)	348 (44.8)	
- 3	814 (20.0)	640 (19.5)	174 (22.4)	
- 4	79 (2.0)	66 (2.0)	13 (1.7)	
Risk attributed to surgery				< 0.0001
- Benign	510 (13.2)	468 (14.9)	42 (5.7)	
- Favorable	485 (12.5)	359 (11.5)	126 (17.1)	
- Intermediate <2cm	404 (10.4)	329 (10.5)	75 (10.2)	
- Intermédiaire > 2cm	1553 (40.1)	1250 (39.9)	303 (41.2)	
- Unfavorable	917 (23.7)	728 (23.2)	189 (25.7)	
Tumoral necrosis	372 (9.6)	278 (8.9)	94 (12.8)	0.0041
pT status				0.0001**
- pT1a	2855 (86.1)	2299 (87.2)	556 (81.9)	
- pT1b	211 (6.4)	172 (6.5)	39 (5.7)	
- pT2a	9 (0.3)	7 (0.3)	2 (0.3)	
- pT2b	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	
- pT3a	232 (7.0)	151 (5.7)	81 (11.9)	
- pT3b	3 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.2)	
- pTx	6 (0.2)	6 (0.2)	0 (0.0)	
Margins				NC
- R0	2981 (92.5)	2368 (92.3)	613 (93.2)	
- R1	225 (7.0)	183 (7.1)	42 (6.4)	
- R2	18 (1.0)	15 (0.6)	3 (0.5)	
Local recurrence	214 (5.9)	150 (5.1)	64 (9.2)	0.0002
Progression	129 (3.5)	98 (3.3)	31 (4.4)	0.1564
Death	200 (5.5)	151 (5.1)	49 (7.0)	0.0502
- Specific	53 (1.45)	41 (1.4)	12 (1.7)	0.1239

Table 1 : Characteristics of surgery population: *ECOG 0 vs 1 vs 2-3. ** T1 vs T2-T3

Concordance

To study concordance only patients who underwent RMB and surgery were considered (n=717). In this subpopulation, RMB had an accuracy of 96.7% to predict the presence of cancer, a sensibility of 98%, a specificity 81%, a positive predictive value of 99%, and a negative predictive value of 68%. Out of 42 patients with benign histology on RMB, 7 (16.7%) had malignant disease on final pathology. Out of 675 patients with malignant disease on RMB, 18 (2.7%) had benign histology on final pathology. Concordance between the allocated risk group with RMB and with surgery is reported in table 5. A moderate agreement was observed with a calculated weighted concordance coefficient $K=0,4039$ [IC95% 0,3510 – 0,4567] between risk stratification of the RMB and the surgery by the algorithm (figure 1).

Surgery category	Biopsy category					
Frequency % % in line % col	Benign	Favorable	Intermediate < 2cm	Intermediate 2-4 cm	Unfavorable	Total
Benign	35	9	0	7	2	53
	4.88	1.26	0.0	0.98	0.28	7.39
	66.04	16.98	0.0	13.21	3.77	
	83.33	7.32	0.0	2.36	1.09	
Favorable	1	89	17	77	31	215
	0.14	12.41	2.37	10.74	4.32	29.99
	0.47	41.40	7.91	35.81	14.42	
	2.38	72.36	23.29	26.01	16.94	
Intermediate < 2cm	2	2	25	16	14	59
	0.28	0.28	3.49	2.23	1.95	8.23
	3.39	3.39	42.37	27.12	23.73	
	4.76	1.63	34.25	5.41	7.65	
Intermediate 2-4 cm	2	18	23	181	101	325
	0.28	2.51	3.21	25.24	14.09	45.33
	0.62	5.54	7.08	55.69	31.08	
	4.76	14.63	31.51	61.15	55.19	
Unfavorable	2	5	8	15	35	65
	0.28	0.70	1.12	2.09	4.88	9.07
	3.08	7.69	12.31	23.08	53.85	
	4.76	4.07	10.96	5.07	19.13	
Total	42	123	73	296	183	717
	5.86	17.15	10.18	41.28	25.52	100.00



The concordance between the allocated management suggested by the algorithm and the real therapeutic decision is detailed in table 6. There was a bad agreement between allocated management by the algorithm and realized treatment (active surveillance or surgery), with a $K = 0,0060$ [IC95% -0.0475 – 0,0595]. Active surveillance was allocated to 338 (41.5%) patients according the algorithm, and only 113 (13.9%) were offered AS for their SRM management.

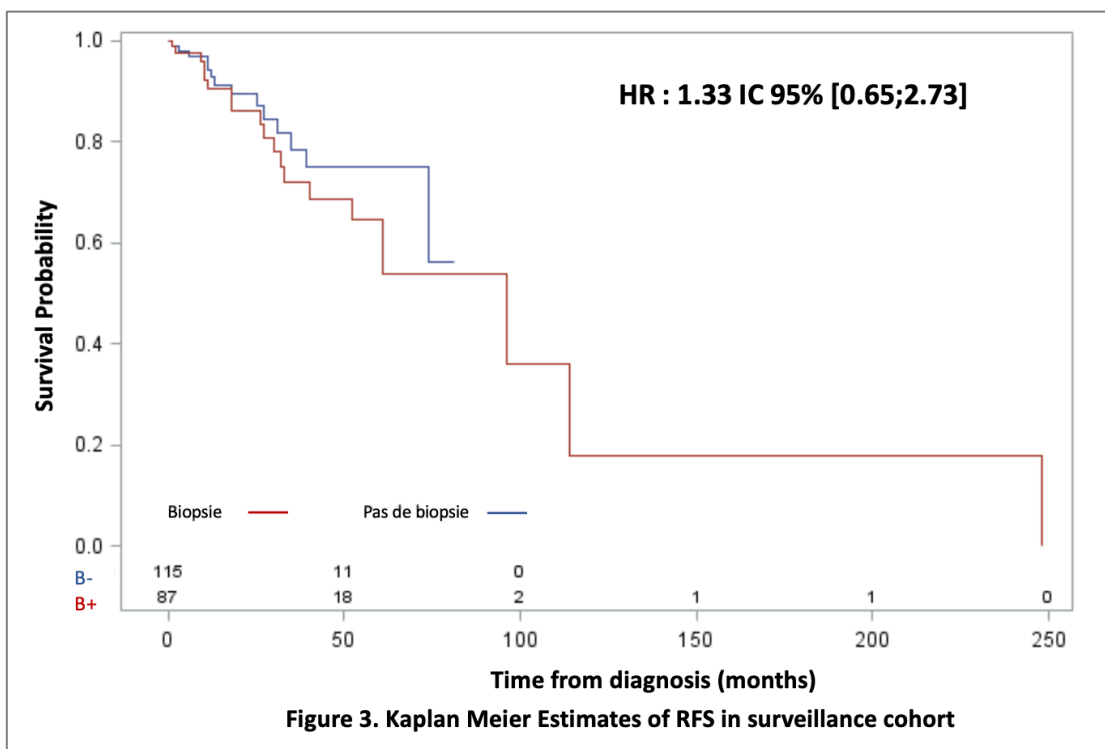
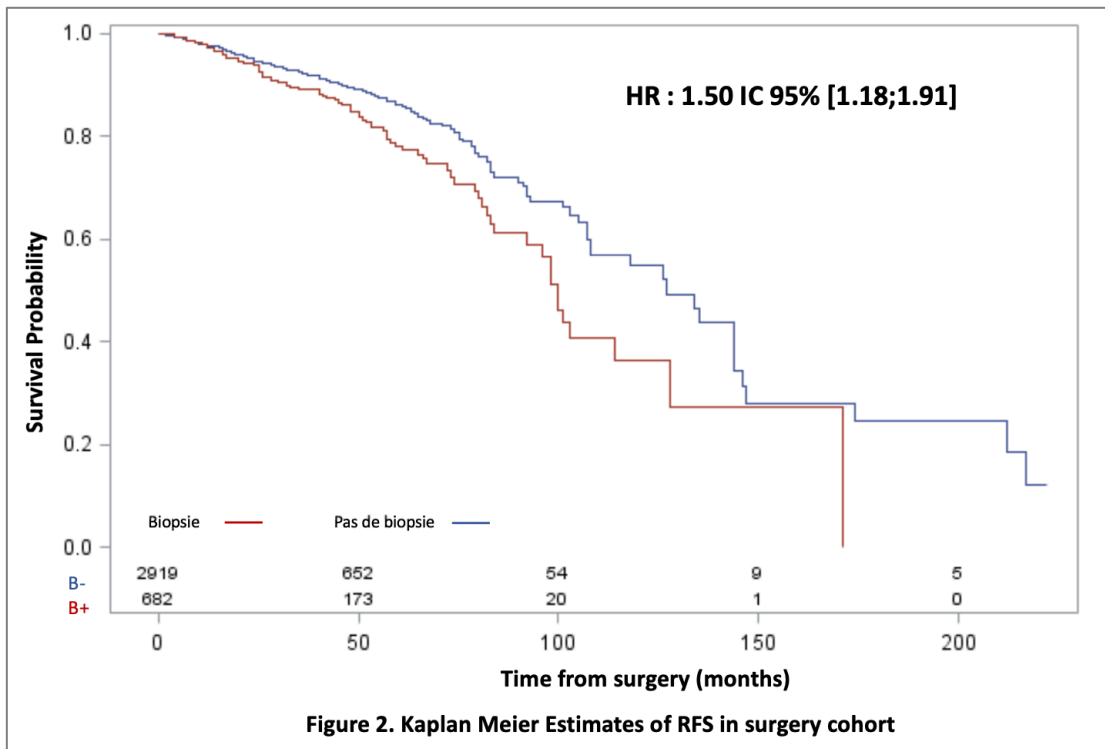
Table 6. Agreement between allocated management and realized treatment			
Treatment allocated by algorithm	Realized treatment		
Frequency % % line % col	Surveillance	Surgery	Total
Surveillance	48 5.90 14.20 42.48	290 35.63 85.80 41.37	338 41.5
Surgery	65 7.99 13.66 57.52	411 50.49 86.34 58.63	476 58.48
Total	113 13.88	701 86.12	814 100.00

Oncological outcomes

The median follow-up of our study was 23.0 months [95%CI 22.0;24.0]. During follow up, 236 (6.1%) patients had recurrence, 137 (3.5%) had progression, and 236 (6.1%) died of any cause.

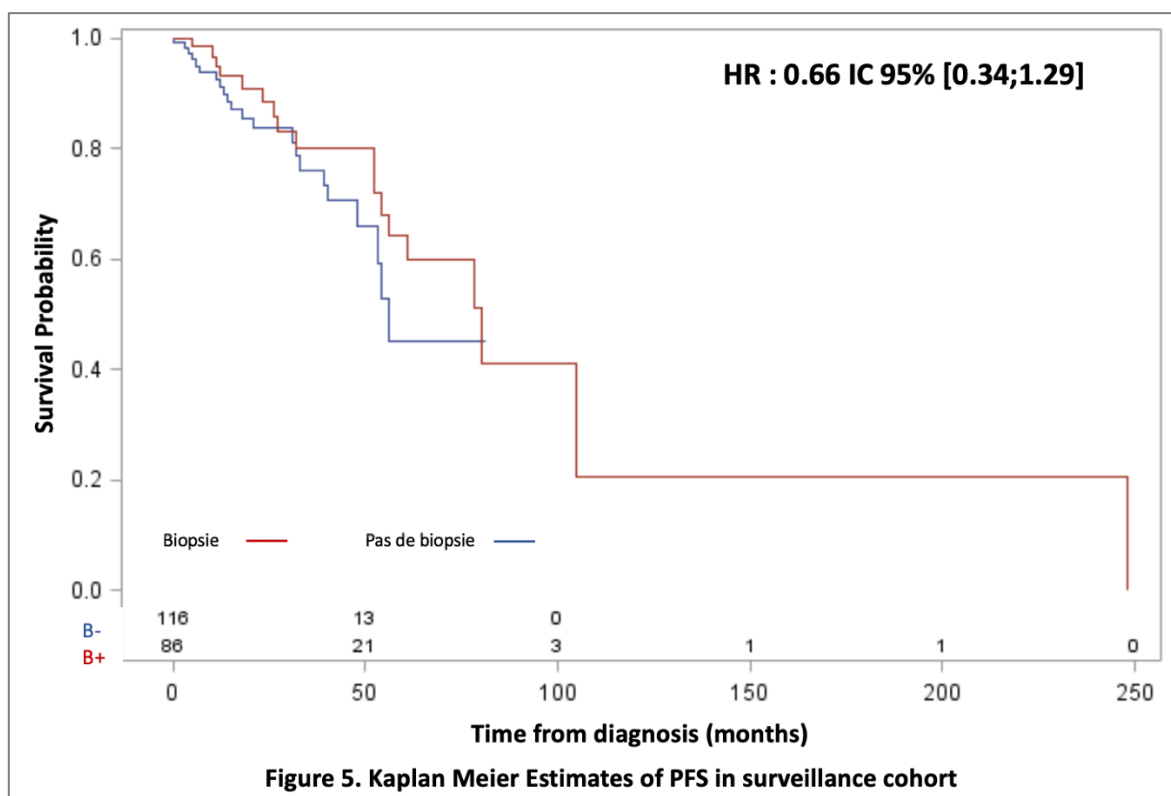
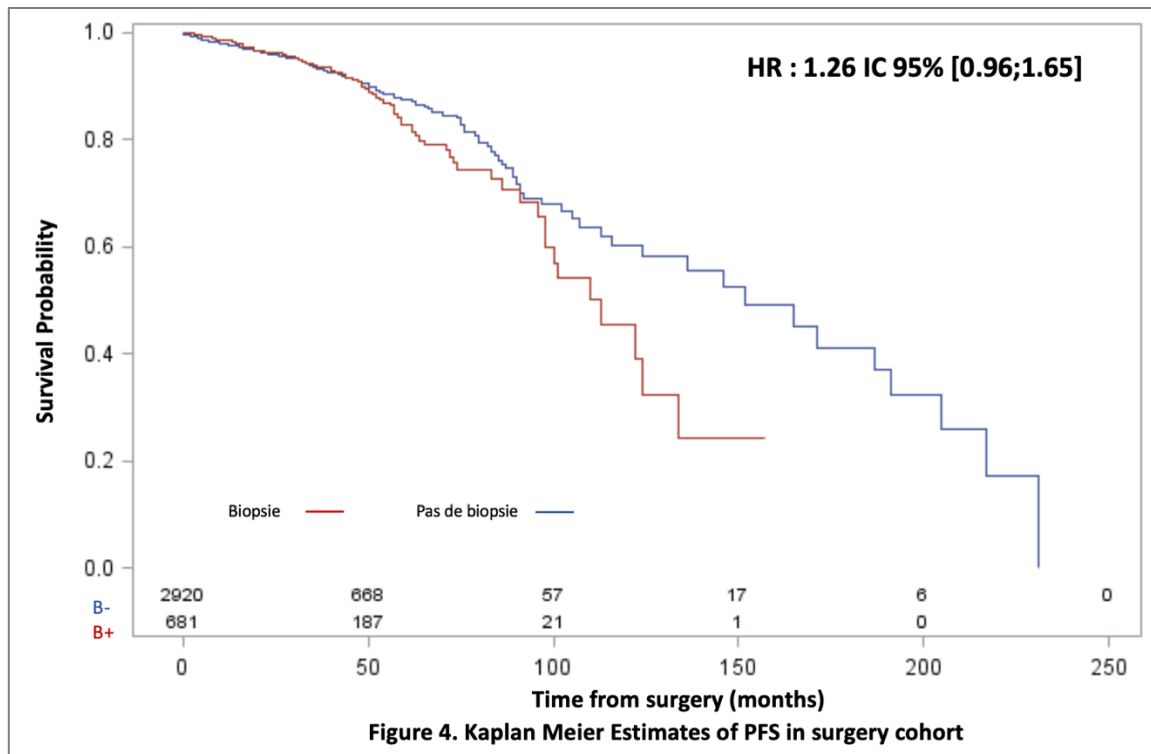
Recurrence Free Survival (RFS)

In the surgery group, median time to recurrence was 100 months [95%CI 67;171]. RFS was lower in the biopsy group, with a HR = 1.5 [95%CI 1.177-1.912], $p < 0.001$ (figure 2). In the Surveillance group, median time to recurrence was 96 months [95%CI 52;248], and RFS was comparable in the biopsy and no biopsy groups, with HR = 1.33 [95%CI 0.652;2.726] (figure 3).



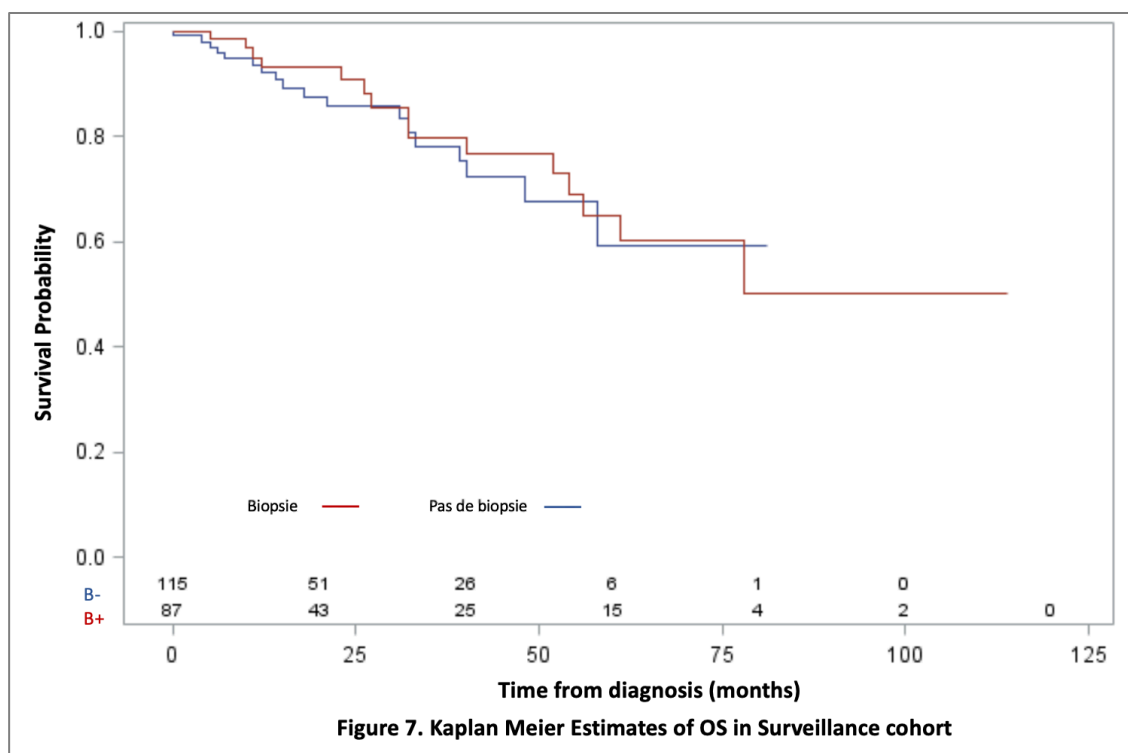
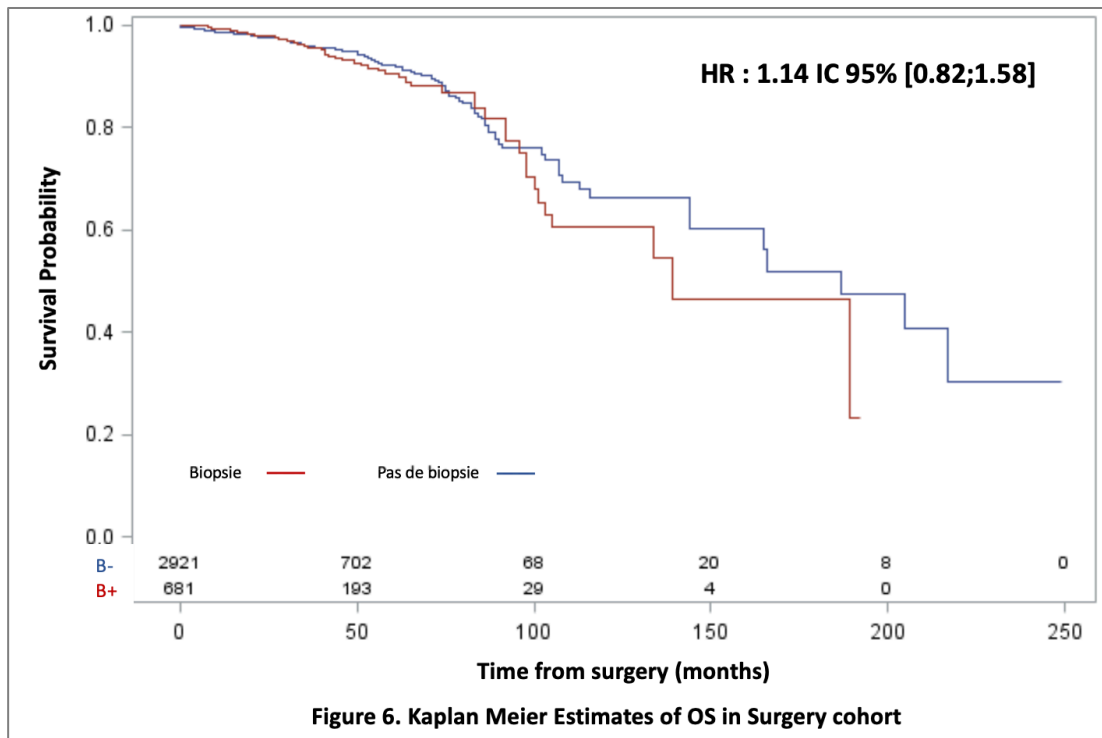
Progression Free Survival (PFS)

Median time to progression was 134 months [95%CI 113;165]. There was no significant difference between the two subpopulations for PFS, with $HR_{\text{surgery}} = 1.257$ [95%CI 0.958 ;1.649], and $HR_{\text{AS}} = 0.660$ [95%CI 0.337 ;1.291] (figure 4 and 5).



Overall Survival (OS)

Median OS time was 166 months [95%CI 144;217]. There was no difference between OS among subgroups, with $HR_{\text{surgery}} = 1.137$ [95%CI 0.817;1.581] and $HR_{\text{AS}} = 0.831$ [95%CI 0.412;1.675] (figure 6 and 7).



A multivariate COX regression analysis was realized to study variable influencing recurrence. In this multivariate analysis, biopsy did not impact recurrence (HR=1.19, [95%CI 0.91-1.56], $p=0.20$), independently from surgical margins, tumoral necrosis, pT stage and age at diagnosis (table 6).

Table 6. Multivariate Cox Regression Analysis in the surgery cohort for RFS			
	HR_{multivariate}	95%CI	p value
Age at diagnosis	1.037	[1.025;1.048]	< 0.001
Tumoral stage			0.0421
- pT1	REF		
- pT2 or pT3	1.40	[1.012;1.934]	
Surgical margins			0.008
- Negative	REF		
- Positive	1.672	[1.142;2.447]	
Tumoral necrosis			0.0006
- Absence	REF		
- Presence	1.66	[1.243;2.216]	
Biopsy			0.1991
- No	REF		
- Yes	1.19	[0.91;1.56]	

Discussion

In this study, we reported that a RMB-based algorithm for SRM management is associated with a moderate agreement with final pathology. AS was underused in clinical practice compared to the treatment offered by the RMB-based algorithm. Moreover, the use of RMB did not impact oncological outcomes for patients managed with active surveillance or surgery independently from patients and tumor characteristics.

Overall median diagnostic rate of malignancy by the RMB is up to 92% according to Marconi et al meta-analysis, any tumor size combined (97% in our study). Agreement between histological subtype and tumor grade on RMB and final pathology after surgery was better than ours, with $k = 0,683$ compared to 0.4039 in our study ^[12]. In the Halverson algorithm, the risk stratification is based on combined criteria of histological subtypes and Furhman grade, hence a higher risk of misclassifications. SRM demonstrated an important nuclear grade heterogeneity leading to an inability to reliably detect histological high grade (up to 31% of discordance and 40.6% assigned to a histological grade less to the overall tumor) ^[15,16]. Neuzillet and al reported a tumor grade accuracy of 70% ^[17]. This could be responsible for discordance between risk allocation of biopsy and surgery in our study, compromising concordance results. Under sampling of aggressive tumors may be responsible for a non-invasive approach leading to worse oncological outcomes. We did not assess if repeated biopsy during follow-up may overcome this issue.

RMB has a limited morbidity (estimated complication rate lower than 10%, with majority of minor events ^[11,12]). To our knowledge, we are the first to report the impact of RMB on oncological outcomes. We found that RFS was worse for patients undergoing surgery and RMB in univariate analysis. However, when accounting for potential bias, RMB was not associated with worse RFS. It is unlikely, that RMB will impact negatively oncological outcomes.

Active surveillance is gaining clinical interest as a safe alternative to surgery. Indeed, mortality by renal cell carcinoma does not decrease despite early nephron-sparing surgeries [18]. AS is based on cross sectional imaging, and particularly SRM growth rate. Most of them show indolent behavior, with low progression rate and low metastatic potential. Higher growth rate seems to be the actual most reliable criteria to trigger treatment, as it is associated with more adverse pathological criteria. Systemic progression remain rare (2%) in the Smaldone et al. systematic review, including 880 patients and 936 SRM with significative difference of growth rate between patients who had progression, and those who did not [19,20].

However, the usefulness during AS of tumor growth rate has been recently challenged. In a multicenter Phase II prospective study by Jewett et al, including 209 patients under AS, using systematic RMB and repeated cross sectional imaging, the presence of RCC on RMB was not associated with higher tumor growth rate [21].

Moreover, Uzosike et al also reported in a DISSRM-based study showed that SRM growth rate during AS is highly variable [16]. These two studies also showed that almost no metastatic or death occurred for patients under AS during follow-up. Taking into account the moderate agreement found in our study between RMB and final pathology for histological subtype, the Halverson algorithm likely represents an interesting method to risk stratify SRM patients even with a suboptimal concordance. Moreover, using this algorithm is likely to change practice since we reported that only 14% of patients underwent AS when the algorithm suggested offering AS to 42% (numbers from patients who underwent both RMB and surgery). AS outcomes were acceptable in our cohort since only 10% had recurrences, 4% progressed, 3% died of the disease.

Genomics has the ability to predict SRM natural history. Mutation burden is proportional to tumor size, but for SRMs, considered as genetically uniform [22], 3 molecular characterizations were identified as associated to higher risk-RCCs. In a recent retrospective

study of Kapur and al., *BAP1* loss was independently associated with higher risk of metastasis [23]. Another study based on a pooled-analysis reported that *KDM5C*, *SETD2* and also *BAP1* were significantly associated with higher recurrence and inferior survival [24]. Combining, genomic profiling with RMB-based risk stratification has the potential to enhance patient selection for AS to improve SRM management and avoid unnecessary invasive treatments.

Beside the inherent bias of a retrospective study, our report has several limitations that need to be outlined. There was significant missing data, especially for follow-up (13.7% of missing data in the global population including 39.7% missing in the AS population, 11.3% in the surgery population). For time-to-event outcome, only patients with follow-up data available were taken into account. Concordance between RMB results and final pathology had to be analyzed in a small subset of our population and we acknowledge that RMB is not offered to consecutive SRM patients that might cause a selection bias. Moreover, there was no central review of RMB histology or final pathology.

Discussion

Dans cette étude, nous avons évalué que l'algorithme basé sur la RMB pour la prise en charge des SRM est associé à une concordance modérée avec l'histologie finale. La surveillance active est sous-utilisée dans la pratique clinique par rapport au traitement proposé par l'algorithme basé sur la biopsie. De plus, l'utilisation de la RMB n'a pas d'impact sur les résultats oncologiques des patients pris en charge par surveillance active ou chirurgicalement, indépendamment des caractéristiques des patients et de la tumeur.

Le taux médian global de diagnostic de malignité par la RMB peut atteindre 92 % selon la méta-analyse de Marconi et al, toutes tailles de tumeurs confondues (97 % dans notre étude). La concordance entre le sous-type histologique et le grade de Furhman sur la RMB et l'histologie finale après chirurgie était meilleur que le nôtre, avec $k = 0,683$ contre $0,4039$ dans notre étude ^[12]. Dans l'algorithme d'Halverson, la stratification du risque repose sur des critères combinés de sous-types histologiques et de grade tumoral, d'où un risque plus élevé d'erreurs de classification. Les petites tumeurs du rein ont démontré une importante hétérogénéité de grade nucléaire conduisant à une incapacité à détecter de manière fiable un grade histologique élevé (jusqu'à 31 % de discordance et 40,6 % attribués à un grade histologique inférieur à celui de la tumeur globale) ^[15,16]. Neuzillet et al. ont rapporté une précision du grade tumoral de 70 % pour la RMB ^[17]. Cela pourrait être responsable d'une discordance entre l'attribution du risque de la biopsie et de la chirurgie dans notre étude, compromettant ainsi les résultats de concordance. Un sous-échantillonnage des tumeurs agressives peut être responsable d'une approche non invasive compromettant les résultats oncologiques. Nous n'avons pas évalué si des biopsies répétées pendant le suivi pouvaient résoudre ce problème.

La RMB a une morbidité limitée (taux de complications estimé inférieur à 10 %, avec une majorité d'événements mineurs ^[11,12]). À notre connaissance, nous sommes les premiers à rapporter l'impact de la RMB sur les résultats oncologiques. Nous avons constaté que la RFS était moins bonne pour les patients subissant une intervention chirurgicale après une RMB en analyse univariée. Cependant, en tenant compte des biais potentiels, la RMB n'était pas associée à une moins bonne RFS. Il est peu probable que la RMB ait un impact négatif sur les résultats oncologiques.

La surveillance active gagne en intérêt clinique en tant qu'alternative à la chirurgie. En effet, la mortalité par carcinome rénal ne diminue pas malgré des interventions chirurgicales précoces, même partielles ^[18]. La surveillance active (AS) est basée sur l'imagerie abdominale, et en particulier sur le taux de croissance de la tumeur. La majeure partie des SRM présente un comportement indolent, avec un faible taux de progression et un faible potentiel métastatique. Un taux de croissance plus élevé semble être le critère le plus fiable pour envisager un traitement, car il est associé à des critères histologiques plus défavorables. Les progressions systémiques restent rares (2 %) dans l'étude de Smaldone et al., revue systématique de la littérature incluant 880 patients et 936 SRM avec une différence significative de taux de croissance entre les patients ayant présenté une progression et ceux qui n'en ont pas présenté ^[19,20].

Cependant, l'utilité du taux de croissance tumorale au cours de la SA a été récemment discuté. Dans une étude prospective multicentrique de phase II menée par Jewett et al, incluant 209 patients sous SA, utilisant la biopsie systématique et l'imagerie abdominale répétée, la présence de RCC sur la biopsie n'était pas associée à un taux de croissance tumorale plus élevé ^[21].

De plus, Uzosike et al ont également rapporté dans une étude basée sur le DISSRM que le taux de croissance des SRMs au cours de la SA était très variable ^[16]. Ces deux

études ont également montré qu'il n'y avait pas d'évolution métastatique ni de décès chez les patients sous AS au cours du suivi. Compte tenu de la concordance modérée rapportée dans notre étude entre la RMB et l'histologie finale pour le sous-type histologique, l'algorithme de Halverson représente probablement une méthode intéressante pour stratifier le risque des patients atteints de SRM, même avec une concordance sous-optimale. De plus, l'utilisation de cet algorithme est susceptible de modifier les pratiques puisque nous avons rapporté que seulement 14 % des patients avaient bénéficié d'une AS alors que l'algorithme suggérait de proposer une surveillance pour 42 % des patients (patients ayant subi à la fois une RMB et une intervention chirurgicale). Les résultats de la AS étaient acceptables dans notre cohorte puisque seulement 10 % ont eu des récurrences, 4 % ont progressé et 3 % sont décédés de la maladie.

La génomique a la capacité de prédire l'histoire naturelle des SRM. La charge mutationnelle est proportionnelle à la taille tumorale, mais pour les SRM, considérées comme génétiquement uniformes [22], 3 caractérisations moléculaires ont été identifiées comme associées à des CCR à risque plus élevé. Dans une étude rétrospective récente de Kapur et al., la perte d'expression *BAP1* était indépendamment associée à un risque plus élevé de métastases [23]. Une autre étude basée sur une analyse groupée a rapporté que *KDM5C*, *SETD2* et également la perte de *BAP1* étaient associés de manière significative à une récurrence plus élevée et à une survie inférieure [24]. La combinaison du profilage génomique avec la stratification du risque basée sur la RMB a le potentiel d'améliorer la sélection des patients atteints de SA afin d'améliorer la gestion des tumeurs rénales et d'éviter les traitements invasifs inutiles.

Outre le biais inhérent à une étude rétrospective, notre étude présente plusieurs limites qui doivent être soulignées. Les données manquantes étaient importantes, notamment pour le suivi (13,7% de données manquantes dans la population totale dont 39,7% manquantes dans la population AS, 11,3% dans la population opérée). Pour le délai

avant évènement oncologique, seuls les patients pour lesquels des données de suivi étaient disponibles étaient pris en compte pour analyse. La concordance entre les résultats de la biopsie et l'histologie finale a dû être analysée dans un sous-ensemble de notre population et nous reconnaissons que la RMB n'était pas proposée aux patients atteints de SRM systématiquement, ce qui pourrait provoquer un biais de sélection. De plus, il n'y avait pas de relecture centralisée de l'histologie de la biopsie ou de l'histologie finale.

Conclusion

Notre étude a remis en question la validation externe d'un algorithme basé sur la RMB pour la prise en charge des SRM, car il est associé à une concordance modérée avec l'histologie finale. L'utilisation d'un tel algorithme est susceptible d'avoir un impact sur la pratique clinique, car davantage de patients sont éligibles à la surveillance active par rapport aux pratiques cliniques actuelles. De plus, la RMB n'a pas d'impact sur les résultats oncologiques des patients pris en charge sous surveillance active ou chirurgicalement, indépendamment des caractéristiques des patients et de la tumeur.

Références

- [1] Scelo G, Larose TL. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *JCO* 2018;36:3574–81. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.1905>.
- [2] Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, Adeyoku A, Cartledge J, Kimuli M, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open* 2020;10:e035938. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035938>.
- [3] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol* 2022:S0302-2838(22)01676-1. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>.
- [4] Bigot P, Barthelemy P, Boissier R, Khene Z-E, Pettenati C, Bernhard J-C, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: management of kidney cancer. *Progrès En Urologie* 2022;32:1195–274. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2022.07.146>.
- [5] Paterson C, Ghaemi J, Alashkham A, Biyani CS, Coles B, Baker L, et al. Diagnostic accuracy of image-guided biopsies in small (<4 cm) renal masses with implications for active surveillance: a systematic review of the evidence. *Br J Radiol* 2018;91:20170761. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170761>.
- [6] Borghesi M, Brunocilla E, Volpe A, Dababneh H, Pultrone CV, Vagnoni V, et al. Active surveillance for clinically localized renal tumors: An updated review of current indications and clinical outcomes. *Int J Urol* 2015;22:432–8. <https://doi.org/10.1111/iju.12734>.
- [7] Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, et al. Five-year Analysis of a Multi-institutional Prospective Clinical Trial of Delayed Intervention and

- Surveillance for Small Renal Masses: The DISSRM Registry. *European Urology* 2015;68:408–15. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.001>.
- [8] Ristau BT, Kutikov A, Uzzo RG, Smaldone MC. Active Surveillance for Small Renal Masses: When Less is More. *European Urology Focus* 2016;2:660–8. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.04.004>.
- [9] Mir MC, Capitanio U, Bertolo R, Ouzaid I, Salagierski M, Kriegmair M, et al. Role of Active Surveillance for Localized Small Renal Masses. *European Urology Oncology* 2018;1:177–87. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.05.001>.
- [10] Vogel C, Ziegelmüller B, Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:e345–55. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.024>.
- [11] Alle N, Tan N, Huss J, Huang J, Pantuck A, Raman SS. Percutaneous image-guided core biopsy of solid renal masses: analysis of safety, efficacy, pathologic interpretation, and clinical significance. *Abdom Radiol* 2018;43:1813–9. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1337-7>.
- [12] Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *European Urology* 2016;69:660–73. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.072>.
- [13] Richard PO, Lavallée LT, Pouliot F, Komisarenko M, Martin L, Lattouf J-B, et al. Is Routine Renal Tumor Biopsy Associated with Lower Rates of Benign Histology following Nephrectomy for Small Renal Masses? *Journal of Urology* 2018;200:731–6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.04.015>.

- [14] Halverson SJ, Kunju LP, Bhalla R, Gadzinski AJ, Alderman M, Miller DC, et al. Accuracy of determining small renal mass management with risk stratified biopsies: confirmation by final pathology. *J Urol* 2013;189:441–6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.032>.
- [15] Ball MW, Bezerra SM, Gorin MA, Cowan M, Pavlovich CP, Pierorazio PM, et al. Grade heterogeneity in small renal masses: potential implications for renal mass biopsy. *J Urol* 2015;193:36–40. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.06.067>.
- [16] Uzosike AC, Patel HD, Alam R, Schwen ZR, Gupta M, Gorin MA, et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. *Journal of Urology* 2018;199:641–8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.09.087>.
- [17] Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Nahon O, Coulange C. Follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous tumor biopsy. *Urology* 2005;66:1181–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.06.001>.
- [18] Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2015;67:519–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.002>.
- [19] Brunocilla E, Borghesi M, Schiavina R, Della Mora L, Dababneh H, La Manna G, et al. Small renal masses initially managed using active surveillance: results from a retrospective study with long-term follow-up. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:178–81. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.11.011>.
- [20] Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DYT, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: A systematic review and pooled analysis. *Cancer* 2012;118:997–1006. <https://doi.org/10.1002/cncr.26369>.

- [21] Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011;60:39–44. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.030>.
- [22] Silagy AW, Sanchez A, Manley BJ, Bensalah K, Bex A, Karam JA, et al. Harnessing the Genomic Landscape of the Small Renal Mass to Guide Clinical Management. *Eur Urol Focus* 2019;5:949–57. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.04.011>.
- [23] Kapur P, Zhong H, Araj E, Christie A, Cai Q, Kim D, et al. Predicting Oncologic Outcomes in Small Renal Tumors. *Eur Urol Oncol* 2022;5:687–94. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.08.003>.
- [24] Manley BJ, Reznik E, Ghanaat M, Kashan M, Becerra MF, Casuscelli J, et al. Characterizing recurrent and lethal small renal masses in clear cell renal cell carcinoma using recurrent somatic mutations. *Urol Oncol* 2019;37:12–7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.012>.

AUTEUR : Nom : DUQUENNE

Prénom : Morgane

Date de soutenance : 19 Septembre 2023

Titre de la thèse : Intérêt de la biopsie tumorale pour les petites masses rénales et validation externe d'un algorithme de traitement guidé par la biopsie : Étude multicentrique à l'aide du réseau national Uroccr.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Urologie

DES + spécialité : Urologie

Mots-clés : biopsie, petites tumeurs du rein, surveillance active, résultats oncologiques.

INTRODUCTION

Le rôle de la biopsie de masse rénale (RMB) systématique pour les patients diagnostiqués d'une petite tumeur du rein (SRM) est encore débattu. Le but de cette étude est d'évaluer la validité externe d'un algorithme de prise en charge des SRM basé sur la biopsie et d'étudier les résultats oncologiques de la RMB.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons conçu une étude de cohorte rétrospective et multicentrique basée sur la base de données UroCCR et inclus tous les patients diagnostiqués avec des tumeurs rénales cT1a ayant bénéficié d'une RMB et/ou d'une intervention chirurgicale entre 2011 et 2021. Un algorithme basé sur les résultats histologiques de la biopsie lorsqu'ils sont disponibles et la taille de la tumeur nous a permis l'attribution rétrospective d'une stratification de risque pour chaque patient. Le critère de jugement principal était basé sur la concordance entre le risque attribué à la RMB et à la chirurgie. Les critères de jugement secondaires étaient la concordance entre les traitements attribués sur la base de l'algorithme et la décision de traitement réelle, ainsi que l'impact de la RMB sur les résultats oncologiques pour les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale ou d'une surveillance active (AS). La concordance a été analysée par un coefficient Kappa pondéré (K) et les résultats oncologiques par le délai d'apparition de l'événement évalué par l'analyse de Kaplan-Meier et Cox.

RESULTATS

4597 patients ont été inclus, dont 2 962 (67 %) de sexe masculin. La RMB était disponible chez 945 (20,6 %) patients, la taille médiane de la tumeur était de 2,7 cm (IQR 2,0-3,35). Une concordance modérée a été observée avec un K pondéré = 0,4039 [IC95% 0,3510 – 0,4567] entre la stratification du risque de la RMB et la chirurgie par l'algorithme. Une mauvaise concordance a été observée entre la prise en charge allouée par l'algorithme et le traitement réalisé, avec K = 0,0060 [IC 95% 0,0475 – 0,0595]. La survie sans récurrence (RFS) médiane était de 100 mois [IC95% 67-171] et de 96 mois [IC95% 52-248] respectivement dans les cohortes chirurgie et surveillance active. La RMB a diminué la RFS uniquement dans le groupe chirurgie (HR = 1,500 [IC95% 1,177-1,912], p = 0,001). Cependant, en analyse multivariée, la RMB n'était pas associée à un risque accru de récurrence, indépendamment des marges chirurgicales, du statut pT, de la présence de nécrose tumorale et de l'âge au diagnostic. La PFS médiane était de 113 mois [IC à 95 % 98-134] et de 80 mois [IC à 95 % 54-248] et la OS médiane était de 166 [IC95% 144-217] et non atteinte (NR) mois [IC à 95 % 58- NR], respectivement dans les cohortes chirurgie et surveillance active.

CONCLUSION

Notre étude multicentrique montre une concordance modérée entre la RMB et l'histologie définitive pour évaluer le grade ou le sous-type histologique de la tumeur. Ces résultats doivent être pris en compte lors de la prise en charge des patients atteints de SRM. De plus, la RMB n'a pas d'impact sur les résultats oncologiques des patients pris en charge par surveillance active ou chirurgie.

Composition du Jury :

Président : Pr. A. VILLERS

Assesseurs : Pr. P. PUECH, Pr. X. LEROY, Dr JC. FANTONI

Directeur de thèse : Dr G. MARCQ