UroCCR
RÉSEAU FRANÇAIS DE RECHERCHE SUR LE CANCER DU REIN

Fiche de soumission de projet au Comité Scientifique et Ethique

TITRE DU PROJET : Optimisation du suivi post-néphrectomie dans le CCR localisé : intégration des risques compétitifs de mortalité.
Acronyme : **SPIN-CCR** (**S**uivi **P**ersonnalisé et **I**ntégré post-**N**éphrectomie dans le **C**arcinome à **C**ellules **R**énales).
UroCCR n°249

PROMOTEUR / RESPONSABLE DE TRAITEMENT :

☑ ACADEMIQUE ❒ INDUSTRIEL

Nom du/des responsable(s)/coordonnateur(s) du projet :

Responsable du projet : Docteur Thomas Prudhomme. Chef de Clinique - Assistant Hospitalier d'Urologie. Département d'Urologie, d'Andrologie et de Transplantation Rénale. CHU Rangueil, Toulouse -TSA 50032 - 31059 Toulouse - France.

Coordonnateur du projet : Docteur Anne Sophie Bajeot. Chef de Clinique - Assistant Hospitalier d'Urologie Département d'Urologie, d'Andrologie et de Transplantation Rénale. CHU Rangueil, Toulouse -TSA 50032 - 31059 Toulouse - France.

Porteur du projet : Jérémy Mercier. Interne d'urologie. Département d'Urologie, d'Andrologie et de Transplantation Rénale. CHU Rangueil, Toulouse -TSA 50032 - 31059 Toulouse - France.

PROJET

❒ PROSPECTIF ☑ RETROSPECTIF

Date de début des inclusions : depuis le début d'UroCCR
Date de fin des inclusions : 31/12/2020

Partenaires (équipes) associés au projet : Non
National :
International :

DESCRIPTION / JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DU PROJET

Contexte :
Le carcinome à cellules rénales (CCR) se classe au 14e rang des cancers solides, et représente environ 2 % de l'ensemble des cancers, avec une incidence maximale observée dans les pays occidentaux (1)(2)(3). En France, l'incidence du cancer du rein est au sixième rang des cancers, avec une estimation de 17 141 nouveaux cas en 2023, soit une augmentation de près de 199 % depuis 1990 (4)**.** Le taux de mortalité demeure relativement stable, avec 5 558 décès enregistrés en 2018 selon l'Inserm.
Les facteurs de risques connus de CCR peuvent classiquement être répartis en trois catégories (5):
* Non modifiable : âge (médiane = 68 ans), sexe masculin, taille, ethnie, polymorphisme génétique et antécédant familiaux
* Modifiable : tabac, obésité
***** Comorbidités : insuffisance rénale chronique et dialyse, diabète, hypertension artérielle
L'augmentation du nombre d'examens d'imagerie réalisés chaque année, qui devrait croître avec les résultats récents de l'étude du Yorkshire (YKST), conduit à un diagnostic plus fréquent du CCR à des stades localisés, pour lesquels la chirurgie constitue le traitement de référence (6)(7)(8).
Après chirurgie pour un CCR localisé, le risque de récidive varie entre 20 – 50% à 5 ans selon le stade de la maladie (9)(10).
Selon les dernières recommandations de l'EAU 2025, plusieurs facteurs pronostiques influencent le risque de récidive post-néphrectomie et peuvent être classés en quatre grandes catégories :
***** Anatomiques : stade TNM, atteinte veineuse ou du tissu périrénal, envahissement ganglionnaire ou métastatique ;
***** Histologiques : grade WHO/ISUP, sous-type histologique, présence de nécrose, d'invasion lymphovasculaire, ou de différenciation sarcomatoïdes ou rhabdoïde (associée à un grade 4)
***** Cliniques : *performance status* (ECOG), présence de symptômes, paramètres biologiques (albumine, CRP, hémoglobine, NLR…)
***** Moléculaires : mutations des gènes BAP1, PBRM1, ou pertes chromosomiques (9p, 14q), bien que leur usage ne soit pas encore recommandé en pratique courante.
Pour estimer le risque de récidive, l'EAU recommande l'utilisation de modèles pronostiques validés : le score de Leibovich pour le carcinome à cellules claires localisé et localement avancé, et le score VENUSS pour les formes papillaires (12).
Au regard de l'hétérogénéité du risque de récidive selon les caractéristiques anatomopathologiques et cliniques du malade, un schéma de surveillance personnalisé serait d'emblée légitime.
La durée idéale du suivi n'est pas consensuelle, elle doit prendre en compte l'âge, les comorbidités, les facteurs pronostiques et l'espérance de vie du patient (11). En l'absence de consensus, les recommandations européennes actuelles pour la surveillance reposent sur des scores pronostiques dont la performance prédictive reste modérée (12). Ces recommandations suggèrent la réalisation régulière de scanners (TDM) pendant 5 à 10 ans selon la classe pronostique du patient.
Au total, l'augmentation du nombre d'actes chirurgicaux pour un CCR dans une population vieillissante et potentiellement polypathologique soulève la question du rapport bénéfice risque de la surveillance standardisée de ces patients sur une décennie. Kutikov et al. ont développé un modèle prédictif basé sur les risques compétitifs de décès chez des patients âgés de 66 ans et plus atteints de CCR, à partir des données du registre SEER-Medicare(13). Cette étude incluait 6 665 patients ayant

bénéficié d'une prise en charge chirurgicale et a mis en évidence que la mortalité spécifique par cancer du rein à 5 ans (7,5 %) était souvent inférieure à celle liée à des causes non oncologiques (20,1 %), en particulier chez les patients avec un score de comorbidité élevé.
A l'instar de ces résultats, il apparaît légitime de considérer la place d'un suivi individualisé, tenant compte à la fois du risque de récidive tumorale et du risque de mortalité par cause compétitive.
À l'ère de la médecine personnalisée, il paraît intéressant d'évaluer avec précision le risque individuel de récidive du CCR après chirurgie ou traitement thermo ablatif, en intégrant le risque instantané de décès non spécifique. En exploitant les données clinico-pathologiques, cela permettrait d'identifier les patients ne bénéficiant plus de l'intérêt d'un suivi post-néphrectomie au cours du temps.
Dans cette optique, l'utilisation d'outil pronostique comme UroPredict 2, outil validé pour estimer le risque de récidive après chirurgie d'un CCR non métastatique, représente une opportunité pour guider la durée et l'intensité du suivi. Ce score, disponible via la plateforme UroCCR, permet une stratification fine du risque de récidive dès la phase post-opératoire.
L'objectif de notre travail est d'évaluer, à partir de données en temps réels issues de la cohorte UroCCR, l'intérêt d'une stratégie de surveillance personnalisée après traitement curatif d'un CCR localisé ou localement avancé, en s'appuyant sur une approche intégrant les facteurs de comorbidité et les caractéristiques tumorales, afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque du suivi dans la pratique clinique.

Objectif Principal :
Déterminer la durée de la surveillance oncologique des patients traités par chirurgie ou traitement thermo-ablatif pour un CCR localisé ou localement avancé.

Objectifs Secondaires :
1. Déterminer le rythme de la surveillance oncologique des patients traités par chirurgie ou traitement thermo-ablatif pour un CCR localisé ou localement avancé
2. Évaluer la survie sans récidive, survie globale et la survie sans métastase

Critères de jugement principal :
Le critère de jugement principal est le moment (déterminé graphiquement) où le risque de décès non spécifique (DNS) devient supérieur au risque de récidive. Cela correspondra à la durée optimale de surveillance.

Critères de jugements secondaires :
1. Distribution non cumulée des récidives
2. Localisation des récidives
3. Score pronostic UroPredict 2
4. Survie sans récidive, survie sans métastase et survie globale

Hypothèse :
En définissant des groupes de risques oncologiques basés sur les facteurs de risques connus de récidive et des groupes de risques de décès non spécifique basés sur les comorbidités et l'âge des patients, la surveillance des CCR peut être personnalisé en durée et en fréquence.

Critères d'inclusion :
Âge ≥ 18 ans,
Cancer à cellules rénales localisé ou localement avancé (pT1-T4, pN0-2)
Traité par chirurgie (néphrectomie partielle ou totale) ou par traitement thermo ablatif focal pour un CCR localisé avant le 31/12/2020 (5 ans de suivi minimum requis)
Tout sous type histologique
Issus de la base UroCCR

Critères d'exclusion :
Signe d'extension à distance sur le bilan d'imagerie pré-opératoire,
Antécédent de cancer du rein

Analyses statistiques :
Pour la description des variables, les fréquences et pourcentages seront utilisés pour les variables qualitatives, et les médianes avec intervalles interquartiles pour les variables quantitatives.
La méthode de Kaplan-Meier inversée permettra d'estimer la médiane de suivi parmi les patients survivants.
Les survies sans récidives, sans métastases et la survie globales seront estimées selon la technique de Kaplan Meier.
La récidive est définie comme la survenue, détectée à l'imagerie en coupes, d'une lésion locale, ou métastatique au cours de la surveillance.
*L*e décès non spécifique (DNS) correspond au décès par toute cause autre qu'une récidive d'un cancer à cellule rénale.

Le stade anatomopathologique sera défini sur pièce opératoire en cas de néphrectomie (stade pT1N0, pT2N0, PT3N0, pT4N0, pTanyN+) et en cas de thermoablation, le stade cTNM sur l'imagerie en coupe pre opératoire sera utilisé.

<u>Détermination de la fréquence optimale de surveillance :</u>
Nous supposons que la distribution non cumulée des récidives dans le temps permettrait d'estimer la fréquence optimale de réalisation des examens d'imagerie en coupes pendant le suivi.
À cet effet, les fréquences non cumulées de récidive seront calculées par tranches de 3 mois. Une estimation par noyau (kernel density estimation) sera utilisée pour la représentation graphique.
Une évaluation graphique sera réalisée pour chacun des stades
La fréquence des examens d'imagerie recommandée par les directives EAU sera superposée aux graphiques afin d'évaluer la concordance avec la pratique actuelle.

<u>Détermination de la durée optimale de surveillance :</u>
Nous avons utilisé une régression de Weibull qui est un test paramétrique permettant de déterminer le risque instantané d'un évènement (Hazard rate) au cours du temps.
Les modèles seront stratifiés sur l'âge pour le risque de DNS et sur le stade clinique pour le risque de récidive.

Ces modèles seront ajustés sur les variables issus de l'algorithme UroPredict 2 (taille de la tumeur, sous type histologique, âge, sexe, grade ISUP, ECOG, caractère bilatéral, stade pT, complications post-opératoires, emboles vasculaires, stade pN, présence de nécrose, symptomatologie au diagnostic, taux de créatinine, insuffisance rénale, score ASA, taux de neutrophiles, de lymphophile, le type de chirurgie, le délais, la surrénalectomie, le caractère de la néphrectomie partielle, les marges chirurgicales, le curage ganglionnaire)
Les courbes de risque de récidive et de DNS en fonction du temps seront représentées sur un même graphique.
La durée optimale du suivi sera ainsi définie graphiquement comme l'instant où la courbe du risque de DNS dépasse celle du risque de récidive.
Le logiciel de statistique utilisé est STATA (statacorp 2014).

Résultats attendus :
Le risque de récidive tumorale ne justifie pas toujours une surveillance standardisée sur 5 à 10 ans, en particulier chez les patients âgés ou polypathologiques pour lesquels le risque de décès par cause non oncologique est plus élevé que le risque de récidive.
Un suivi personnalisé pourrait donc :
- améliorer la pertinence du suivi (imagerie ciblée aux moments opportuns),
- limiter les examens inutiles,
- et concentrer les ressources médicales sur les patients à haut bénéfice potentiel.

Bibliographie :

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. European Journal of Cancer. 1 nov 2018;103:356-87.
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. European Urology. 1 janv 2019;75(1):74-84.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2024;74(3):229-63.
4. Lapôtre-Ledoux B. INCIDENCE DES PRINCIPAUX CANCERS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2023 ET TENDANCES DEPUIS 1990 / MAIN CANCERS INCIDENCE IN METROPOLITAN FRANCE IN 2023 AND TRENDS SINCE 1990.
5. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. European Urology. 1 nov 2022;82(5):529-42.
6. Stewart GD, Godoy A, Farquhar F, Kitt J, Cartledge J, Kimuli M, et al. Abdominal Noncontrast Computed Tomography Scanning to Screen for Kidney Cancer and Other Abdominal Pathology Within Community-based Computed Tomography Screening for Lung Cancer: Results of the Yorkshire Kidney Screening Trial. European Urology. 1 mai 2025;87(5):561-70.
7. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration. Cancer. 2008;113(1):78-83.
8. Turner RM, Morgan TM, Jacobs BL. Epidemiology of the Small Renal Mass and the Treatment Disconnect Phenomenon. Urologic Clinics of North America. 1 mai 2017;44(2):147-54.
9. Williamson TJ, Pearson JR, Ischia J, Bolton DM, Lawrentschuk N. Guideline of guidelines: follow-up after nephrectomy for renal cell carcinoma. BJU International. 2016;117(4):555-62.
10. Jamil ML, Keeley J, Sood A, Dalela D, Arora S, Peabody JO, et al. Long-term Risk of Recurrence in Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group—American College of Radiology Imaging Network E2805 Trial Cohort. European Urology. 1 févr 2020;77(2):277-81.
11. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. European Urology Focus. 1 sept 2019;5(5):857-66.
12. Bex A, Ghanem YA, Albiges L, Bonn S, Campi R, Capitanio U, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2025 Update. European Urology [Internet]. 20 mars 2025 [cité 28 avr 2025]; Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283825001393
13. Kutikov A, Egleston BL, Canter D, Smaldone MC, Wong YN, Uzzo RG. Competing Risks of Death in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Comorbidity Based Model. J Urol. déc 2012;188(6):2077-83.

DONNEES CLINIQUES ET RESSOURCES BIOLOGIQUES :

Description des données nécessaires :
Données socio-démographiques,
Données du diagnostic,
Données d'imagerie (loco-régionale et bilan d'extension, caractéristiques tumorales),
Données de biologie pré-opératoire,
Données de biopsie pré-opératoire,
Données de néphrectomie,
Données d'anatomopathologie,
Données de suivi.

Recours données chaînées au SNDS (UroCCR-Chain) : ❒ OUI ☑ NON

Le projet a-t-il des besoins en ressources biologiques ? : ❒ OUI ☑ NON

*** Type :**
*** Quantité :**
*** Autres précisions :**
*** Données associées :**

INCLUSION DES CENTRES PARTICIPANTS

Un nombre minimum de patients par centre est-il requis pour être inclus dans cette étude ? ☑ OUI ❒ NON
Si oui lequel ? :
A définir avec le CSE UroCCR.

Quelle est la donnée UroCCR indispensable à renseigner par les centres participants pour cette étude ?
Visites de suivi à jour pour calcul des données de survie + OCM.

CALENDRIER

Soumission projet au comité UroCCR : 02/06/2025

Sollicitations des centres : août 2025

Revue des dossiers : août – novembre 2025

Extraction des données : décembre 2025

Analyses des données : début année 2026

Soumission abstract congres : AFU 2027 ou EAU 2027

Revue ciblée pour soumission de l'article : à définir

Cadre réservé à l'équipe coordinatrice UroCCR (ou UroCCR-Chain si données chainées)
_____ Faisabilité et Evaluation scientifique et éthique _____

Disponibilité des données :

Date : 07/07/2025 Oui : ☑ Non : ☐
Effectifs : 15 057 patients éligibles (sous réserve de la validation des critères d'éligibilité par les centres participants)

Disponibilité des ressources biologiques dans la biocollection virtuelle :

Date : Oui : ☐ Non : ☐ NA : ☑
Commentaires :

AVIS DU COMITÉ SCIENTIFIQUE ET ETHIQUE :
Date : 07/07/2025
Evaluation du projet :
Positif : ☑ Négative : ☐ En attente : ☐