UroCCR
RÉSEAU FRANÇAIS DE RECHERCHE SUR LE CANCER DU REIN

Fiche de soumission de projet au Comité Scientifique et Ethique

TITRE DU PROJET : I Prognostic value of WHO 2022 ISUP grading in papillary renal cell carcinoma treated with robot-assisted partial nephrectomy: a nationwide study with central pathology review (UroCCR–CARARE).
Acronyme : PAP-RAPN / UroCCR–CARARE
UroCCR n°307

PORTEUR DU PROJET :

☑ ACADEMIQUE ❒ INDUSTRIEL

Nom Prénom / Organisme : Pr BIGOT Pierre
Adresse : 4 rue Larrey, 49000 Angers

TYPE DE PROJET :

❒ PROSPECTIF ☑ RETROSPECTIF

❒ MONOCENTRIQUE ☑ MULTICENTRIQUE

Date de début des inclusions : 01/01/2022 Période d'étude : 5 ans
Date de fin des inclusions : 31/12/2026

Partenaires (équipes) associés au projet : ❒ OUI ☑ NON

DESCRIPTION / JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DU PROJET :

Contexte :
Le carcinome papillaire du rein représente le deuxième sous-type histologique de carcinome à cellules rénales, avec une incidence estimée entre 10 et 15 % des tumeurs rénales. Malgré sa fréquence, les connaissances concernant ses facteurs pronostiques reposent essentiellement sur des séries rétrospectives anciennes, souvent hétérogènes, incluant différents traitements chirurgicaux et utilisant des classifications histopathologiques aujourd'hui remises en question. Pendant de nombreuses années, les carcinomes papillaires ont été classés en deux sous-types morphologiques, type 1 et type 2. Cependant, cette distinction a montré des limites importantes en termes de reproductibilité inter-observateur et de pertinence pronostique. En conséquence, la classification OMS 2022 a profondément modifié la classification des carcinomes papillaires du rein. La distinction classique entre les types 1 et 2 n'est plus considérée comme suffisante pour refléter la diversité biologique de ces tumeurs. De nombreuses tumeurs anciennement classées "type 2" correspondent aujourd'hui à des entités moléculaires distinctes (FH-deficient RCC, ALK-RCC, papillary neoplasm with reverse polarity, etc.). Le grade WHO/ISUP est désormais intégré dans les recommandations et apparaît plus pertinent que l'ancienne dichotomie type 1/type 2 pour la stratification pronostique. L'évaluation du grade nucléaire (ISUP), associée à l'identification de variants morphologiques particuliers et de caractéristiques histologiques agressives, occupe désormais une place centrale dans l'évaluation pronostique.
À ce jour, les données évaluant l'impact du grade ISUP sur le devenir oncologique des carcinomes papillaires restent limitées. La plupart des séries publiées reposent sur les anciennes classifications histologiques, sans relecture anatomopathologique centralisée, rendant difficile l'extrapolation de leurs résultats aux pratiques actuelles.
Par ailleurs, la néphrectomie partielle robot-assistée est devenue le traitement de référence des tumeurs rénales localisées lorsqu'elle est techniquement réalisable. Néanmoins, les facteurs prédictifs de récidive après chirurgie conservatrice dans les carcinomes papillaires demeurent mal définis, ce qui limite la personnalisation de la surveillance postopératoire.
Le registre national UroCCR offre une opportunité unique d'étudier cette problématique. Depuis 2022, les carcinomes papillaires inclus dans le registre bénéficient d'une relecture anatomopathologique centralisée par le réseau national d'experts CARARE, garantissant une classification homogène selon les critères de l'OMS 2022 et une évaluation standardisée du grade tumoral. Cette organisation constitue une force méthodologique majeure, réduisant le risque de variabilité diagnostique et permettant d'étudier, dans une cohorte contemporaine et multicentrique, la valeur pronostique du grade tumoral après néphrectomie partielle robot-assistée.
L'objectif de cette étude est donc d'évaluer si le grade ISUP, déterminé après relecture centralisée selon la classification OMS 2022, constitue un facteur pronostique indépendant de récidive chez les patients opérés d'un carcinome papillaire du rein par néphrectomie partielle robot-assistée.

Objectif Principal :
Évaluer l'association entre le grade tumoral, défini en bas grade versus haut grade après relecture anatomopathologique CARARE, et la survie sans récidive après néphrectomie partielle robot-assistée pour carcinome papillaire du rein.

Objectifs Secondaires :
Évaluer l'association du grade tumoral avec :
- la récidive locale ;
- la récidive métastatique ;
- la survie sans métastase ;
- la survie spécifique ;
- la survie globale ;
- Les marges chirurgicales positives ;
- les complications postopératoires ;
- l'évolution de la fonction rénale ;
- les facteurs associés à une tumeur de haut grade.

Critères de jugement :
Survie sans récidive.

Hypothèse :
Les carcinomes papillaires de haut grade présentent un risque plus élevé de récidive après néphrectomie partielle robot-assistée que les carcinomes papillaires de bas grade, indépendamment de la taille tumorale, du stade pathologique, des marges chirurgicales et des autres facteurs pronostiques.

Critères d'inclusion :
- Patient inclus dans UroCCR ;
- Âge ≥ 18 ans ;
- Carcinome papillaire du rein confirmé ;
- Néphrectomie partielle robot-assistée réalisée à partir du 1er janvier 2022 ;
- Tumeur localisée opérée à visée curative ;
- Histologie relue ou disponible pour relecture via le réseau CARARE ;
- Données minimales disponibles : âge, sexe, taille tumorale, stade pT, grade, marges, suivi oncologique.

Critères d'exclusion :
- Histologie non papillaire après relecture ;
- Néphrectomie radicale ;
- Néphrectomie partielle non robot-assistée ;
- Maladie métastatique connue au moment de la chirurgie ;
- Absence de donnée de grade après relecture ;
- Absence de suivi postopératoire exploitable.

Analyses statistiques :
Les caractéristiques des patients et des tumeurs seront décrites dans l'ensemble de la cohorte puis selon le groupe de grade.
Les variables quantitatives seront présentées sous forme de médiane et intervalle interquartile, ou de moyenne et écart-type selon leur distribution.
Les variables qualitatives seront présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.
Les comparaisons entre bas grade et haut grade seront réalisées par test du Chi² ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et par test de Student ou test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives, selon les conditions d'application.

Variables étudiées :
Les variables d'intérêt incluront notamment :
Âge ; sexe ; IMC ; score ASA ; DFG préopératoire ; taille tumorale ; score de complexité tumorale si disponible ; caractère multifocal ; caractère bilatéral ; stade pathologique pT ; marges chirurgicales ; présence de nécrose tumorale ; emboles vasculaires ; variant histologique si disponible ; sous type histologique si disponible ; centre ; année de chirurgie ; durée de suivi.

Analyse du critère principal :
La survie sans récidive sera estimée selon la méthode de Kaplan-Meier et comparée entre les groupes bas grade et haut grade par test du log-rank. Un modèle de Cox sera utilisé pour estimer l'association entre le haut grade et le risque de récidive. Les résultats seront exprimés en hazard ratio avec intervalle de confiance à 95 %.
L'analyse multivariée sera ajustée sur les facteurs pronostiques cliniquement pertinents, notamment :
- taille tumorale ;
- stade pT ;
- marges chirurgicales ;
- nécrose tumorale ;
- multifocalité ;
- DFG préopératoire ;
- score de complexité tumorale si disponible ;
- centre ou effet aléatoire centre si les effectifs le permettent.

En raison du nombre probablement limité d'événements, le nombre de variables incluses dans le modèle multivarié sera adapté afin d'éviter le sur-ajustement.

Analyses secondaires :
La récidive locale et la récidive métastatique seront analysées séparément si le nombre d'événements le permet.
La survie spécifique et la survie globale seront estimées par Kaplan-Meier et comparées entre les groupes par test du log-rank. Des modèles de Cox pourront être utilisés pour les analyses ajustées.
Les facteurs associés au haut grade seront recherchés par régression logistique. Les variables candidates incluront l'âge, le sexe, la taille tumorale, le stade pT, la nécrose tumorale, la multifocalité, la bilatéralité et le score de complexité tumorale.
Les complications postopératoires et les marges chirurgicales positives seront comparées entre les groupes par analyses uni- puis multivariées si les effectifs le permettent.

Analyses de sensibilité :
Plusieurs analyses de sensibilité pourront être réalisées :
- exclusion des patients pT3a ;
- exclusion des patients avec marge chirurgicale positive ;
- analyse limitée aux tumeurs pT1 ;
- analyse limitée aux patients avec suivi minimal de 12 mois ;
- analyse selon les quatre grades ISUP ;
- analyse avec le centre comme effet aléatoire.

Données manquantes :
Les données manquantes seront décrites pour chaque variable. L'analyse principale sera réalisée sur données disponibles.

Seuil de significativité
Tous les tests seront bilatéraux. Une valeur de $p < 0,05$ sera considérée comme statistiquement significative. Les analyses seront réalisées avec SPSS.

Bibliographie :

1. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and Male Genital Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Vol. 8. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.
2. Mohanty SK, Williamson SR, Montironi R, et al. The 2022 revision of the World Health Organization classification of urinary and male genital tumours: advances and updates. Histopathology. 2023;82:15-31.
3. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. Mod Pathol. 1997;10:537-544.
4. Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, et al. Grading of renal cell carcinoma. Histopathology. 2019;74:4-17.

DONNEES CLINIQUES / RESSOURCES BIOLOGIQUES :
Afin de faciliter la sélection des données, merci de répondre à ces questions :

- Quelles sont les données UroCCR que vous souhaitez mobiliser pour ce projet ?
☑ Données démographiques
☑ Données de diagnostic
☑ Données d'imagerie loco-régionale
☑ Données d'imagerie d'extension
❒ Données biologiques
☑ Données de biopsie
☑ Données de chirurgie
☑ Données d'anatomopathologie
❒ Données de ressources biologiques
❒ Données de traitements ablatifs
❒ Données de traitement oncologique
☑ Données de suivi
☑ Données oncogénétiques
❒ Données de radiothérapie
❒ Données de PROMS et PREMS

- Recours données chaînées au Système National des Données de Santé (SNDS) : ❒ OUI ☑ NON

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

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

Réglementation :
La mise en œuvre des projets au sein de l'Entrepôt de Données de Santé (EDS) UroCCR se fait en accord avec les principes du règlement (UE) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (dit RGPD), à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (dite LIL), au référentiel relatif aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre à des fins de création d'entrepôts de données dans le domaine de la santé de la CNIL (dit référentiel EDS) et de charte de fonctionnement du réseau UroCCR en vigueur au jour de la soumission de la présente Fiche Projet.

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

Disponibilité des données :

Date : février 2027 Oui : ☑ Non : ☐

Disponibilité des ressources biologiques dans la biocollection virtuelle :

Date : Oui : ☐ Non : ☐ NA : ☑

AVIS DU COMITÉ SCIENTIFIQUE ET ETHIQUE :
Date : 12/10/2026
Evaluation du projet :
Positive : ☑ Négative : ☐ En attente de modifications : ☐