



Université de Montréal

**Le traitement non chirurgical du cancer du rein localisé – analyses  
populationnelles**

par

Vincent Trudeau, MD

Candidat au doctorat en sciences biomédicales

Département des Sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de  
docteur en philosophie (Ph.D.)  
en sciences biomédicales

Décembre 2016

© Vincent Trudeau, 2016

Université de Montréal<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:<sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub>  
**Le traitement non chirurgical du cancer du rein localisé – analyses  
populationnelles**

présentée par :  
Vincent Trudeau, M.D.

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Julie Franc-Guimond, M.D.  
Présidente du jury

Pierre Karakiewicz, M.D.  
Directeur de recherche

François Bénard, M.D.  
Membre du jury

Simon Tanguay, M.D.  
Examineur externe

Carole Lambert, M.D.  
Représentante du doyen de la FESP

## Résumé

La présente thèse porte sur l'étude du traitement non chirurgical du cancer du rein localisé. Spécifiquement, l'ablation de tumeur et l'observation sont étudiées sous quatre chapitres et six articles.

Le premier chapitre porte sur la sécurité de l'ablation de tumeur et se décompose en deux études. La première étude évalue les complications intra-hospitalières de l'ablation de tumeur à l'aide d'une base de données américaine. Un patient sur six a subi une complication et l'âge, les comorbidités ainsi qu'un petit volume hospitalier étaient des prédicteurs indépendants de complications. Dans la deuxième étude, nous avons comparé les complications à 30 jours (intra- et extra-hospitalières) entre l'ablation de tumeur percutanée et laparoscopique. Le taux de complications était de 21 et de 25% après l'ablation de tumeur percutanée et laparoscopique, respectivement (pas de différence significative pour les complications dans l'analyse multivariée).

Le deuxième chapitre porte sur les profils de pratique de l'ablation de tumeur en Amérique du Nord et se décline aussi en deux études. Dans la première étude, un sondage a été envoyé aux urologues canadiens afin de décrire les types d'ablation de tumeur qui sont les plus souvent utilisés et dans quels contextes. Une proportion importante des urologues n'avaient pas accès à l'ablation de tumeur et n'étaient pas très impliqués dans l'utilisation de cette technique. Dans la deuxième étude, une analyse des facteurs sociodémographiques qui peuvent être associés au traitement par l'ablation de tumeur au lieu de l'observation a été faite. De façon intéressante, plusieurs caractéristiques suggestives (être afro-américain, de sexe masculin, avoir un statut socio-économique bas et ne pas être marié) étaient associées à un moins grand accès à l'ablation de tumeur.

Le troisième chapitre (une étude) porte sur l'efficacité oncologique de l'ablation de tumeur. Dans un registre de cancer américain, la mortalité spécifique au cancer après l'ablation de tumeur ou après l'observation a été étudiée. En analyse multivariée de type «competing-risks», l'ablation de tumeur était associée à une diminution de 53% de la mortalité spécifique au cancer comparée à l'observation.

Le quatrième chapitre (une étude) porte sur la décision pré-opératoire entre la chirurgie ou l'observation pour le traitement du cancer du rein localisé. Un outil se basant sur des caractéristiques pré-opératoires a été développé afin de prédire la mortalité spécifique au cancer ou à d'autres causes selon le traitement choisi. Ces informations sont utiles lors de la prise de décision avec le patient.

Mots clés : ablation de tumeur, observation, prise en charge non chirurgicale, issues oncologiques, cancer du rein, patients âgés, profils de pratique, complications, risques concurrents de mortalité

## Abstract

The present thesis focus on the nonsurgical management of localized kidney cancer. Specifically, local tumor ablation and observation are studied under 4 chapters and six articles.

In the first chapter, which contains two articles, we studied the complication profile of local tumor ablation. In the first study, using an american database of hospitalisations, we studied inpatient complications following local tumor ablation. We found that one patient out of six experienced a complication and that age, comorbidities and low hospital volume were independent predictors of complications. In the second study, we compared 30-day complication rates (both in- and outpatient) of percutaneous and laparoscopic local tumor ablation. We found similar complication (21% and 25%, respectively) and mortality rates. Moreover, no differences in multivariable analyses were recorded.

In the second chapter, which also contains two studies, we focussed our attention on practice patterns of local tumor ablation in North America. In the first study, a survey was sent to canadian urologists to identify which type of ablation was more commonly used and in what context. Interestingly, we found that a important proportion of urologists did not have access to local tumor ablation and were also rarely involved in the procedure. In the second study, we evaluated sociodemographic disparities in the choice between observation and local tumor ablation for the treatment of localized kidney cancer. We found that several suggestive characteristics such as African-American ethnicity, male gender, low socioeconomic status or unmarried status were associated with lower acces to local tumor ablation compared to observation.

In the third chapter (one study), we compared oncological outcomes (cancer-specific and other-cause mortality) following local tumor ablation and observation in a large american cancer registry. In multivariable competing-risks analyses, we found that local tumor ablation was associated with a 53% diminution in cancer-specific mortality compared to observation.

In the fourth and last chapter (one study), we used preoperative characteristics to construct a model predicting cancer-specific and other-cause mortality following either surgery or observation for localized kidney cancer. This model can be used to help clinicians counsel their patients by providing them objective information.

Keywords: local tumour ablation; observation; nonsurgical management; oncologic outcomes; kidney cancer; elderly patients, practice patterns, complications, competing mortality

# Table des matières

Résumé .....	iii
Abstract .....	iv
Table des matières .....	vi
Liste des figures .....	viii
Liste des tableaux .....	ix
Abréviations .....	xii
Dédicace.....	xiii
Remerciements.....	xiv
<b>CHAPITRE 1 – PRINCIPES GÉNÉRAUX DU CANCER DU REIN .....</b>	<b>1</b>
Épidémiologie, facteurs de risque et mécanismes biologiques .....	1
Présentation clinique .....	9
Stade clinique .....	10
Complexité des tumeurs.....	12
Histologie.....	14
La biopsie rénale.....	18
<b>CHAPITRE 2 – PRISE EN CHARGE DU CANCER DU REIN LOCALISÉ .....</b>	<b>25</b>
Options thérapeutiques pour la prise en charge du cancer du rein localisé .....	25
<b>Traitement chirurgical.....</b>	<b>26</b>
La chirurgie pour le traitement du cancer du rein localisé : perspectives historiques .....	26
Néphrectomie partielle et néphrectomie radicale dans le cancer du rein localisé: complications, fonction rénale et issues oncologiques.....	27
<b>Ablation de tumeur .....</b>	<b>34</b>
Principes généraux, biologie, types d'énergie et points techniques .....	34
L'ablation hyperthermique (utilisation de chaleur) <sup>85,86</sup> .....	35
Biologie .....	35
Techniques disponibles pour l'ablation hyperthermique.....	37
Radiofréquence .....	37
Principes généraux.....	37
Matériel utilisé.....	38
Microondes.....	39
Avantages par rapport à la radiofréquence .....	39
Désavantages par rapport à la radiofréquence .....	39
Autres méthodes .....	40
Méthodes afin de diminuer la dissipation de chaleur («heat-sink effect»).....	40
Cryoablation <sup>85,86</sup> .....	41
Biologie .....	41
Technique utilisée .....	43
Données oncologiques et complications .....	44
Préambule .....	44
Radiofréquence .....	45
Cryoablation.....	46
Microondes.....	49
Radiofréquence vs cryoablation.....	50
Ablation de tumeur vs chirurgie.....	53
Suivi, définition et prise en charge d'une récurrence.....	57

Suivi.....	57
Définition de récurrence après l'ablation de tumeur.....	57
Types d'intervention pour le traitement d'une récurrence.....	60
Profil de pratique de l'ablation de tumeur aux Etats-Unis .....	62
<b>Observation.....</b>	<b>64</b>
Définitions .....	64
L'exemple du cancer de la prostate .....	64
L'observation dans le cancer du rein localisé – les petites masses rénales.....	67
Rationnelle.....	67
Résultats de l'observation .....	67
Histologie et surveillance active .....	71
Suivi chez les patients sous observation .....	73
Suivi de l'observation.....	73
Critères de progression.....	75
Type d'intervention .....	75
<b>Radiothérapie.....</b>	<b>77</b>
<b>Coûts et qualité de vie .....</b>	<b>79</b>
<b>CHAPITRE 3 – L'ÉVALUATION DES COMPLICATIONS POST ABLATION DE TUMEUR... 82</b>	
<b>Local Tumor Destruction in Renal Cell Carcinoma – an Inpatient Population-based Study.....</b>	<b>83</b>
<b>Comparison of Postoperative Complications and Mortality Between Laparoscopic and Percutaneous Local Tumor Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: a Population-based Study .....</b>	<b>104</b>
<b>CHAPITRE 4 – PROFILS DE PRATIQUE DE L'ABLATION DE TUMEUR EN AMÉRIQUE DU NORD .....</b>	<b>122</b>
<b>Local Tumor Ablation for Localized Kidney Cancer: Practice Patterns in Canada.....</b>	<b>123</b>
<b>Sociodemographic Disparities in the Nonoperative Management of Small Renal Masses.....</b>	<b>137</b>
<b>CHAPITRE 5 – ISSUES ONCOLOGIQUES DE L'ABLATION DE TUMEUR ET DE L'OBSERVATION .....</b>	<b>153</b>
<b>Population-based Assessment of Cancer Specific Mortality After Local Tumor Ablation or Observation for Small Renal Masses: a Competing Risks Analysis .....</b>	<b>154</b>
<b>CHAPITRE 6 – OBSERVATION VERSUS CHIRURGIE – OUTIL PRÉ-OPÉRATOIRE .....</b>	<b>174</b>
<b>Prediction of Competing Mortality for Decision Making Between Surgery or Observation in Elderly Patients with T1 Kidney Cancer.....</b>	<b>175</b>
<b>CHAPITRE 7: SYNTHÈSE ET CONCLUSION.....</b>	<b>195</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>205</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>206</b>



# Liste des figures

FIGURE 1 - TAUX D'INCIDENCE NORMALISÉS SELON L'ÂGE (TINA) POUR LE CANCER DU REIN, CANADA, 1985–2030. ....	2
FIGURE 2 – DISTRIBUTION DU STADE CLINIQUE DU CARCINOME RÉNAL PAR ANNÉE DE DIAGNOSTIC, NATIONAL CANCER DATABASE. ....	3
FIGURE 3 – MUTATION DU GÈNE VHL .....	7
FIGURE 4 – LE DÉVELOPPEMENT ET L'ÉVOLUTION DE L'ABLATION DE TUMEUR.....	35
FIGURE 5 – MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS L'ABLATION HYPERTHERMIQUE .....	36
FIGURE 6 – MÉCANISMES DE DOMMAGES CELLULAIRES DANS LA CRYOABLATION.....	41
FIGURE 7 – ALGORITHME PROPOSÉ PAR NGUYEN ET AL. POUR LA PRISE EN CHARGE DE RÉCIDIVE POST ABLATION DE TUMEUR .....	60

Figures dans du manuscrit *Prediction of competing mortality for decision making between surgery or observation in elderly patients with T1 kidney cancer*

**Figure 1.** Smoothed cumulative incidence plot depicting cancer-specific mortality (red) and other-cause mortality (blue) in 11,192 patients treated with surgery or observation for T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2011.

**Figure 2.** Nomogram predicting 5-year cancer-specific mortality and other-cause mortality in 11,192 patients treated with surgery or observation for T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2011. Total point values are independently calculated for each cause of death and then applied to the corresponding probability scale at the bottom of the figure. To obtain nomogram-derived probability of CSM and OCM: (1) Locate patient values at each axis; (2) draw a vertical line to the Point axis to determine how many points are attributed for each variable value; (3) total the points for all variables; (4) locate the sum on the Total Point line to assess the individual probability of CSM and OCM.

**Supplemental Figure 1.** Calibration plot depicting the relationship between predicted and observed 5-year cancer-specific mortality and other cause mortality (blue) in 11,192 patients treated with surgery or observation for T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2011.

# Liste des tableaux

TABLEAU I – TYPE DE CANCER FAMILIAL, GÈNE IMPLIQUÉ ET TYPE DE LÉSION RÉNALE ASSOCIÉE ....	5
TABLEAU II – SYSTÈME DE STADIFICATION INTERNATIONALE TNM POUR LE CANCER DU REIN .....	10
TABLEAU III – CLASSIFICATION DU GRADE NUCLÉAIRE DE FUHRMAN(A) ET DE LA OMS/SIUP(B)	17
TABLEAU IV – RÉSUMÉ ET EXTRAITS DES LIGNES DIRECTRICES SUR LE RÔLE BIOPSIE .....	21
TABLEAU V – RÉSUMÉ ET EXTRAITS DES LIGNES DIRECTRICES SUR LE SUIVI DES PATIENTS TRAITÉS AVEC L’ABLATION DE TUMEUR ET LE TRAITEMENT DE SAUVETAGE.....	59
TABLEAU VI – ANALYSE DE QUELQUES ÉTUDES PROSPECTIVES/RÉTROSPECTIVES SUR L’OBSERVATION <sup>A</sup> .....	70
TABLEAU VII – RÉSUMÉ ET EXTRAITS DES LIGNES DIRECTRICES SUR LE SUIVI DES PATIENTS TRAITÉS AVEC OBSERVATION .....	74
TABLEAU A1 – CLASSIFICATION PRÉ-OPÉATOIRE DE L’AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS (ASA) <sup>27</sup> .....	205
TABLEAU AII – CLASSIFICATION DES COMPLICATIONS CHIRURGICALES DE CLAVIEN-DINDO <sup>201</sup> ...	205

Tableaux dans le manuscrit *Local tumor destruction in renal cell carcinoma--an inpatient population-based study*.

**Table 1.** Baseline descriptive characteristics of patients receiving local tumor destruction as a treatment for renal cell carcinoma, according to the NIS database, 2006-2010

**Table 2.** Complications of patients receiving local tumor destruction as a treatment for renal cancer, according to the National Inpatient Sample database, 2006-2010<sup>a</sup>

**Table 3.** Multivariable analysis predicting perioperative complications

Tableaux dans le manuscrit *Comparison of Postoperative Complications and Mortality Between Laparoscopic and Percutaneous Local Tumor Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Population-based Study*.

**Table 1.** Descriptive characteristics of 516 patients treated with percutaneous (n=227) or laparoscopic (n=289) local tumor ablation for T1a kidney cancer; Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009.

**Table 2.** Multivariable logistic regression model for prediction of overall complications in patients receiving either laparoscopic local tumor ablation or percutaneous local tumor ablation; Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009.

**Table 3.** Multivariable logistic regression model for prediction of receiving laparoscopic local tumor ablation over percutaneous local tumor ablation; Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009

**Supplemental Table 1A** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for treatment definitions

**Supplemental Table 1B** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for postoperative complications

Tableaux dans le manuscrit *Local tumor ablation for localized kidney cancer: practice patterns in Canada*.

**Table 1.** Descriptive characteristics of 103 canadian urologists, stratified according to LTA access

**Table 2.** Description of reasons for the lack of access to LTA among canadian urologists

**Table 3.** Description of LTA practice patterns among urologists who have access to LTA at their institution

**Table 4.** Description of urologists involvement in percutaneous LTA

Tableaux dans le manuscrit *Sociodemographic Disparities in the Nonoperative Management of Small Renal Masses*.

**Table 1.** Descriptive characteristics of 1860 patients treated with local tumor ablation (n=553) or expectant management (n=1307) for T1a kidney cancer as well as a sub-cohort of old and sick patients (n=732), Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009.

**Table 2.** Multivariable logistic regression model for prediction of receiving local tumor ablation over expectant management in the overall cohort, as well as in the more old and sick patient sub-cohort; Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009.

**Supplemental Table 1** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for treatment definitions

Tableaux dans le manuscrit *Population-based assessment of cancer-specific mortality after local tumour ablation or observation for kidney cancer: a competing risks analysis*.

**Table 1.** Descriptive characteristics of 1860 patients treated with local tumor ablation (n=553) or observation (n=533) for T1a kidney cancer, who were included in the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare database, 2000–2009.

**Table 2.** Competing risks regression analysis predicting cancer specific mortality in 1860 patients treated with local tumor ablation (n=553) or observation (n=533) for T1a kidney cancer, who were included in the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare database, 2000–2009.

**Supplemental Table 1.** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for treatment definitions

Tableaux dans le manuscrit *Prediction of competing mortality for decision making between surgery or observation in elderly patients with T1 kidney cancer.*

**Table 1.** Descriptive characteristics of 11,192 patients diagnosed with T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2007.

**Table 2.** Competing risk regression analysis predicting cancer specific and other cause mortality in 11,192 patients diagnosed with T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2007.

**Supplemental Table 1.** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for treatment definitions

## **Abréviations**

HIF-2a: Hypoxia-inducible-factor-2alpha

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

NIS : Nationwide Inpatient Sample

RNS : Renal Nephrometry score

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

VHL: Von Hippel Lindau

NB. : Les abréviations dans les articles sont définies séparément.

*J'aimerais dédier ce travail à mes parents. Pour tout l'amour, le support et les opportunités que vous m'avez donnés, merci du fond du coeur.*

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier le Dr Pierre Karakiewicz pour tout son support et son dévouement dans ce grand projet. Sans compter les heures, il a toujours été là pour me conseiller et m'appuyer dans mes démarches. Je lui en serai toujours très reconnaissant.

J'aimerais aussi remercier tous les collègues et fellows du laboratoire du Dr Karakiewicz. Chacun et chacune m'ont aidé à un moment ou un autre, que ce soit pour des problèmes techniques ou des conseils. L'expérience au laboratoire nous donne non seulement des outils pour nos projets futurs, mais aussi nous permet de tisser des liens avec plusieurs autres jeunes chercheurs. Un merci spécial à Alessandro Larcher et Paolo Dell'Oglio, avec qui j'ai collaboré étroitement pour plusieurs projets et qui sont devenus de bons amis.

J'aimerais remercier le Dr Fred Saad grâce à qui je suis maintenant en urologie et qui m'a aidé à développer mon intérêt pour la recherche. Un mentor hors pair.

J'aimerais remercier ma famille et mes amis qui m'ont accompagné dans toute cette démarche. Ils ont su m'encourager et me supporter lorsque j'en avais le plus besoin. Finalement, un merci tout spécial à Sarah Lamarche, qui m'a appuyé, m'a supporté et m'a enduré durant ce travail. Elle a été une source d'énergie et de motivation constante durant toute cette aventure. Sans toi, je n'aurais jamais fait le doctorat.

# CHAPITRE 1 – PRINCIPES GÉNÉRAUX DU CANCER DU REIN

## Épidémiologie, facteurs de risque et mécanismes biologiques

En 2015, aux États-Unis seulement, il était estimé qu'environ 61 560 nouveaux cas de cancer du rein seraient diagnostiqués et qu'environ 14 080 personnes décèderaient de cette maladie<sup>1</sup>. Au Canada, le cancer du rein compte pour 3.9% des nouveaux cas de cancer chez les hommes et 2.4% chez les femmes<sup>2</sup>. De plus, au Canada, la probabilité à vie de développer un cancer du rein est de 1.8% (1 sur 56) chez les hommes et 1.1% (1 sur 90) chez les femmes<sup>2</sup>. Il était estimé qu'en 2015, 6200 nouveaux Canadiens recevraient un diagnostic du cancer du rein et que 1800 Canadiens en décèderaient<sup>2,\*</sup>.

L'incidence du cancer du rein a été en augmentation dans les dernières années (Figure 1). De plus, selon la société canadienne du cancer, cette augmentation se poursuivra dans le futur<sup>2</sup>. L'augmentation de l'incidence est principalement due en partie à l'augmentation accrue de l'utilisation de l'imagerie abdominale pour différentes conditions médicales connexes<sup>3,4</sup>. Également, avec le temps, une migration du stade au diagnostic fut notée. Plus précisément, avec les années, une plus grande proportion des cancers du rein ont été diagnostiqués à un stade clinique plus précoce (Figure 2)<sup>5</sup>. Il est probable que ce même phénomène soit également dû à l'imagerie abdominale. Cependant, même si le nombre de cancers diagnostiqués à un stade plus précoce a augmenté, le taux de mortalité, qui s'est légèrement amélioré avec les années dans les pays développés, ne s'est pas

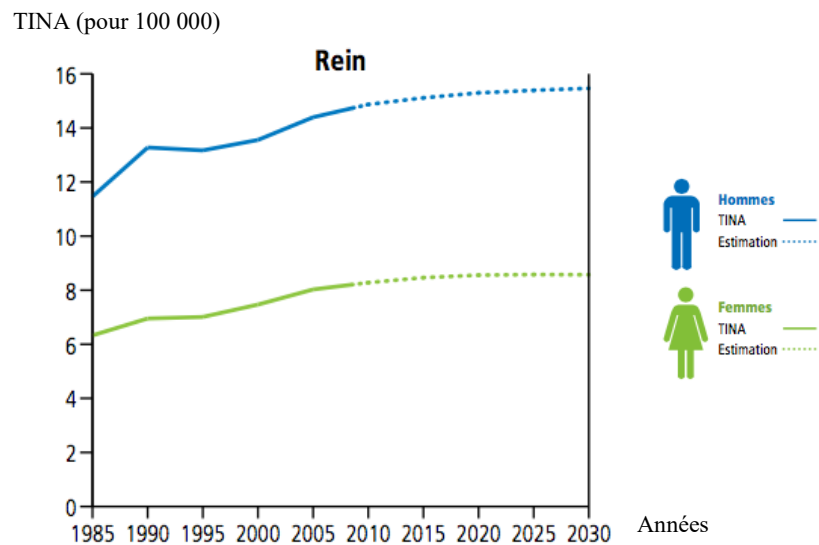
---

\* Certaines de ces statistiques incluent les néoplasies urothéliales du bassinet, car certains organismes statistiques ne font pas la distinction entre celles-ci et le cancer du rein.



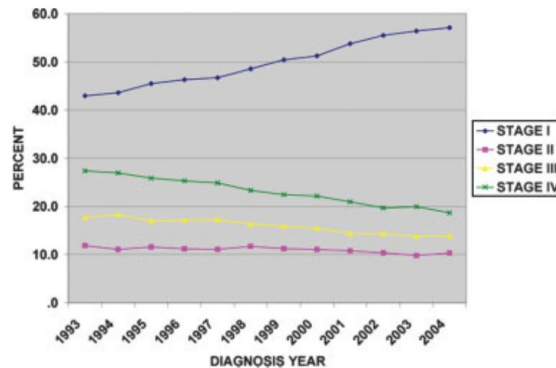
amélioré avec la même amplitude<sup>2,4,5</sup>. Précisément, selon les statistiques canadiennes, la survie relative ajustée pour l'âge s'est améliorée de 59.5% (58.1-60.9) à 67% (65.9 à 68.1%) de 1992-1994 à 2006-2008<sup>2</sup>. De façon similaire, Kane et al., dans une analyse du registre de tumeurs National Cancer Database ont remarqué une légère augmentation de la survie spécifique au cancer ajustée à 5 ans : 63.3% (95% CI, 62.2–64.4) pour les patients diagnostiqués en 1993 et 66.6% (95% CI, 65.6–67.6) pour ceux diagnostiqués en 1998<sup>5</sup>. Cependant, cette augmentation de la survie n'est nettement pas proportionnelle à la migration du stade de la maladie. Cette observation pourrait être due à des biais ou à d'autres facteurs incertains, comme, par exemple, à un changement de biologie de la maladie<sup>5</sup>.

Figure 1 - Taux d'incidence normalisés selon l'âge (TINA) pour le cancer du rein, Canada, 1985–2030.



Reproduit avec permission de la Société canadienne du cancer.<sup>2</sup>

Figure 2 – Distribution du stade clinique du carcinome rénal par année de diagnostic, National Cancer Database.



Reproduit avec permission de Kane et al.<sup>5</sup>

Le cancer du rein atteint plus souvent les personnes plus âgées. En effet, l'incidence augmente de façon significative après 50 ans et est au plus haut chez les personnes âgées<sup>4</sup>.

Comme mentionné précédemment, le cancer du rein atteint plus les hommes que les femmes. Précisément, les hommes sont deux fois plus souvent atteints que les femmes dans la tranche d'âge de 40 à 60 ans. Cependant, cette différence s'atténue avec le temps<sup>6</sup>. Il existe aussi des différences dans la proportion des types histologiques de masses malignes entre les deux sexes. Par exemple, les hommes sont plus souvent diagnostiqués avec des tumeurs papillaires, tandis que les femmes sont plus diagnostiquées avec des tumeurs de type chromophile<sup>6</sup>. Il existe aussi des différences pour la distribution des masses bénignes. Par exemple, les femmes sont plus souvent diagnostiquées avec des masses bénignes et sont plus souvent diagnostiquées avec des angiomyolipomes<sup>6</sup>. Finalement, le sexe masculin semble aussi être associé à un moins bon pronostic.

Il existe plusieurs facteurs de risque pour le cancer du rein. Les facteurs de risque les plus démontrés sont le tabac, l'obésité, l'hypertension et les syndromes familiaux<sup>7</sup>. Cependant, plusieurs autres facteurs de risque ont été explorés et ont

possiblement un rôle à jouer dans la pathogénèse du cancer du rein (ex. : activité physique, insuffisance rénale terminale, diabète, etc)<sup>7</sup>.

Le tabac est un facteur de risque reconnu pour le cancer du rein. En effet, il est proposé que l'hypoxie induite par l'oxyde nitrique ainsi que les radicaux libres et leurs dommages à l'ADN expliquent en partie le risque accru de cancer du rein chez les fumeurs<sup>7,8</sup>. Dans une méta-analyse récente, Cumberbatch et al ont évalué l'effet de la fumée de tabac sur le cancer de la vessie et le cancer du rein<sup>8</sup>. Ils ont décrit une augmentation du risque de cancer du rein de 36% et une augmentation du risque de mortalité par cancer du rein de 23% parmi tous les types d'historique de tabagisme ou de tabagisme actif par rapport aux non fumeurs. Il semblait y avoir une diminution de ces effets si les patients cessaient le tabac. Il y avait aussi une légère différence lorsque les résultats d'incidence étaient stratifiés par le sexe: risque relatif de 1.46 chez les hommes (95% CI 1.29–1.65) et de 1.36 chez les femmes (95% CI 1.17–1.58), mais la différence entre les deux sexes n'était pas statistiquement significative ( $p=0.5$ ).

L'obésité est également un facteur de risque reconnu du cancer du rein. Dans une méta-analyse d'études observationnelles prospectives sur l'effet de l'indice de masse corporelle dans plusieurs cancers, Renehan et al ont trouvé un lien important entre l'indice de masse corporelle et le risque du cancer du rein<sup>9</sup>. En effet, pour chaque 5 kg/m<sup>2</sup> d'augmentation de l'indice de masse corporelle, le risque de développer un cancer du rein augmentait de 24% chez les hommes (risque relatif 1.24; IC 95% 1.15-1.34) et de 34% chez les femmes (risque relatif 1.34; IC 95% 1.25-1.43).<sup>9</sup> Plusieurs mécanismes sont avancés pour tenter d'expliquer ce phénomène. Parmi ceux-ci se trouvent l'hypoxie tissulaire, la résistance à l'insuline, une dérégulation endocrinienne et une réponse inflammatoire.<sup>7</sup>

L'hypertension est aussi liée à un plus grand risque de cancer du rein et ce, indépendamment de l'effet de l'obésité. Malgré le fait que l'hypertension peut

engendrer des maladies chroniques qui elles-mêmes mettent possiblement les patients plus à risque de cancer du rein (ex. : l'insuffisance rénale)<sup>7</sup>, il semble aussi y avoir un effet direct de l'hypertension sur la pathogénèse du cancer du rein. Cependant, les mécanismes de cet effet direct sont peu clairs et incluent l'hypoxie tissulaire, la peroxydation des lipides, etc<sup>7</sup>. La relation robuste entre l'augmentation de la tension artérielle et le cancer du rein a été décrite dans plusieurs études de cohorte<sup>7,10,11</sup>.

Plusieurs syndromes familiaux sont associés à un plus grand risque de développer un cancer du rein. Les principaux types de cancers du rein familiaux sont décrits dans le Tableau I. Ces syndromes familiaux, qui sont souvent engendrés par une mutation spécifique, ont été des sources importantes d'information pour comprendre la biologie et la pathophysiologie du cancer du rein<sup>12,13</sup>. Parmi ces syndromes familiaux, la maladie de Von Hippel Lindau est probablement celle qui a eu le plus d'influence sur nos connaissances actuelles du cancer du rein.

Tableau I – Type de cancer familial, gène impliqué et type de lésion rénale associée

Type de cancer familial	Gène impliqué	Type de lésion rénale associée
Maladie de von Hippel-Lindau	Gène VHL 3p25-26	CR à cellules claires
CR papillaire héréditaire	c-MET (7q31) (proto-oncogène)	CR papillaire de type 1
Syndrome de CR et leiomyomatose familial	Fumarate hydratase (1q42-43)	CR papillaire de type 2 Carcinome de type «collecting duct»
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	Folliculine (17p11)	CR chromophile, tumeurs oncocytaires hybrides ou oncocytomes CR papillaire ou à cellules claires (parfois)
CR associé à la succinate dehydrogenase	Sous-unités du complexe de la succinate dehydrogenase : SDHB (1p36.1-35) et SDHD (11q23)	CR chromophile CR à cellules claires CR papillaire de type 2 Oncocytome

Sclérose tubéreuse	TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13)	Angiomyolipomes CR à cellules claires Maladie kystique rénale
Syndrome Cowden ou Syndrome de tumeur de type hamartome associée à PTEN	PTEN (10q23)	CR papillaire ou autre histologie

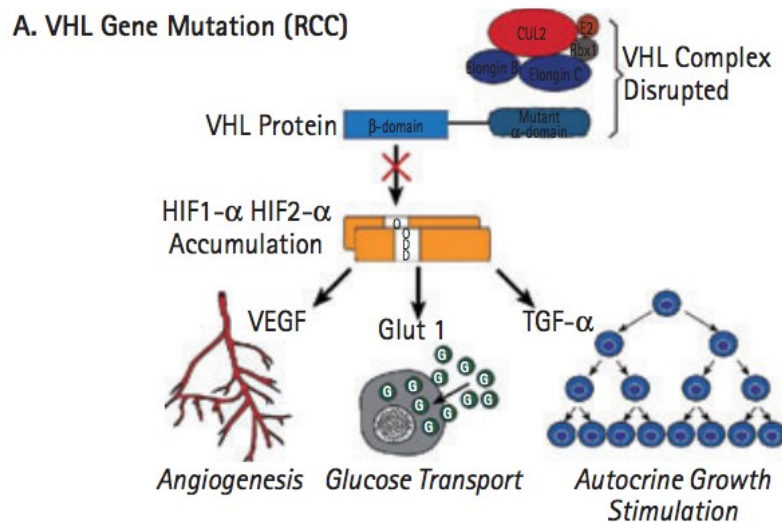
CR : Carcinome rénal

Traduit et adapté avec permission de Campell-Walsh Urology<sup>14</sup>

La maladie de Von Hippel Lindau (VHL) a premièrement été décrite comme étant une constellation de tumeurs principalement hypervascularisées (par exemple : angiomes rétiens, hémangioblastomes, phéochromocytome, carcinome rénal à cellules claires)<sup>13</sup>. Plus précisément, il s'agit d'un syndrome génétique autosomal dominant qui s'exprime avec un phénotype variable selon le type précis de mutation. C'est en 1993 que fut découvert le gène qui, si muté, est à l'origine de ce syndrome : le gène suppresseur de tumeur VHL<sup>13</sup>. Ce gène se retrouve sur le petit bras du chromosome 3 (3p25-26) et le produit de sa transcription forme un complexe de molécules. Ce complexe a un rôle pivot dans le contrôle de la réponse à l'hypoxie cellulaire et la perte de sa fonction est impliquée dans la carcinogénèse de certains types de cancer du rein (Figure 3)<sup>12,13,15</sup>. En effet, lors de l'hypoxie, le hypoxia-inducible-factor-2alpha (HIF-2a) induit une plus grande expression de plusieurs facteurs comme le «*vascular endothelial growth factor*», le «*glucose transporter 1*», le «*platelet-derived growth factor*», etc. Cette plus grande expression modifie donc l'angiogénèse, le transport du glucose et la croissance via différents mécanismes. Lors de la normoxie, HIF-2a est visé par le complexe VHL en vue de sa dégradation, ce qui a pour but de contrôler la production des facteurs ci-haut mentionnés. Dans le contexte d'une perte de fonction des produits de transcription du gène VHL, HIF-2a est donc non contrôlé et une production des différents facteurs est faite sans inhibition. Dans le contexte où ces facteurs sont

produits de façon anormale, ils ont un rôle important à jouer dans la carcinogénèse du cancer du rein.

Figure 3 – Mutation du gène VHL



Reproduit avec permission de Vira et al.<sup>15</sup>

Comme mentionné plus haut, le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur. Ainsi, pour perdre sa fonction, les deux allèles doivent être mutés. Donc, dans certains cancers du rein à cellules claires non familiaux, ces mutations arrivent de manière sporadique sur chacun des allèles. Cependant, chez un patient avec la maladie de VHL, un allèle est déjà muté de façon constitutionnelle. Ainsi, puisqu'il ne reste qu'un seul allèle devant être muté, cela explique la plus grande fréquence des tumeurs chez ces patients.

La caractérisation de la maladie de VHL a enrichi notre compréhension de la pathogénèse du cancer du rein sporadique et a ainsi permis le développement de plusieurs thérapies ciblées, comme certaines thérapies ayant pour cible l'angiogénèse.<sup>16</sup> En effet, parmi ceux-ci, le sunitinib et le pazopanib sont des inhibiteurs de l'angiogénèse très utilisés en première ligne pour le traitement du

cancer du rein métastatique<sup>17</sup>. Aussi, le bevacizumab est un anticorps visant le «*vascular endothelial growth factor*» et peut être utilisé pour le traitement du cancer du rein métastatique<sup>17</sup>. En somme, cette voie est cruciale dans la pathogénèse du cancer du rein et fait l'objet de plusieurs études sur de nouvelles molécules en cancer du rein métastatique (la dernière sur le cabozantinib)<sup>18</sup>.

Plusieurs autres cascades et systèmes de régulation sont en jeu dans la pathogénèse du cancer du rein. Parmi ceux-ci, celle du «*mechanistic target of rapamycin*» est aussi importante. En effet, la cascade du «*mechanistic target of rapamycin*» est complexe et se termine par une modulation des HIF-alpha (1 et 2) ainsi que d'autres facteurs de croissance<sup>12</sup>. Son expression peut être dérégulée par des mutations et ainsi promouvoir la carcinogénèse du cancer du rein. Finalement, cette cascade est également visée par de nouvelles thérapies ciblées, comme l'everolimus.<sup>12,17</sup>

Dans les dernières années, la co-stimulation des lymphocytes dans leurs interactions avec les tumeurs fut grandement étudiée. En effet, après la reconnaissance d'un antigène, les lymphocytes sont soumis à des signaux co-activateurs ou co-inhibiteurs et ces signaux sont parfois déréglés dans certains cancers<sup>19</sup>. Par exemple, la voie du Programmed Death 1 et Programmed Death ligand 1 est une voie co-inhibitrice qui est parfois exprimée dans certaines tumeurs, créant ainsi un milieu d'immunotolérance. Par exemple, le nivolumab, un inhibiteur de Programmed Death 1, a été développé et est utilisé dans le traitement du cancer du rein métastatique<sup>20</sup>.

## Présentation clinique

Historiquement, les patients atteints du cancer du rein se présentaient davantage avec des symptômes systémiques en lien avec leur maladie. Cependant, depuis l'avènement de l'imagerie abdominale et de son impact sur la migration du stade au diagnostic, la majorité des patients sont maintenant diagnostiqués alors qu'ils sont asymptomatiques. Les symptômes constitutionnels ou la triade classique du cancer du rein (douleur, hématurie, masse palpable) sont maintenant plus rares. Il est évident que si le cancer du rein se présente de façon plus avancée, des symptômes dus à la progression locale et/ou à distance peuvent toujours être remarqués.

De façon intéressante, le cancer du rein peut engendrer plusieurs symptômes paranéoplasiques. Cet aspect lui a d'ailleurs valu le nom de «tumeur de l'interniste» par le passé. Par exemple, l'anémie ou la polycythémie, l'hypercalcémie, l'hypertension ou même une dysfonction hépatique peuvent être retrouvés<sup>21-23</sup>. Ces symptômes sont importants à identifier, car ceux-ci peuvent être associés à un moins bon pronostic<sup>22</sup>.

Cependant, puisque la majorité des patients se présentent maintenant de façon asymptomatique et sont pour la plupart diagnostiqués par imagerie abdominale, le terme de «tumeur du radiologiste» est aujourd'hui plus utilisé et approprié.

Il est aussi important de porter une attention particulière à l'évaluation objective des comorbidités d'un patient ainsi qu'à sa condition générale. Précisément, les comorbidités peuvent être décrites une à une ou transposées dans un «score» de comorbidité. Un score souvent utilisé est celui du Charlson Comorbidity Index. Cet index attribue une importance numérique à plusieurs comorbidités afin de déterminer un seul score représentant la complexité des



comorbidités d'un patient (NB: dans certains articles de cette thèse, la modification de Klabunde du Charlson Comorbidity Index ou la méthode de Elixhauser sont utilisées pour décrire les comorbidités)<sup>24-26</sup>. Aussi, en pré-opératoire, la classification de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) est souvent utilisée, car elle représente un outil facile d'évaluation globale d'un patient (voir Annexe, Tableau A1)<sup>27</sup>. Afin d'évaluer l'état général d'un patient, deux classifications sont très souvent utilisées dans la littérature et dans la pratique quotidienne : la classification de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et la classification de Karnofsky<sup>28,29</sup>. L'importance de ces scores et de ces classifications est multiple: la standardisation à travers la littérature ainsi qu'à travers les différents intervenants cliniques dans un même dossier, le suivi longitudinal d'un patient, la possibilité de baliser les indications d'un traitement, etc.

### Stade clinique

La version la plus récente de la stadification du cancer du rein vient de la 7<sup>e</sup> édition de l'American Joint Committee on Cancer<sup>30</sup>. Cette classification se base sur la valeur pronostique d'une caractéristique de la maladie afin de l'intégrer dans une catégorie de stade. La stadification du cancer du rein est décrite dans le Tableau II.

Tableau II – Système de stadification international TNM pour le cancer du rein

<b>T : tumeur primaire</b>	
Tx	Tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Pas d'évidence de tumeur
T1a	Tumeur confinée au rein de $\leq 4.0$ cm
T1b	Tumeur confinée au rein de $>4.0$ cm et $\leq 7.0$ cm
T2a	Tumeur confinée au rein de $>7.0$ cm et $\leq 10.0$ cm
T2b	Tumeur confinée au rein de $>10.0$ cm
T3a	Tumeur s'étend de façon grossière dans la veine rénale ou ses branches segmentaires (contenant du muscle) OU dans la graisse des sinus sans dépasser le fascia de Gerota
T3b	Tumeur s'étend de façon grossière dans la veine cave: sous le diaphragme
T3c	Tumeur s'étend de façon grossière dans la veine cave: par-dessus le diaphragme OU envahit la paroi de la veine cave

T4	Tumeur envahit au-delà du fascia de Gerota (incluant l'extension contigüe de la glande surrénale ipsilatérale)		
<b>N : ganglions régionaux</b>			
Nx	Ganglions régionaux ne peuvent être évalués		
N0	Pas de métastases ganglionnaires		
N1	Métastases au niveau des ganglions régionaux		
<b>M : métastases à distance</b>			
Mx	Métastases à distance ne peuvent être évaluées		
M0	Pas de métastases à distance		
M1	Présence de métastases à distance		
<b>Stade: regroupements</b>			
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1 ou T2	N1	M0
	T3	N'importe quel N	M0
Stade IV	T4	N'importe quel N	M0
	N'importe quel T	N'importe quel N	M1

Modifié et traduit avec permission de Campbell-Walsh Urology<sup>14</sup>

## Complexité des tumeurs

La description d'une masse rénale peut être difficile. Dans ce contexte, plusieurs auteurs ont développé différents outils afin de tenter de standardiser ces descriptions.

Kutikov et Uzzo ont décrit un score intitulé le «R.E.N.A.L. nephrometry score» (RNS)<sup>31</sup>. Les auteurs ont révisé la littérature chirurgicale et ont identifié des caractéristiques de tumeur importantes qui prédisent diverses issues comme, par exemple, les complications ou les issues oncologiques. Ce score se décline en cinq éléments pour lesquels on assigne des points selon la catégorie : taille de la tumeur, exophytique vs endophytique, position rapprochée avec le système collecteur ou un sinus, localisation antérieure vs postérieure et localisation par rapport aux lignes polaires (supérieure, inférieure, médiane). Chaque catégorie se voit octroyer de 1 à 3 points selon la classification, sauf le statut antérieur ou postérieur (simplement un suffixe : a pour antérieur, p pour postérieur et x pour non descriptible). Ceci génère un score total de 12 points. Un autre suffixe est aussi ajouté (h) si la tumeur est hilare. Les auteurs ont ensuite subdivisé le score en trois catégories : complexité faible (4-6), modérée (7-9) et haute (10-12). Dans leur rapport initial de cette classification, les tumeurs de complexité faible et modérée étaient le plus souvent traitées avec une néphrectomie partielle, principalement de manière minimalement invasive. Cependant, les tumeurs à haute complexité étaient plus souvent traitées par néphrectomie partielle ouverte ou néphrectomie radicale laparoscopique.

Ficarra et al. ont également développé une classification anatomique pré-opératoire intitulée le «PADUA score» et ont corrélié cette classification aux complications post-opératoires de leur série de néphrectomie partielle ouverte<sup>32</sup>. Les caractéristiques intégrées au score sont les suivantes : localisation polaire, proportion exophytique de la tumeur, localisation latérale vs médiale, implication

du sinus rénal, implication du système collecteur urinaire, la taille de la tumeur et la position antérieure/postérieure. Les 6 premières caractéristiques se voient attribuer des points et la dernière un suffixe, de manière similaire au RNS. La différence majeure avec le RNS est la définition de certains repères anatomiques (lignes polaires, etc). Les auteurs ont également subdivisé leur score en trois catégories: 6-7, 8-9 et 10 ou plus. Cette catégorisation était associée fortement aux complications post-opératoires: plus haut le score, plus haut le risque de complications.

Simmons et al. ont développé un index de complexité qui caractérise la centralité d'une masse rénale (le C-index)<sup>33</sup>. Il s'agit du rapport entre 1) la distance entre le centre du rein et la masse et 2) le rayon de la tumeur. Ces distances sont facilement mesurables avec des images de tomographie abdominale et permettent une appréciation de la centralité de la masse. Un C-index de  $<1$  signifie qu'une partie de la masse est surimposée au centre du rein tandis qu'un C-index de 1 signifie que la limite de la masse touche le centre. Ils ont ensuite étudié le C-index dans leur cohorte chirurgicale de néphrectomie partielle laparoscopique. Lorsqu'ils ont évalué la qualité de prédiction du C-index dans une analyse de régression linéaire multivariée pour différentes issues chirurgicales, le C-index était un facteur prédictif du temps d'ischémie chaude. La taille de la tumeur l'était aussi.

Ces différents outils sont importants dans la standardisation des études publiées dans la littérature, mais peuvent aussi être utilisés comme outils de prédiction de différentes issues.

## Histologie

La définition et la catégorisation des différents types de carcinome du rein ont été modifiées dans la nouvelle classification de l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Société Internationale d'uro-pathologie en 2016<sup>34</sup>.

Le carcinome rénal à cellules claires est l'histologie la plus fréquente du cancer du rein (environ 80%)<sup>35</sup>. Cette tumeur provient des tubules proximaux. Au niveau macroscopique, la tumeur a un aspect jaunâtre-doré tandis qu'au niveau microscopique, on retrouve un cytoplasme très clair et une vascularisation riche. La cascade du complexe de VHL et de HIF, ainsi que celle du «*mechasnistic target of rapamycin*» font partie intégrante de la pathophysiologie de cette entité<sup>35</sup>.

Les tumeurs de type papillaire représentent environ 10% des carcinomes rénaux. Ce type de tumeur origine également des tubules proximaux. Au niveau macroscopique, on peut remarquer une capsule fibreuse qui circonscrit une masse qui peut varier du jaune à une teinte brunâtre. Les tumeurs papillaires sont subdivisées en deux : le type 1 et le type 2. Les tumeurs papillaires de type 1 ont un noyau de bas grade avec des cellules basophiles. Ils ont normalement un meilleur pronostic que le type 2. Les tumeurs papillaire de type 1 peuvent être associées au syndrome du carcinome rénal papillaire héréditaire, où une mutation du c-MET est retrouvée. Les tumeurs de type 2 ont davantage un noyau avec un haut grade et on y retrouve des cellules éosinophiliques. Ce type de tumeur peut être associé au syndrome de carcinome rénal et leiomyomatose familial, où une mutation du gène de la fumarate hydratase est présente (chromosome 1). Quoique la distinction microscopique ainsi que la pathophysiologie semble claire entre les deux types de tumeurs, ils existent plusieurs tumeurs qui affichent des caractéristiques mixtes. Ainsi, il est parfois difficile d'évaluer la valeur pronostique réelle de chaque type, indépendamment du grade et du stade de la maladie<sup>34-36</sup>. Finalement, de nouvelles

variantes de ce type de tumeur ont été décrites dans la nouvelle classification: le carcinome rénal associé au syndrome de la léiomyomatose héréditaire et le carcinome rénal papillaire à cellules claires.<sup>34</sup>

Les tumeurs rénales de type chromophile représentent environ 5% des carcinomes rénaux. Ces tumeurs originent des cellules intercalées des tubules collecteurs et sont normalement bien homogènes et circonscrites, avec des cellules polygonales contenant un cytoplasme réticulé. Les carcinomes rénaux de type chromophile sont normalement associés à un bon pronostic. Ils peuvent être associés au syndrome de Birt-Hogg-Dubé avec une mutation du gène de la folliculine sur le chromosome 17. Il peut être difficile de différencier ce type de tumeur avec les oncocytomes, surtout sur de petits échantillons, comme ceux d'une biopsie rénale.

Parmi les autres histologies, on retrouve plusieurs carcinomes rénaux qui ne peuvent être classifiés (<5%)<sup>35</sup>. Ceux-ci sont aussi associés à un moins bon pronostic que le carcinome rénal à cellules claires. Aussi, les carcinomes de type «collecting duct» sont très rares (<1-2% des carcinomes rénaux), mais sont associés à un stade avancé au diagnostic et à un pronostic très sombre<sup>35</sup>. La différenciation sarcomatoïde était auparavant décrite comme une histologie à part entière. Cependant, il est maintenant admis qu'il s'agit d'une dédifférenciation d'une histologie sous-jacente. Elle est définie avec un phénotype de type «spindle cell». Cette dédifférenciation histologique est associée avec un diagnostic à un stade plus avancé, à un pronostic oncologique sombre et une mauvaise réponse aux traitements ciblés<sup>37-41</sup>. De plus, plus la quantité de différenciation sarcomatoïde est retrouvée dans le tissu, plus le pronostic semble être sombre<sup>39,40</sup>. Finalement, l'histologie sous-jacente a aussi une valeur pronostique<sup>42</sup>.

La connaissance de ces différents carcinomes rénaux est primordiale dans la prise en charge des patients, car cette information fait partie des outils importants lors de la génération d'un pronostic oncologique<sup>43</sup>.

En plus du type histologique de carcinome rénal, il existe aussi un grade associé à la tumeur. Cette gradation fut initialement présentée par Fuhrman et consiste en la taille du noyau, sa morphologie ainsi que la caractérisation de ses nucléoles (Tableau IIIa).<sup>44</sup> Cependant, malgré que ce système de gradation fut principalement créé pour les carcinomes rénaux à cellules claires, il a été utilisé de façon extensive dans plusieurs autres types de tumeurs. Malgré le fait que certains auteurs ont montré sa validité pour les tumeurs papillaires, il ne peut être utilisé pour les tumeurs chromophobes et n'a pas été validé pour plusieurs autres types de carcinome rénaux<sup>34</sup>. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande un nouveau système de gradation: la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Société Internationale d'uro-pathologie (Tableau IIIb)<sup>34</sup>. Ce système a 4 catégories et se base sur l'aspect du nucléole pour les grades 1-3 et sur l'aspect du noyau, des possibles dédifférenciations et d'autres caractéristiques pour le grade 4. Ce système a été validé pour les carcinomes rénaux à cellules claires et papillaires, mais pas pour les autres types, en raison des échantillons limités dans les études.<sup>34</sup>

Tableau III – Classification du grade nucléaire de Fuhrman(a) et de la OMS/SIUP(b)

Grade	a) Classification de Fuhrman			b) Classification de OMS/SIUP
	Taille du noyau	Bordures du noyau	Nucléoles	
1	10 um	Rond, uniforme	Absent ou non perceptibles*	Nucléoles sont absents (ou non perceptibles*) et basophiliques à M de 400x
2	15 um	Irrégulier	Petits (visibles à M 400x)	Nucléoles sont perceptibles et éosinophiliques à M 400x, mais visibles et non proéminents à M 100x
3	20 um	Irrégulier	Proéminents	Perceptibles et éosinophiliques à M 100x
4	≥20 um	Bizare, souvent multilobé	Proéminents, présence d'amas de chromatine lourde	Pléomorphisme nucléaire extrême, cellules géantes multinuclées et/ou différenciation rhabdoïde et/ou sarcomatoïde

M = magnification

OMS/SIUP: l'Organisation Mondiale de la Santé/Société Internationale d'uro-pathologie

\* traduction libre de l'anglais («inconspicuous»)

Traduit et adapté avec permission de Campbell-Walsh Urology (a)<sup>14</sup> et de Moch et al. (b)<sup>34</sup>



## **La biopsie rénale**

### **Le taux de succès, le taux de précision et la prédiction du résultat de la biopsie rénale**

Il est parfois difficile de comparer les études publiées sur la biopsie rénale en raison des différentes définitions utilisées. Historiquement, dans les premières séries publiées, le taux d'échec dû à des erreurs techniques (ex. matériel insuffisant) et le taux de diagnostic histologique inexact étaient significatifs<sup>45</sup>. Ces taux ont grandement diminué avec l'expérience grandissante des centres d'expertise<sup>45,46</sup>. En effet, dans une des plus grandes séries de biopsie rénale publiée en 2015 (n=529), Richard et al ont décrit un taux global de diagnostic de 90% après une série de biopsie et 94% après une deuxième série de biopsie (si la première n'était pas diagnostique)<sup>47</sup>. De plus, l'histologie était concordante dans 93% des cas avec la pathologie finale. Ces résultats sont similaires aux autres données publiées dans plusieurs séries récentes<sup>45,46</sup>. Cependant, le principal problème avec la biopsie rénale est la valeur prédictive négative. Dans une revue de la littérature récente par Patel et al., la valeur prédictive négative était de moins de 70%<sup>48</sup>. Cependant, cette donnée est très probablement contaminée par des biais de sélection. En effet, pour obtenir une concordance entre une biopsie bénigne et un spécimen chirurgical, il faut que le clinicien ait décidé d'opérer un patient avec pathologie bénigne pour une raison: progression de la taille de la masse, etc. Ainsi, le clinicien sélectionne donc les cas avec la plus grande probabilité de pathologie maligne parmi les résultats de biopsie bénigne.

La concordance du grade de la tumeur entre l'histologie obtenue sur la biopsie et la pathologie est, quant à elle, modeste. Cependant, en reclassifiant le grade de quatre à deux catégories (bas (1-2) et haut (3-4)), la concordance est grandement améliorée (de 63 à 94% dans la série par Richard et al.)<sup>45-47</sup>.

Aussi, la prédiction de d'autres facteurs de mauvais pronostic n'est pas idéale avec la biopsie rénale. En effet, par exemple, le succès de la biopsie pour détecter une différenciation sarcomatoïde (quoi que rare dans un stade localisé et <4 centimètres<sup>38</sup>) est faible<sup>46</sup>.

Ces deux dernières informations (grade élevé ou histologie avec mauvais pronostic) sont souvent recherchées par les cliniciens en incluant la biopsie dans leur décision du choix de traitement pour un patient.

Plusieurs auteurs ont essayé de prédire le succès de la biopsie (diagnostique vs non-diagnostique). Spécifiquement, le volume de la tumeur<sup>46,47</sup>, la localisation (exophytique > endophytique)<sup>46,47</sup> ainsi que la nature de la lésion (solide > kystique)<sup>46</sup> ont été associés à une plus grande probabilité d'obtenir une biopsie diagnostique.

Certains facteurs cliniques comme la taille de la tumeur, sa localisation ou sa complexité, peuvent aussi aider à prédire la malignité des lésions<sup>49-51</sup>. Par exemple, dans une méta-analyse de séries chirurgicales américaines, Johnson et al ont estimé que la proportion de masses bénigne selon la taille était de 40.3% (masse de <1 cm), 20.9% (1-2 cm), 19.6% (2-3 cm), 17.2% (3-4 cm), 9.2% (4-7 cm) et 6.4% (>7 cm)<sup>50</sup>. Auparavant, ces facteurs étaient importants dans le contexte des résultats peu concluants de la biopsie. Cependant, avec l'amélioration de cette dernière, les facteurs cliniques prédictifs ajoutent de moins en moins d'information supplémentaire à la biopsie elle-même<sup>52</sup>.

## **La sécurité de la biopsie rénale**

### **a) Le faible taux de complications**

Le risque de complications suivant la biopsie, principalement hémorragiques (hématome, saignement actif, etc) et pulmonaires (pneumothorax, etc), a souvent été vu comme une barrière à la biopsie dans le contexte des petites masses rénales.

Cependant, avec l'équipement et l'expérience actuelle des centres, nous savons maintenant que ce risque est faible (<10% complications, <1% de complications majeures<sup>45-47</sup>). De plus, la majorité des complications est souvent représentée par des hématomes découverts à l'imagerie de contrôle post-procédure, sans nécessairement se traduire par un impact clinique. Effectivement, Richard et al. ont rapporté un taux de 8.4% de complications. Précisément, 75% de ces complications étaient des hématomes découverts à l'imagerie et la quasi-totalité de toutes leurs complications étaient de grade 1<sup>47</sup>. Donc, la biopsie rénale, lorsque faite dans des centres d'expérience, est très sécuritaire. Ainsi, le risque de complications ne devrait pas être une barrière à la biopsie rénale.

#### **b) Ensemencement de tumeur dans le trajet de biopsie**

Le risque de l'ensemencement de tumeur dans le trajet de la biopsie est rarissime. En effet, quelques très rares cas avaient été décrits parmi les premières séries. Cependant, actuellement, avec l'amélioration de la technique («chemise de travail», etc) et le recul sur son utilisation, il est clair que cette complication est extrêmement rare<sup>45</sup>.

### **Indications, contextes et perspectives de l'utilisation de la biopsie**

#### **a) Lignes directrices et mise en contexte**

La biopsie est maintenant recommandée pour guider la prise en charge non chirurgicale des petites masses rénales ou pour départager entre un traitement chirurgical ou non chirurgical (Tableau IV). La biopsie des petites masses rénales devrait être utilisée dans plusieurs contextes.

Tableau IV – Résumé et extraits des lignes directrices sur le rôle biopsie

Lignes directrices, année	Extraits sur le rôle de la biopsie
Canadiennes, CUA, 2015 <sup>53</sup>	<p>«should be reserved for patients in whom the results might change management»                      «biopsy should be done at the time of probe ablation, if not before»                      «repeat biopsy may be considered»</p>
Européennes, EAU, 2014 <sup>54</sup> (+ version complète)	<p>«Percutaneous renal tumour biopsies are increasingly being used (1) for histological diagnosis of radiologically indeterminate RMs to avoid surgery in the event of benign lesions; (2) to select patients with small RMs for surveillance approaches; (3) to obtain histology before ablative treatments; and (4) to select the most suitable medical and surgical treatment strategy in the setting of mRCC (LE 3)»                      Recommendations:                      «A renal tumour biopsy is recommended before ablative therapy and systemic therapy without previous pathology»                      «A percutaneous biopsy is recommended in patients in whom active surveillance is pursued»                      «A percutaneous renal tumour biopsy should be obtained with a coaxial technique»</p>
Américaines, NCCN, 2014 <sup>55</sup>	<p>«needle biopsy is not always necessary before surgery, especially in patients and clear findings in the imaging studies. In selected individuals, needle biopsy may be considered for small lesions to establish diagnosis of RCC and guide active surveillance strategies, cryosurgery, and radiofrequency, and ablation strategies. »</p>
Américaines, AUA, 2009 (mais mise à jour 2010) <sup>56</sup> (+ version complète)	<p>«This approach is appropriate for patients in whom a wide range of management options are under consideration, ranging from surgery to observation. Renal mass biopsy is not indicated, however, for healthy patients who are unwilling to accept the uncertainty associated with this procedure or for older patients who will only consider conservative management options regardless of biopsy results.»</p>
Américaines, AUA, 2013 (sur le suivi du néo du rein localisé) <sup>57</sup>	<p>«Percutaneous biopsy may be considered in patients planning to undergo active surveillance»                      «Renal biopsy is not indicated for comorbid patients who may consider only conservative management options regardless of biopsy results or have higher risks of biopsy related complications.»                      «The findings of renal biopsy and subsequent neoplasm growth rate should dictate follow-up. [...]»</p>

Premièrement, dans l'optique où le clinicien et le patient hésitent entre un traitement chirurgical et non chirurgical, une histologie bénigne ou maligne pourrait favoriser une approche conservatrice ou plus agressive, respectivement. Cependant, ce type d'indication n'est seulement applicable qu'aux patients âgés et atteints de comorbidités. En effet, les patients jeunes et avec une longue espérance de vie qui sont diagnostiqués avec une petite masse rénale suspecte devraient probablement recevoir le traitement chirurgical (néphrectomie partielle dans ce cas-ci), en raison de l'incertitude du pronostic à long terme d'un résultat bénin d'une biopsie.

Deuxièmement, si un traitement non-chirurgical est décidé, mais que le patient ou le clinicien hésitent sur le type de prise en charge (surveillance active vs. ablation de tumeur), le résultat de la biopsie peut aider à départager un traitement au lieu d'un autre.

Troisièmement, dans le cas où le type de prise en charge non-chirurgicale est déjà connu, la biopsie est d'autant plus importante. Dans le cas où le traitement choisi est l'ablation de tumeur, tous les patients devraient avoir une biopsie de la masse rénale, préférentiellement avant la procédure. Ainsi on peut préciser le pronostic, mais surtout le suivi. En effet, les différentes lignes directrices tendent à moduler l'intensité du suivi selon l'histologie (sera discuté au Chapitre 2). De façon similaire, les patients pris en charge avec la surveillance active devraient recevoir la biopsie pour diriger le suivi (sera discuté au Chapitre 2). Donc, le type de suivi ainsi que le déclencheur pour intervenir peuvent être différents selon l'histologie obtenue à la biopsie.

Cependant, si le résultat de la biopsie n'influencerait pas la prise en charge, elle ne devrait pas être offerte. Un exemple simple est celui où un patient est sous attente vigilante (discutée au Chapitre 2). Il ne pourrait jamais recevoir de traitement même si la maladie progressait. Dans un autre ordre d'idée, dans le

contexte de recherche, les résultats de biopsie nous permettent d'augmenter la qualité de l'évidence scientifique. Aussi, la biopsie peut être très utile dans des contextes particuliers comme: masses bilatérales, rein unique, suspicion de récurrence post ablation de tumeur, maladie métastatique, etc.

Finalement, Volpe et al ont montré que la biopsie rénale peut avoir un impact dans la prise en charge clinique (changement de prise en charge, etc) dans 24-69% des cas, tout dépendant des études sélectionnées<sup>46</sup>.

## **b) L'utilisation actuelle et future de la biopsie**

Dans un sondage américain publié en 2011, 64% des urologues utilisaient la biopsie rénale pour plusieurs raisons<sup>58</sup>. Parmi celles-ci: la suspicion d'une autre étiologie maligne, l'âge, les comorbidités, les masses bilatérales, un rein unique ou la planification de la surveillance active, etc. De manière similaire, dans un sondage britannique publié en 2007, 43% des urologues n'utilisaient pas la biopsie<sup>59</sup>. Les deux raisons les plus souvent énoncées étaient le risque de faux négatifs ainsi que l'absence de changement dans la prise en charge. Dans le contexte de l'ablation de tumeur, 89-94% des urologues académiques ont mentionné faire une biopsie avant ou pendant l'ablation de tumeur lors de deux sondages américains publiés en 2008 et en 2013<sup>60,61</sup>. Ce type d'information a été recueilli pour le Canada dans une des études de cette thèse (Chapitre 4). Il est difficile de comparer les données des différentes études sur ce sujet, car la place de la biopsie dans la prise en charge des petites masses rénales change constamment.

Une des grandes difficultés dans la prise en charge des petites masses rénales est de cerner quel patient aura une évolution défavorable. En effet, nous savons que les petites masses rénales évoluent de façon lente dans la plupart des cas (0.13 cm/année)<sup>62</sup>. Cependant, dans certains cas, il peut y avoir une progression en taille ou, dans de très rares cas, une progression vers un état métastatique<sup>63</sup>. Puisque peu

d'indices cliniques et histologiques sont disponibles pour définir le pronostic individuel des patients avec des petites masses rénales<sup>49</sup>, l'analyse du matériel histologique à la recherche de marqueurs spécifiques peut s'avérer très intéressante<sup>46</sup>. Plusieurs auteurs ont tenté d'établir des marqueurs de mauvais pronostic à l'aide du matériel obtenu à la biopsie<sup>46</sup>. Cependant, aucun de ces marqueurs n'a démontré une prédiction assez précise pour qu'il soit disséminé en clinique.

## **Conclusion**

En conclusion, l'importante amélioration de la biopsie des petites masses rénales rend maintenant son utilisation intéressante. Cependant, les limitations inhérentes à la biopsie rénale (valeur prédictive négative, prédiction de facteurs de mauvais pronostic, etc) font qu'il est difficile de définir les indications claires de biopsie rénale afin de changer la conduite clinique. Cependant, il y a consensus qu'une biopsie rénale devrait être faite lors de l'ablation de tumeur et dans plusieurs cas de surveillance active.

## **CHAPITRE 2 – PRISE EN CHARGE DU CANCER DU REIN LOCALISÉ**

### **Options thérapeutiques pour la prise en charge du cancer du rein localisé**

Lors de la prise en charge d'un cancer du rein localisé et, plus précisément, d'une petite masse rénale, quatre options principales sont disponibles:

1. Néphrectomie radicale (par voie ouverte, laparoscopique ou robotique)
2. Néphrectomie partielle (par voie ouverte, laparoscopique ou robotique)
3. Ablation de tumeur (radiofréquence, cryoablation, etc.; par voie laproscopique ou percutanée)
4. Observation (attente vigilante ou surveillance active)

Dans ce chapitre, les connaissances actuelles sur ces options seront révisées et décrites.



## Traitement chirurgical

### La chirurgie pour le traitement du cancer du rein localisé : perspectives historiques

La première néphrectomie planifiée fut pratiquée en 1860 par Gustave Simon chez une patiente souffrant d'une fistule urinaire secondaire à une chirurgie gynécologique<sup>64</sup>. Cette patiente survécut à la chirurgie. C'est en 1875 que la première néphrectomie pour néoplasie fut réalisée par Langerbuch, chirurgie qui fut également un succès. Dans les premières années de la néphrectomie radicale, cette procédure était associée à un taux de mortalité très élevé (tout près de deux patients sur trois). Il fallut attendre l'application de plusieurs règles d'asepsie pour voir ce taux de mortalité diminuer de façon significative<sup>64</sup>. C'est en 1903 que fut réalisée la néphrectomie radicale telle qu'on la connaît, quoi que la technique fut perfectionnée dans les années qui suivirent.

La première néphrectomie partielle, fut réalisée par Czerny, un apprenti de Simon, en 1887 pour un angiosarcome rénal<sup>64,65</sup>. Cependant, cette procédure resta peu populaire dans le traitement des tumeurs jusqu'à la fin du 20<sup>e</sup> siècle en raison de la crainte de complications hémorragiques per-opératoire ou retardée, de fistules, mais surtout de récurrences tumorales locales ou à distance. Pendant de nombreuses années, cette procédure n'était indiquée que chez les patients qui n'avaient pas un rein controlatéral normal. Chez les patients avec un rein controlatéral sain, cette chirurgie était considérée comme un risque non nécessaire. C'est avec des résultats oncologiques satisfaisants provenant d'études

de la fin du 20<sup>e</sup> siècle que la néphrectomie partielle a été considérée comme primordiale par la communauté urologique.<sup>66</sup>

En effet, la néphrectomie radicale a longtemps été l'étalon d'or pour le traitement du cancer du rein localisé. Cependant, avec l'amélioration de la technique de néphrectomie partielle et d'excellents résultats oncologiques (comparable à la néphrectomie radicale<sup>67-69</sup>), la néphrectomie partielle est devenue le traitement de choix pour le cancer du rein localisé, principalement pour les plus petites masses<sup>53,55,70</sup>. La place de la néphrectomie radicale est donc réservée pour les plus volumineuses masses (où une néphrectomie partielle pourrait compromettre l'issue oncologique) ou dans des contextes particuliers (par exemple, lorsqu'une néphrectomie partielle n'est pas possible). Par exemple, les lignes directrices canadiennes recommandent de tenter le plus possible de procéder avec la néphrectomie partielle, même si celle-ci est ouverte. En effet, ils suggèrent la néphrectomie partielle ouverte avant la néphrectomie radicale laparoscopique<sup>53</sup>.

### **Néphrectomie partielle et néphrectomie radicale dans le cancer du rein localisé: complications, fonction rénale et issues oncologiques**

Une seule étude prospective randomisée comparant la néphrectomie partielle et la néphrectomie radicale est disponible<sup>71-73</sup>. Dans cette grande étude multicentrique, 541 patients avec une tumeur de <5 cm ont été randomisés entre une néphrectomie radicale (n=273) et une néphrectomie partielle (n=268). Cette étude fut terminée avant le recrutement complet en raison du manque de patients. Parmi ceux qui ont réellement eu le traitement pour lequel ils ont été randomisés (néphrectomie radicale, n=248; néphrectomie partielle, n=226), la vaste majorité des patients ont eu des pertes sanguines de moins de 0.5 litre<sup>71</sup>. Un saignement

significatif, défini comme étant plus d'un litre, est survenu respectivement chez 3.1% et 1.2% des patients ayant reçu la néphrectomie partielle et radicale. Une fistule urinaire s'est développée chez 10 (4.4%) des patients randomisés et ayant reçu la néphrectomie partielle. Parmi ceux-ci, deux ont eu un stent urétéral, deux ont eu un tube de néphrostomie et un a reçu une chirurgie de réparation de cette fistule. Le taux de dommage à la plèvre (11.5% vs. 9.3% pour la néphrectomie partielle et radicale) et le taux de dommage à la rate (0.4% vs 0.4% pour la néphrectomie partielle et radicale) étaient similaires dans les deux groupes. Le taux de réopération en raison d'une complication était de 4.4% pour la néphrectomie partielle et 2.4% pour la néphrectomie radicale.

En terme de fonction rénale, Scosyrev et al. ont rapporté l'effet de la néphrectomie partielle vs néphrectomie radicale sur la fonction rénale (calculée avec le taux de filtration glomérulaire) dans cette même étude. Durant un suivi médian de 6.7 années, des taux de filtration glomérulaire de  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> et de  $< 45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> furent atteints par 85.7% et 49.0% des patients après néphrectomie radicale et 64.7% et 27.1% après néphrectomie partielle ( $p < 0.001$ ). Cependant, ils ne détectèrent pas de différence significative dans la survenue d'insuffisance rénale sévère ( $< 30$  ou  $< 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Dans l'évaluation des issues oncologiques de cette étude, Van Poppel et al. ont décrit, dans l'analyse «intention to treat», un taux de survie globale de 75.7% et 81.1% pour la néphrectomie partielle et radicale, respectivement (Hazard Ratio (HR): 1.50, Intervalle de confiance à 95% (IC95%) : 1.03-2.16, supériorité  $p = 0.03$ )<sup>72</sup>. Cependant, dans les sous-analyses chez les patients avec cancer du rein prouvé (NP vs NR: 75.2% vs 79.4%, HR 1.43,  $p = 0.07$ ) et pour ceux qui avaient des caractéristiques cliniques et pathologiques finales compatibles avec les critères de l'étude (NP vs NR: 78.0 % vs 79.6%, HR : 1.34,  $p = 0.17$ ), cet effet

était nettement moins prononcé et non statistiquement significatif. Quatre patients dans le groupe néphrectomie radicale et huit dans le groupe néphrectomie partielle sont décédés en raison du cancer du rein (HR 2.06, IC95% 0.62-6.81,  $p=0.23$ ). Le taux de progression à 10 ans était de 4.1% et 3.3% après néphrectomie partielle et radicale, respectivement ( $p=0.48$ )

Les principales critiques de cette étude sont le faible recrutement de patients ainsi que le grand taux de contamination entre les groupes. Ainsi, cela limite la généralisabilité de l'étude. Cependant, il s'agit de la seule évidence de type I disponible.

Deux revues systématiques de la littérature et méta-analyses sur la comparaison entre les deux approches sont importantes et doivent être décrites<sup>67-69</sup>.

Kim et al. ont effectué une méta-analyse de plusieurs études comparant la néphrectomie partielle et radicale<sup>69</sup>. Ils ont décrit une moins grande mortalité globale après néphrectomie partielle (HR 0.81, IC95% 0.76-0.87,  $p<0.0001$ ), une moins grande mortalité due au cancer après la néphrectomie partielle (HR 0.71, IC95% 0.59-0.85,  $p=0.0002$ ) et une moins grande survenue d'insuffisance rénale chronique sévère (HR 0.39, IC95% 0.33-0.47,  $p<0.0001$ ). De façon intéressante, l'effet bénéfique de la néphrectomie partielle sur la mortalité due au cancer était quasiment entièrement dû à une seule étude provenant de la base de données Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare<sup>74</sup>. Lorsque cette étude était exclue de l'analyse, l'effet n'était plus cliniquement et statistiquement significatif (HR 0.98, IC95% 0.79-1.22).

Pierorazio et al. ont effectué une revue extensive de la littérature dans le cadre d'un projet d'évaluation du cancer du rein localisé pour une institution gouvernementale américaine («Agency for Healthcare Research and

Quality»)<sup>67,68</sup>. La qualité des évidences était en général de faible à modérée. Dans leur méta-analyse, la survie spécifique au cancer à 5 ans pour un cancer du rein localisé était de 95.5% (IC 95% : 91-97.5%) et de 97.8% (94.4-99.3%) après néphrectomie radicale et néphrectomie partielle (études SEER: HR 1.19, IC 95% 0.94-1.42; études non SEER: HR 1.08, IC 95% 0.87-1.33). Ils ont décrit une survie globale à 5 ans de 86.3% (IC 95% : 76-91.9%) et de 92.3% (IC 95%: 82.7-96.7%) après néphrectomie radicale et néphrectomie partielle (études SEER: HR 1.23, IC95% 1.13-1.33; études non SEER: HR 1.09, IC95% 0.88-1.34). La survenue d'insuffisance rénale importante (insuffisance chronique de stade $\geq$ 3) était présente chez 32% (médiane de suivi de 54.6 mois) et 12% (médiane de suivi de 71.1 mois) des patients après la néphrectomie radicale et partielle, respectivement (HR 2.56, IC95% 1.97-3.32). Ils ont aussi décrit plusieurs complications et événements défavorables péri-opératoires. Le taux de transfusion après la néphrectomie radicale et partielle était respectivement de 7.3% et 16.3% (HR 0.75, IC95% 0.60-0.94), tandis que le taux d'insuffisance rénale aiguë était de 1.6% et 1.4% (tout cancer localisé: HR 1.30, IC95% 0.9-2.00; seulement T1a: HR 1.40, IC95% 1.1-1.7). Finalement, des complications mineures (Clavien I-II<sup>†</sup>) étaient enregistrés dans respectivement 18.7% et 24.1% après néphrectomie radicale et néphrectomie partielle (HR 0.87, IC95% 0.73-1.04) alors que les complications majeures (Clavien III-IV) étaient enregistrées respectivement dans 2.8% et 5.9% (HR 0.71, IC95% 0.49-1.05). Par exemple, dans leur méta-analyse, la fuite urinaire survenait après 2.8% des néphrectomies partielles (IC95% 0-20.5%). Ces données sont importantes tant pour conseiller

---

<sup>†</sup> Il s'agit de la classification de Clavien-Dindo, une des classifications les plus utilisées dans la littérature pour décrire les complications post-opératoires. La classification se trouve en Annexe (Tableau A2).

les patients dans la prise en charge idéale que dans l'évaluation des traitements en vue de la création de guides de meilleure pratique.

Le débat sur la mortalité due à d'autres causes ou la mortalité globale après néphrectomie partielle ou radicale est toujours présent dans la littérature. Comme mentionné plus haut, l'unique étude randomisée sur le sujet a démontré une mortalité globale supérieure (ou similaire, selon les analyses) avec la néphrectomie radicale par rapport à la néphrectomie partielle<sup>72</sup>. Cependant, cette étude a été critiquée pour plusieurs raisons. De plus, le débat a été relancé lorsque plusieurs études basées sur des données rétrospectives institutionnelles et/ou populationnelles ont montré un avantage de survie globale en faveur de la néphrectomie partielle. Certains auteurs ont avancé que cette différence de survie pourrait être la conséquence biologique de la préservation des néphrons sur d'autres pathologies, comme la maladie cardiovasculaire (qui pourrait être, dans ce cas, secondaire à l'insuffisance rénale ainsi qu'à d'autres mécanismes)<sup>75</sup>. Cependant, d'autres ont argumenté que les conséquences d'une insuffisance rénale dite «chirurgicale» (causée par une chirurgie) sont moins importantes que les conséquences d'une insuffisance rénale dite «médicale»<sup>76</sup>.

Tan et al., dans une étude basée sur la base de données SEER-Medicare (1992-2007) a comparé la survie suivant la néphrectomie partielle et la néphrectomie radicale pour le traitement des masses rénales de <4 cm, en utilisant une variable instrumentale afin d'ajuster pour la non randomisation<sup>77</sup>. Avec 7138 patients sans insuffisance rénale et un suivi médian de 62 mois, les auteurs ont décrit une mortalité due au cancer similaire entre la néphrectomie partielle et la néphrectomie radicale, mais un avantage de la néphrectomie partielle concernant la mortalité due à d'autres causes (HR 0.54; IC95%, 0.34-0.85). Cet avantage se concrétisait en un gain de 15.5 % (IC95%, 5.0-26.0) de

survie due à d'autres causes à 8 ans (nombre nécessaire à traiter de 7). Il est à noter que l'avantage de la néphrectomie partielle était accentué chez les patients plus jeunes (<75 ans) et avec des comorbidités (CCI 1 ou +). D'autres auteurs ont utilisé la base de données SEER-Medicare et ont aussi montré cet avantage de la néphrectomie partielle sur la mortalité due à d'autres causes en utilisant d'autres outils statistiques (ex. score de propensité)<sup>78,79</sup>. Cependant, d'autres ont montré que cet effet semble diminuer avec le temps et affecté par l'âge des patients<sup>80</sup>.

Larcher et al., dans une étude multi-institutionnelle récente, ont analysé la mortalité due à d'autres causes de 1783 patients sans insuffisance rénale après la néphrectomie partielle (n=933) et la néphrectomie radicale (n=790) pour le traitement du cancer du rein T1<sup>81</sup>. Avec un suivi médian de 70 mois parmi les survivants, ils n'ont pas décelé d'avantage de mortalité due à d'autres causes chez les patients ayant reçu la néphrectomie partielle par rapport à ceux ayant reçu la néphrectomie radicale dans la population générale de leur étude. Cependant, dans l'analyse d'interaction, ils ont remarqué que l'effet de la néphrectomie partielle sur la mortalité due à d'autres causes était modifié par les comorbidités (de manière similaire au rapport de Tan et al.<sup>77</sup>), mais pas par l'âge (contrairement au rapport de Tan et al.) ou d'autres variables. Spécifiquement, pour les patients avec une valeur de 0 sur l'échelle de comorbidités de Charlson, la survie sans mortalité due à d'autre cause à 10 ans était de 95% et 94% après la néphrectomie partielle et radicale, respectivement. Cependant, chez les patients avec une valeur de 4 sur l'échelle de comorbidités de Charlson, cette survie à 10 ans était de 86 et 60% après néphrectomie partielle et radicale, respectivement. Ainsi, selon leurs résultats, ce serait plutôt les patients frêles qui bénéficieraient plus d'une néphrectomie partielle. Cependant, il est important de mentionner,

comme le font les auteurs de l'étude, qu'il faut interpréter cet avantage de survie en tenant compte des complications suivant la néphrectomie partielle. Celles-ci sont plus fréquentes et importantes chez les patients avec plus de comorbidités.

D'autres auteurs ont spécifié que l'avantage de survie décelé dans les études institutionnelles ou populationnelles pourrait être engendré par un biais de sélection<sup>82,83</sup>. Par exemple, Shuch et al. ont publié une analyse intéressante de patients traités par néphrectomie partielle (n=1471) ou néphrectomie radicale (n=4299) pour le traitement de cancer T1a dans la base de SEER-Medicare (1992-2007). Chaque groupe chirurgical a été apparié (via plusieurs variables) à deux groupes contrôles aléatoires: un groupe provenant d'un échantillon aléatoire de la population générale de Medicare et un groupe provenant de patients atteints de cancer de la vessie localisé non traité par cystectomie. De façon intéressante, ils n'ont pas montré de plus grande mortalité globale chez les patients après néphrectomie radicale en comparaison à la population générale (Medicare) ou à la population atteinte de cancer de la vessie localisée. Cependant, ils ont montré un avantage de survie globale de la néphrectomie partielle par rapport aux deux groupes contrôles appariés. En effet, si la néphrectomie partielle engendrait un effet bénéfique sur la survie globale par rapport à la néphrectomie radicale, on aurait dû voir une survie similaire chez les patients avec néphrectomie partielle (vs contrôle) et une moins bonne survie chez les patients avec néphrectomie radicale (vs contrôle), ce qui n'est pas le cas. Donc, ces résultats semblent favoriser l'hypothèse du biais de sélection.

Dans le contexte d'une littérature partagée sur le sujet, la néphrectomie partielle reste l'option chirurgicale privilégiée, lorsque possible, pour le traitement du cancer du rein localisé (surtout dans le contexte des petites masses rénales)<sup>53,56,84</sup>.

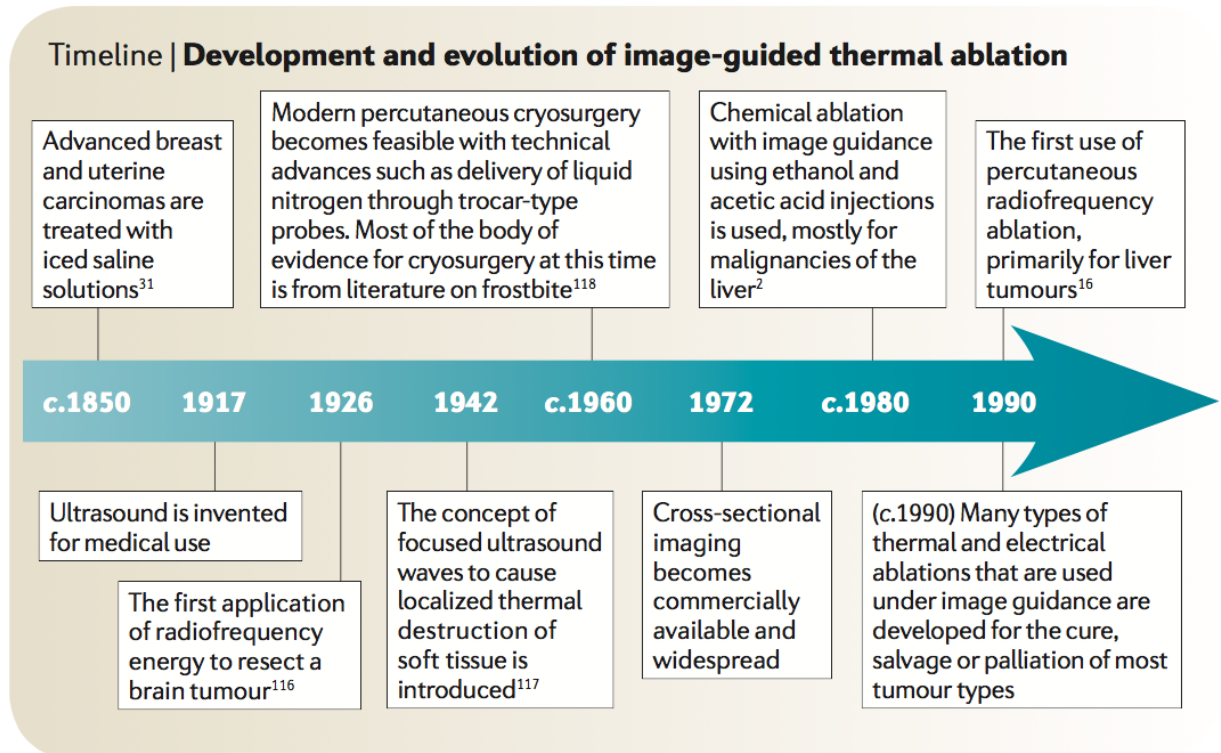


## **Ablation de tumeur**

### **Principes généraux, biologie, types d'énergie et points techniques**

Plusieurs méthodes minimalement invasives ont été mises au point afin de pouvoir traiter un cancer du rein localisé chez des patients qui ne peuvent recevoir le traitement chirurgical habituel. Par exemple, l'utilisation d'énergie afin de détruire une lésion néoplasique a été grandement étudiée dans divers organes: foie, rein, poumons, os, etc. Aussi, ces principes ont été utilisés depuis plusieurs centaines d'années (Figure 4). Par exemple, il y a plus de 150 ans, le refroidissement était utilisé afin de traiter les cancers du col utérin et du sein. Quoique ce même type de principe a été réutilisé à travers les années et que les techniques se sont raffinées, c'est réellement la venue de l'imagerie par tomographie, par résonance magnétique et par échographie qui a propulsé cette technologie dans les divers domaines oncologiques. Ainsi, depuis une vingtaine d'années, un essor important de cette technologie a été remarqué. Quoique la majorité de la littérature provienne du traitement de lésions hépatiques, beaucoup de connaissances s'accroissent également pour le traitement des lésions rénales. L'utilisation de l'énergie afin de détruire une lésion néoplasique peut se diviser en deux grands principes : l'utilisation de la chaleur (l'ablation hyperthermique) et l'utilisation du refroidissement. Diverses technologies peuvent être utilisées pour atteindre ces températures. D'un côté, pour l'atteinte d'une haute température, la radiofréquence, les microondes ou les ultrasons peuvent générer de la chaleur. De l'autre, la cryoablation peut générer un refroidissement important. Ces technologies seront discutées en détail dans la suite de ce texte, avec une emphase particulière sur la radiofréquence et la cryoablation, en raison de leur plus grande utilisation dans le cancer du rein.

Figure 4 – Le développement et l'évolution de l'ablation de tumeur



Reproduit avec permission de Chu et al.<sup>85</sup>

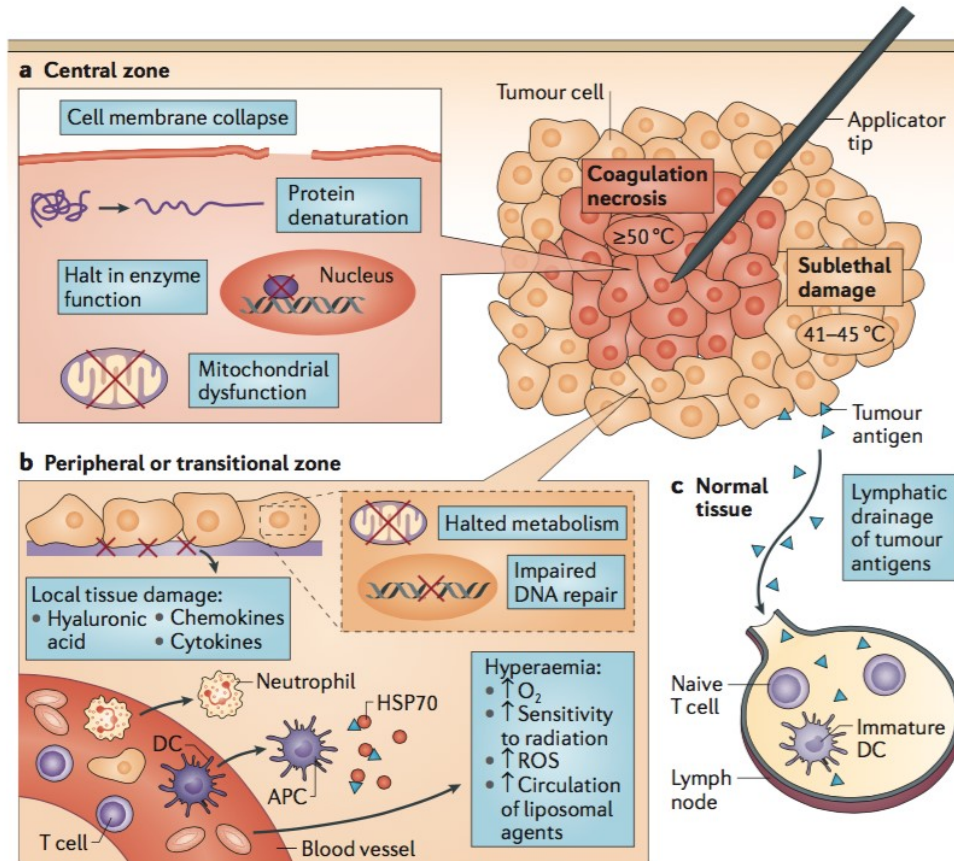
### *L'ablation hyperthermique (utilisation de chaleur)*<sup>85,86</sup>

#### Biologie

De manière générale, l'ablation hyperthermique consiste en la délivrance de chaleur via une sonde placée dans la tumeur. La génération de l'énergie thermique dépendra du type de technologie.

L'effet hyperthermique se manifeste de manière différente dans 3 zones d'intérêts autour de la sonde (Figure 5) : la zone entourant la sonde (zone centrale, Figure 5a), la zone périphérique (Figure 5b) et le tissu normal environnant (Figure 5c).

Figure 5 – Mécanismes impliqués dans l’ablation hyperthermique



Reproduit avec permission de Chu et al.<sup>85</sup>

Dans la zone centrale, la température sera la plus élevée (la plupart du temps  $>50$  degrés Celsius) et entraînera une dénaturation des protéines (incluant celles liées à la synthèse et à la réparation de l’ADN), un dysfonction mitochondriale et une nécrose similaire à la nécrose coagulative.

Dans la zone périphérique, les cellules sont soumises à une haute énergie, mais qui diminue de plus en plus à mesure que la distance avec la sonde grandit. Cette moins grande température entraîne alors des dommages cellulaires réversibles (ex. : modification/arrêt du métabolisme cellulaire et de la réparation de l’ADN) et une réaction inflammatoire importante avec recrutement de plusieurs cellules inflammatoires (macrophages, neutrophiles, etc.). Cette même

réponse inflammatoire est aussi à l'origine d'une réponse immunitaire. En effet, la nécrose cellulaire entraîne la présentation de plusieurs antigènes aux cellules inflammatoires, ce qui a pour effet de créer une réponse immunitaire complexe. Cette réponse immunitaire dans la zone périphérique, surtout vue avec la radiofréquence, peut aussi créer une régression de la lésion.

Dans la zone de tissu sain avoisinante, aucun changement n'est enregistré. Cependant, un drainage des antigènes et des débris cellulaire est présent via, par exemple, le drainage lymphatique. Ce drainage peut donc amplifier la réponse immunitaire à distance. Le principal effet de cette zone est le «heat-sink effect». En effet, le tissu sain permet une dispersion de la chaleur, diminuant donc l'effet thermique sur la cible voulue. En général, plus ce tissu est vascularisé, plus cet effet de dissipation de chaleur est important.

## Techniques disponibles pour l'ablation hyperthermique

### *Radiofréquence*

#### *Principes généraux*

À l'aide d'une ou de plusieurs sondes, un courant alternatif à haute fréquence est généré. Par conséquent, un mouvement d'ions se produit. Puisque ce mouvement se produit dans un tissu (et donc, avec une résistance), ceci engendre de l'énergie thermique (chaleur). L'énergie générée par la sonde est normalement entre 60 et 100 degrés Celsius. Il n'est pas souhaitable de générer davantage de chaleur, car une trop haute température peut créer de la carbonisation. Cette carbonisation entraîne un changement dans l'impédance du tissu, ce qui amène une diminution de la transmission de la chaleur.

### *Matériel utilisé*

Normalement, un système monopolaire est utilisé. Spécifiquement, une électrode est placée dans le tissu tumoral et une autre électrode est collée sur la peau du patient. Cette dernière permet la dissipation du courant et agit comme une mise à terre<sup>86</sup>. Plusieurs types d'électrodes peuvent être utilisées au niveau de la tumeur: l'électrode simple (le plus souvent munie d'un système de refroidissement intégré), les électrodes multiples (multiples électrodes connectées de façon parallèle) ou l'électrode expansible/déployable (à l'image d'un parapluie). Les électrodes multiples ou déployables permettent une plus grande dispersion de la chaleur dans les tissus et donc, une plus grande facilité à couvrir une plus grande zone sans générer de carbonisation.

Un système bipolaire peut également être utilisé. Dans ce type de courant, le courant ne passe pas entre une électrode dans le tissu et une mise à terre. Le courant passe plutôt entre deux électrodes autour du tissu (ou entre deux pôles de la même électrode). L'effet sur le tissu est donc plus localisé et dépend davantage de la distance entre les deux pôles. Ce système est plus complexe à manipuler, mais produit une ablation plus focale.

Les sondes de radiofréquence sont le plus souvent placées de façon percutanée à l'aide d'une assistance d'imagerie (tomodensitométrie axiale, échographie, résonance magnétique). Elle peut aussi être placée en laparoscopie, quoique cette option soit davantage utilisée pour la cryoablation<sup>61</sup>. La zone d'ablation produite par la radiofréquence n'est pas détectable durant la procédure, que celle-ci soit via une approche percutanée ou laparoscopique. Ainsi, certains auteurs ont donc enregistré la température avoisinante à la tumeur, pour s'assurer que la procédure était adéquate<sup>87</sup>.

### *Microondes*

Contrairement à la radiofréquence, cette technologie n'utilise pas la conduction du courant, mais plutôt la génération d'un champ électromagnétique. Ce champ électromagnétique «oscille» et cela génère des mouvements de molécules, produisant ainsi de l'énergie.

### *Avantages par rapport à la radiofréquence*

Puisque l'utilisation des microondes ne dépend pas de la conduction des tissus comme dans le cas de la radiofréquence (qui produit de la chaleur autour de la sonde et celle-ci se disperse par la suite), il est donc possible d'atteindre une plus haute température avec les microondes. En effet, des températures de >100 degrés Celsius peuvent être utilisées et n'interfèrent pas avec le traitement. De plus, les microondes sont moins susceptibles au «heat-sink effect».

Avec les microondes, il est plus facile de manipuler plusieurs électrodes (et ainsi générer plusieurs champs magnétiques). Cependant, ceci est plus complexe avec les électrodes de radiofréquence, car celles-ci doivent être bien positionnées afin de générer un courant électrique.

### *Désavantages par rapport à la radiofréquence*

Le matériel nécessaire pour générer les microondes est plus encombrant et complexe à utiliser. De plus, ce système est plus susceptible au surchauffage et nécessite donc un système de refroidissement (quoique ce dernier soit parfois nécessaire pour la radiofréquence également). Les microondes génèrent beaucoup moins de réponse inflammatoire et, ainsi, moins de réponse immunitaire que la radiofréquence. Finalement, les données oncologiques seront discutées plus loin.

### *Autres méthodes*

Plusieurs autres technologies sont aussi en développement pour le traitement du cancer du rein. Par exemple, l'utilisation d'ultrasons à haute intensité («HIFU») est une méthode non invasive qui consiste en l'utilisation d'énergie acoustique générée par plusieurs faisceaux d'ultrasons afin de générer de la chaleur<sup>85,88</sup>. Le laser a aussi été utilisé pour générer de l'énergie thermique. Cependant, la petite dispersion du laser limite son utilisation<sup>85,86</sup>. Aussi, l'électroporation irréversible est une nouvelle technique, quoique celle-ci n'utilise pas d'énergie en tant que tel. La technique consiste en la génération de pulsations de courant de très courte durée. Ce courant a pour effet de produire des dommages cellulaires (principalement au niveau de la membrane cellulaire) et engendrer la mort cellulaire.<sup>85</sup> Dans une petite étude animale récente, cette technologie n'a pas montré de différences fonctionnelles (sur la fonction rénale) ou histologiques comparé à la radiofréquence<sup>89</sup>. Davantage de données sont nécessaires pour clarifier la place de cette nouvelle technologie dans l'arsenal thérapeutique actuel.

### *Méthodes afin de diminuer la dissipation de chaleur («heat-sink effect»)*

Comme mentionné plus tôt, les tissus hypervascularisés peuvent dissiper la chaleur de façon plus importante, diminuant donc la température délivrée et, ainsi, possiblement l'efficacité de l'ablation hyperthermique. Plusieurs méthodes ont été utilisées afin de tenter de diminuer ce type d'effet délétaire : clampage artériel en chirurgie, embolisation (mécanique ou chimique avec de la chimiothérapie), agents pharmacologiques avec propriétés vasocostrictives ou anti-angiogéniques, etc. D'intérêt particulier, Hakimé et al ont procédé à une étude animale sur un modèle de cancer du rein et ont montré que l'utilisation du

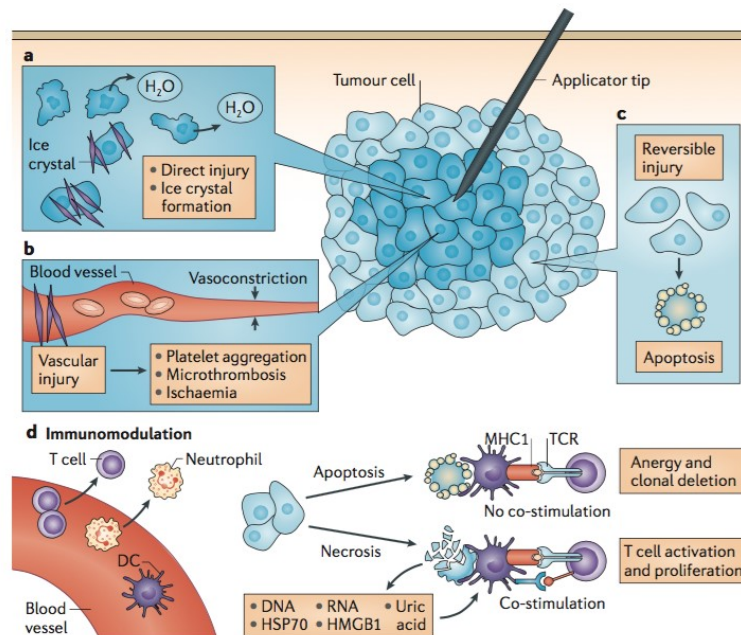
sorafenib (thérapie ciblée anti-angiogénique) avant la radiofréquence a induit une plus grande zone de nécrose de coagulation après l'ablation de tumeur<sup>90</sup>.

## **Cryoablation** <sup>85,86</sup>

### Biologie

Le principe de base de la cryoablation constitue en une alternance entre une phase de congélation à très faible température et une phase de dégel. Normalement, un minimum de deux cycles (gel-dégel) est recommandé. Ces cycles d'alternance de température produiront différents dommages cellulaires (Figure 6). Quatre mécanismes principaux sont à l'origine de ces dommages: dommage cellulaire direct (Figure 6a), dommage vasculaire/ischémie (Figure 6b), apoptose (Figure 6c) et immunomodulation (Figure 6d).

Figure 6 – Mécanismes de dommages cellulaires dans la cryoablation



Reproduit avec permission de Chu et al.<sup>85</sup>



Le dommage cellulaire direct se produit lorsque le liquide extracellulaire se congèle avant le liquide intracellulaire (protégé par la barrière lipidique). Ainsi, il y a un appel d'eau à l'extérieur de la cellule en raison du gradient de concentration des solutés. Après cette déshydratation cellulaire, il apparaît des cristaux de glace intracellulaire. Le tout rend le contenu intracellulaire hypertonique. Lors de la période de réchauffement, puisque le contenu intracellulaire est devenu hypertonique, il y a un transfert d'eau vers le milieu intracellulaire ce qui fait exploser la cellule (nécrose).

Au niveau vasculaire, la cryoablation produit une aggrégation plaquettaire, des microthrombi ainsi que de la vasoconstriction, ce qui génère un environnement ischémique.

Au pourtour de la zone touchée principalement par la sonde de cryoablation, des dommages cellulaires réversibles enclenchent une cascade d'apoptose.

Un des effets importants de la cryoablation est l'immunomodulation. De manière similaire, mais plus importante que la radiofréquence, la cryoablation produit une réaction inflammatoire significative. Cette dernière, en s'ajoutant à la mort cellulaire, provoque une activation du système immunitaire via la présentation des antigènes aux cellules inflammatoires. Cependant, une distinction importante doit être faite quant au type de mort cellulaire. En effet, comme mentionné plus tôt, la mort cellulaire due au dommage direct engendre de la nécrose, tandis que la mort cellulaire due au dommage indirect engendre de l'apoptose. Dans la nécrose, la présentation des antigènes se fait en même temps que plusieurs cofacteurs inflammatoires, ce qui stimule le système immunitaire. Cependant, dans l'apoptose (qui représente une mort cellulaire «contrôlée»), l'absence de cofacteurs inflammatoires a un effet contraire : une

immunotolérance. Ainsi, la réaction immunitaire secondaire à la cryoablation est donc dépendante de l'équilibre entre l'apoptose et la nécrose.

Cette réponse immunitaire est plus importante que celle générée par la radiofréquence, probablement due à la moins grande dénaturation des protéines/antigènes par le froid (cryoablation) que par la haute température (radiofréquence). Cette réponse inflammatoire/immunitaire pourrait aussi avoir des effets systémiques. En effet des cas de régression tumorale à distance (par exemple: métastases) ou des réactions inflammatoires systémiques ont été décrits dans divers cancers<sup>85</sup>.

#### Technique utilisée

La baisse de température dans la cryoablation est générée par un gaz liquéfié, le plus souvent l'argon. En prenant de l'expansion, ce gaz se refroidit et génère des températures très basses, sous les -100 degrés Celsius. Cette baisse de température est beaucoup plus basse que nécessaire, puisque la température nécessaire pour engendrer la mort cellulaire se situe entre -20 et -40. Par la suite, dans la phase de dégel, un autre gaz est utilisé, principalement l'hélium. Ce dernier se réchauffe en prenant de l'expansion. Puisque les deux gaz utilisent l'expansion pour générer le changement de température, la sonde doit pouvoir générer cette expansion. Ainsi, l'intérieur du bout distal de la sonde est plus large que le bout proximal, permettant donc une expansion du gaz en question.

Un avantage de la cryoablation est la visibilité en temps réel de la zone qui a été traitée. En effet, la zone d'ablation est visible sur l'imagerie (approche percutanée) ou visuellement (approche laparoscopique) et est souvent appelée «boule de glace». La zone d'ablation visée doit normalement dépasser environ 1 cm la lésion à traiter. Aussi, il est possible et même recommandé dans la plupart

des cas d'utiliser plusieurs aiguilles de cryoablation. La taille de ces aiguilles a grandement diminué avec les années, facilitant l'approche percutanée. Cependant, le rayon d'action d'une aiguille de cryoablation est indirectement proportionnel à son calibre. La position des aiguilles se fait sous contrôle d'imagerie (principalement la tomодensitométrie axiale) ou via laparoscopie. Pour l'approche percutanée, une anesthésie générale ou une sédation consciente peut être utilisée<sup>91-94</sup>.

## **Données oncologiques et complications**

### ***Préambule***

Dans une revue de la littérature, Kang et al. ont évalué la qualité des études publiées sur l'ablation de tumeur de 1995 (première étude publiée) jusqu'en 2010. Ils ont remarqué que la majorité des études étaient sans groupe de comparaison (88.9%), de petite taille (médiane de 18 patients) et avec un suivi très modeste (médiane de 14 mois). Dans la qualité de la description des issues oncologiques, 2 études sur 3 rapportaient le taux de récurrence tandis que 15.4% et 16.2% des études rapportaient respectivement la survie spécifique au cancer et la survie globale. La qualité de certaines données des études semblait s'améliorer à travers la période de leur revue. Dans ce contexte, il fut décidé de rapporter dans cette section quelques études récentes afin de tenter de cibler des études de plus grande qualité, avec une plus grande durée de suivi et un plus grand nombre de patients.

## ***Radiofréquence***

Psutka et al. ont publié leur expérience de radiofréquence percutanée pour le traitement des masses rénales de moins de 7 centimètres (n=185 patients) avec un suivi médian de 6.4 années<sup>95</sup>. De façon intéressante, ils ont comparé les tumeurs T1a (n=143) et T1b (n=42). Précisément, 12 patients ont eu une récurrence locale (n=6 (4.2%, T1a) vs n=6 (14.3%, T1b)). À 5 ans, la survie sans récurrence était de respectivement 96.1 et 91.9% pour les masses T1a et T1b (p=0.01). À 10 ans, la survie sans récurrence chez les T1a était de 93.2%.

Wah et al ont décrit leur expérience de 165 patients (avec 200 tumeurs de moins de 7 centimètres) qui ont été traités par radiofréquence percutanée avec un suivi moyen de 47.6 mois<sup>96</sup>. Leur succès technique après une session était de 95.5%. Trois patients ont reçu une deuxième session et trois patients ont reçu trois sessions (trois autres ont refusé des sessions supplémentaires). En incluant toutes les sessions, le taux de succès s'élevait à 98.5%. Aussi, le succès de la procédure a augmenté avec le temps (100% après une courbe d'apprentissage de 4 ans), probablement en raison de leur plus grande expérience et de leur meilleure sélection des candidats. De façon détaillée, 183 tumeurs avaient une confirmation histologique de malignité (autres : bénin, non confirmation, etc). Le taux de survie sans récurrence et sans métastases était de 93.5% et 87.7% à 5 ans. Par ailleurs, la survie globale et la survie spécifique au cancer était de 75.8% et 97.9% à 5 ans. Ils ont enregistré 11 complications majeures (incluant 7 cas de sténose urétérale) et 12 complications mineures.

Lay et al. ont exposé leur expérience de radiofréquence pour petites masses rénales par voie percutanée (n=78) et par voie laparoscopique (n=151) avec un suivi médian de 33 mois<sup>97</sup>. Ils ont effectué une analyse très intéressante en comparant le succès de la radiofréquence entre deux types de carcinome

rénal : cellules claires (n=181) et papillaire (n=48). La survie sans récurrence à 5 ans était de 89.7 et 100% pour les tumeurs à cellules claires et papillaire, respectivement (p=0.041). Il n'y avait pas de différence de taille de tumeur, de grade ou d'approche entre les deux groupes. La majorité des patients avec récurrence ont été retraités avec une autre séance de radiofréquence ou la néphrectomie radicale. Quoique limitée en nombre de patients, cette étude expose une information intéressante sur l'impact de l'histologie à la biopsie sur le succès de la radiofréquence. Celle-ci pourrait aider à diriger le patient vers un traitement approprié, comme discuté plus tôt.

### ***Cryoablation***

De nombreuses études sur la cryoablation ont été publiées à ce jour. Les plus récentes et/ou pertinentes seront révisées ici, tel que décrites dans des revues de la littérature récente<sup>98,99</sup>.

Larcher et al, dans une étude 174 patients avec petites masses rénales traités par cyoablation via laparoscopie, ont montré une survie sans récurrence à 10 ans de 95% pour les masses prouvées comme du cancer et 100% pour les autres<sup>100</sup>. Au total, 12 patients ont eu un échec au traitement (n=2), une récurrence locale (n=4) ou une apparition de masse de façon métachrone (n=6) et ont reçu un autre traitement d'ablation (cryoablation laparoscopique : n=5; ablation tumeur autre : n=1) ou une chirurgie (néphectomie partielle: n=4; néphrectomie radicale: n=2). Les taux de complications mineures (Clavien I-II) et majeures (Clavien III ou +) étaient de 24% et 3%, respectivement.

Georgiades et Rodriguez ont évalué leur expérience de 261 tumeurs de moins de 7 centimètres chez 246 patients traités par cryoablation percutanée<sup>92</sup>. Parmi ces 261 tumeurs, 146 ont été diagnostiquées comme étant un carcinome

rénal. Ils ont enregistré deux récurrences, une retraitée avec succès et l'autre patient a refusé tout autre traitement et est toujours vivant. La survie sans récurrence à 3 et 5 ans est respectivement de 98.9% et 97.0%. Les investigateurs ont enregistré un taux de complications significatives de 6%, la plus fréquente étant un saignement nécessitant une transfusion.

Johnson et al ont évalué les données oncologiques après cryoablation laparoscopique pour des masses rénales de moins de 7 centimètres en sélectionnant leurs patients avec un long suivi<sup>101</sup>. Parmi leur expérience de 171 masses rénales chez 141 patients, ils rapportent les données oncologiques à long terme (suivi moyen de 98 mois) de 89 patients (67 avec biopsie positive pour un carcinome rénal et 22 avec une biopsie négative). La survie sans récurrence à 10 ans était de 86.5% et 100% pour le groupe avec biopsie positive et négative, respectivement.

Zargar et al. ont comparé la cryoablation laparoscopique (n=275) à la cryoablation percutanée (n=137) pour le traitement des petites masses rénales<sup>93</sup>. Les deux types de procédure ont eu le même taux de complication générale (7.3%). Le taux de complication majeure était respectivement de 0.7% et 3.6% pour le groupe percutané et laparoscopique (p=0.1). Aucune différence fonctionnelle sur la fonction rénale n'a été enregistrée entre les deux groupes. À 5 ans, le taux de survie sans récurrence était de 80% et 79% pour les approches percutanée et laparoscopique, respectivement. Cependant, il est important de noter que le suivi n'était pas égal entre les deux procédures (suivi médian de 4.4 années pour le groupe laparoscopique et 3.2 années pour le groupe percutané).

Dans une étude avec des résultats similaires, Kim et al ont comparé la cryoablation par voie laparoscopique (n=167) et percutanée (n=123) pour le traitement de masses rénales suspectes de de carcinome rénal<sup>94</sup>. Le suivi moyen

était de 71 mois pour la voie laparoscopique et 39 mois pour la voie percutanée. La survie sans récurrence à 5 ans était de 85.5% pour la cryoablation laparoscopique et 86.3% pour la voie percutanée.

À la lumière de ces études, il est donc difficile de déterminer le traitement de cryoablation optimal pour un patient. Aussi, le choix d'une approche peut se faire en raison de la position de tumeurs. Par exemple, une tumeur antérieure semble plus favorable pour la cryoablation via laparoscopie et une masse postérieure semble plus favorable pour l'approche percutanée<sup>102</sup>. Long et al., dans une revue de la littérature sur l'effet de la localisation de la tumeur sur le choix du type d'approche de cryoablation, ont remarqué que la localisation de la tumeur était régulièrement non rapportée dans les études<sup>102</sup>. De plus, ils ont souligné que, parmi les études avec information disponible, 28% des masses rénales traitées par cryoablation chirurgicale étaient postérieures. Les auteurs ont argumenté que pour ces masses, un traitement percutané aurait pu être envisagé. Il faut aussi mettre en contexte que le choix d'une approche peut être grandement influencé par l'expertise disponible dans une institution. Finalement, certains chercheurs ont argumenté que si un patient pouvait subir une chirurgie laparoscopique, il devrait probablement obtenir une néphrectomie partielle et que cette affirmation était de plus en plus véridique avec l'avènement du robot (qui a diminué la courbe d'apprentissage de la néphrectomie partielle et a donc augmenté l'accès à cette procédure)<sup>103</sup>. Cependant, la néphrectomie partielle reste une procédure associée avec un plus haut taux de complications que l'ablation de tumeur (voir section plus loin).

En analysant la littérature actuelle et récente, nous remarquons que la cryoablation constitue une option sécuritaire et avec des résultats oncologiques satisfaisants. Il est important de noter la variabilité du taux de récurrence à 5 et à 10

ans selon les études. Cette variabilité est multifactorielle et repose certainement sur l'expérience des centres, la technique utilisée et la sélection des patients. Malgré le fait que le taux de récurrence peut être jusqu'à 20% dans les études citées ci-haut, la grande majorité de ces récurrences sont traitables par une ré-ablation. De plus, quoique complexe, l'option de la chirurgie pour le traitement d'une récurrence après ablation reste une option et sera discutée plus loin.

### ***Microondes***

Genson et al. ont présenté leur expérience initiale de 29 tumeurs de moins de 5 cm (chez 23 patients) traitées par microondes via un accès percutané<sup>104</sup>. Un succès de la technique fut enregistré chez la totalité des patients. Cependant, un patient n'a pas eu l'imagerie à deux mois, utilisée pour définir un succès confirmé, ce qui fait un taux de succès de 96%. Avec un suivi moyen de 12.2 mois, aucune récurrence locorégionale ou à distance ne fut enregistrée. Un patient a subi une complication majeure (4%; crise hypertensive et décès) et 3 patients ont eu une complication mineure (13%). La survie n'était pas bien décrite dans cette étude. En effet, une survie sans récurrence de 78% a été mentionnée, mais semble davantage représenter la survie globale, puisqu'aucune récurrence ne fut détectée au suivi.

Yu et al. ont comparé l'utilisation de l'ablation de tumeur percutanée par microondes (65 patients avec 69 lésions, suivi médian 20.3 mois) à la néphrectomie radicale ouverte (98 patients avec 98 lésions, suivi médian de 26.2 mois) pour des tumeurs de <4 centimètres<sup>105</sup>. Une complication majeure a été enregistrée chez 2.5% des patients avec microondes et 3.1% des patients avec néphrectomie radicale. L'efficacité immédiate était de 100% pour les deux groupes. Cependant, il est important de noter que 79 traitements d'ablation par



microondes ont été utilisés pour les 69 lésions. Une récurrence locale a été enregistrée dans le groupe microondes et aucune dans le groupe néphrectomie. Deux patients dans le groupe microondes (3.1%) et trois patients dans le groupe néphrectomie (3.1%) ont développé des métastases. Il est à noter que les patients ayant reçu l'ablation par microondes étaient plus âgés (âge moyen, 65.4 vs 51.0 ans,  $p<0.001$ ) et avaient plus de comorbidités (72% vs 26% des patients avec comorbidités,  $p<0.001$ ) que les patients ayant reçu la néphrectomie radicale. À 5 ans, la survie globale était de 67.3% chez les patients traités par microondes et 97.8% chez les patients traités par néphrectomie radicale ( $p=0.002$ ). À 5 ans, la survie spécifique au cancer était de 97.1% et 97.8% pour les patients traités par microondes et par néphrectomie radicale, respectivement ( $p=0.78$ ). Finalement, à 5 ans, la survie sans métastase était de 65.5% et 97.8% pour les patients traités par microondes et par néphrectomie radicale, respectivement ( $p=0.001$ ).

### ***Radiofréquence vs cryoablation***

Il est difficile de comparer les résultats des différentes séries de patients traités avec cryoablation et radiofréquence. Effectivement, puisque les critères de sélection, les techniques utilisées et l'expérience des centres diffèrent, il est difficile d'en venir à une comparaison sans introduire plusieurs biais.

Atwell et al. ont présenté leurs résultats de 445 masses rénales de moins de 3 centimètres traitées par radiofréquence ( $n=256$ ) ou cryoablation ( $n=189$ ) via une approche percutanée<sup>106</sup>. Plusieurs différences existaient entre les groupes. En effet, les masses traitées par cryoablation étaient en moyenne plus grandes (médiane 2.4 vs 1.8 cm,  $p<0.001$ ), plus souvent positionnées à gauche (56 vs 42%,  $p=0.006$ ), plus souvent centrales (41 vs 7 %) et ont plus souvent été

biopsiées (74 vs 59%). Au total, 4 récurrences (2.8%) sont survenues après cryoablation et 7 (3.2%) après radiofréquence ( $p=0.5$ ). Il n'y avait aussi aucune différence statistiquement significative entre la cryoablation et la radiofréquence pour les lésions prouvées comme étant un carcinome rénal ( $n=3$  (4.9%) vs  $n=1$  (1.3%),  $p=0.09$ ). Pour toutes les tumeurs, la survie sans récurrence à 5 ans après la radiofréquence et la cryoablation était respectivement de 93.2% et 95.6% ( $p=0.48$ ). Parmi les lésions prouvées comme étant un carcinome rénal, la survie sans récurrence à 5 ans était respectivement de 98.1% et 90.6% pour la radiofréquence et la cryoablation ( $p=0.09$ ). Les auteurs ont aussi fait des sous-analyses selon l'emplacement de la tumeur. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives, mais les sous-groupes étaient relativement petits. Des complications majeures ont été enregistrées dans 4.3 et 4.5% respectivement après la radiofréquence et la cryoablation. Il est très important de souligner la grande différence des caractéristiques de base des patients (tumeurs plus grosses et plus centrales chez les patients ayant reçu la cryoablation). Cela ne permet donc pas de comparer clairement la réelle efficacité de chaque type d'énergie. De plus, ce type de sélection pourrait être présent dans les autres études, rendant difficile une comparaison entre les types d'énergie en se basant sur plusieurs séries.

Dans une méta-analyse des séries d'ablation de tumeur, El Dib et al. ont comparé la sécurité et l'efficacité de la cryoablation (20 études, 457 patients, 500 tumeurs) et la radiofréquence (11 études, 427 patients et 507 masses), procédures utilisées par diverses approches<sup>107</sup>. L'efficacité a été définie par plusieurs variables, incluant la survie sans récurrence, etc. Ils ont conclu qu'il n'y avait pas de différence entre les deux types de technologie. Spécifiquement, l'efficacité était de 89% (IC95%: 83-94%, hétérogénéité statistiquement significative) après

la cryoablation et de 90% (IC95%: 86-93%, pas d'hétérogénéité statistiquement significative) après la radiofréquence. Le taux de complications compilé était de 19.9% (IC95%: 13-27%, hétérogénéité statistiquement significative) après la cryoablation et de 19.0% (IC95%: 12-27%, hétérogénéité statistiquement significative) après la radiofréquence.

La complexité des masses peut affecter les issues d'une procédure. Cette complexité peut être mesurée par plusieurs outils, comme le RNS, le score de PADUA et le C index, décrits plus tôt (Chapitre 1)<sup>31-33</sup>. Dans le contexte de l'ablation de tumeur percutanée, Schmit et al ont décrit l'utilité du RNS pour prédire différentes issues après la cryoablation et la radiofréquence<sup>108</sup>. Précisément, 751 masses chez 627 patients ont été traitées via cryoablation (n=430) ou radiofréquence (n=321). Les auteurs décrivent que la cryoablation était plus souvent utilisée pour les masses plus importantes et centrales tandis que la radiofréquence était davantage utilisée pour les plus petites masses périphériques. Ceci a été confirmé par un RNS moyen de 7.2 et 6.1 pour la cryoablation et la radiofréquence, respectivement ( $p < 0.001$ ). Les catégories du RNS étaient associées à l'échec du traitement local (échec technique de la procédure et/ou récurrence). En effet, les masses de complexité faible, modérée et haute étaient associées à des taux d'échec de 2.6%, 3.3% et 11.4%, respectivement ( $p < 0.001$ ). La complexité des tumeurs, via le RNS, était aussi associée aux complications, mais pas à la fonction rénale. Cette étude rappelle deux points très importants: 1) il est difficile de comparer les deux types d'énergie, car celles-ci sont utilisées fréquemment dans des contextes différents; 2) la complexité des tumeurs est importante dans le contexte de prise en charge des patients, car elle est associée à plusieurs issues après un traitement.

Il est important de rappeler que dans plusieurs études qui ont été décrites plus haut, quelques tumeurs de type T1b ont été traitées par l'ablation de tumeur. Il est difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité de cette option de traitement dans ce contexte en raison du petit nombre de patients dans la plupart des études. Il faut donc être prudent avant d'appliquer les données publiées pour des cohortes majoritairement constituées de petites masses rénales aux patients avec une masse de type T1b.

### *Ablation de tumeur vs chirurgie*

Long et al., dans une étude de plusieurs institutions françaises, ont décrit le devenir des patients qui ont reçu la néphrectomie partielle (n=172; suivi moyen de 43 mois) ou l'ablation de tumeur (n=112; suivi moyen de 38 mois) chez des patients avec indication «quasi-obligatoire» de chirurgie non radicale<sup>109</sup>. En effet, les indications de traitement chez ces patients étaient un rein unique (n=146), tumeurs bilatérales (n=78) et une insuffisance rénale chronique (n=60). Les patients ayant reçu une ablation de tumeur avaient un IMC plus élevé, étaient atteints de plus de comorbidités (score anesthésique ASA et Charlson Comorbidity Index plus élevé), avaient des masses rénales plus petites et avaient une distribution différente dans la localisation des masses. En terme d'issues péri-opératoires, les patients ayant reçu l'ablation de tumeur ont eu une durée de séjour plus courte (moyenne 2.4 vs 10.7, p<0.001), moins de transfusions (2% vs 23%, p<0.001), moins de complications en général (10% vs 36%, p=0.01) et moins de complications majeures (Clavien III et IV, 2% vs 15%, p=0.01). Il n'y avait pas de différence au niveau de la fonction rénale. À 5 ans, la survie sans récurrence locale était de 74 et 92% pour l'ablation de tumeur et la néphrectomie

partielle, respectivement. De plus, la survie sans métastase à 5 ans était respectivement de 85% et 89% pour l'ablation de tumeur et la néphrectomie partielle ( $p=0.77$ ). Il y a eu 24 décès au total (10 (11%) dans le groupe ablation de tumeur et 14 (11%) dans le groupe néphrectomie partielle) et 6 décès du cancer du rein (1 (1%) dans le groupe ablation de tumeur et 5 (5%) dans le groupe néphrectomie partielle).

Thompson et al ont comparé les issues oncologiques des patients ayant reçu la néphrectomie partielle ( $n=1057$ ) et l'ablation de tumeur (radiofréquence,  $n=180$ ; cryoablation,  $n=187$ ) pour le traitement des petites masses rénales à leur institution<sup>110</sup>. Les patients ayant reçu l'ablation de tumeur étaient plus âgés et avaient plus de comorbidités. Le suivi médian des patients sans récurrence était de 5 années, 2.9 années et 1.7 années pour la néphrectomie partielle, la radiofréquence et la cryoablation, respectivement. La survie sans récurrence locale à 3 ans était respectivement de 98%, 98% et 98% pour les patients ayant reçu la néphrectomie partielle, la radiofréquence et la cryoablation ( $p=0.49$ ). Il n'y avait aussi pas de différence pour cette issue dans le sous-groupe de patient avec une histologie prouvée de carcinome rénal ( $p=0.4$ ). La survie sans métastase à 3 ans était respectivement de 99%, 93% et 100% après néphrectomie partielle, radiofréquence et cryoablation. Les patients ayant reçu la radiofréquence étaient plus enclin à développer des métastases que les patients ayant reçu la néphrectomie partielle ( $p=0.005$ ) ou la cryoablation ( $p=0.021$ ). Aucune différence statistiquement significative entre la cryoablation et la néphrectomie partielle n'a été enregistrée. La survie globale à 3 ans était de 95%, 82% et 88% pour les patients avec néphrectomie partielle, radiofréquence et cyroablation, respectivement (néphrectomie partielle vs cryoablation et néphrectomie partielle vs radiofréquence :  $p<0.001$ ; cryoablation vs radiofréquence : non significatif).

Cette dernière information rappelle encore une fois les différences d'âge et de comorbidités entre les groupes. De plus, les auteurs ont aussi comparé les patients ayant reçu la néphrectomie partielle (n=326) ou la cryoablation (n=53) pour le traitement des masses rénales T1b (4-7 centimètres). La survie sans récurrence locale à 3 ans (96 vs 97%, p=0.81; sous-groupe avec carcinome rénal prouvé: p=0.91) et la survie sans métastase à 3 ans (96% vs 92%, p=0.45) étaient similaires pour la néphrectomie partielle et la cryoablation. La survie globale à 3 ans était de 93% et 74% pour la néphrectomie partielle et la cryoablation (p<0.001).

Olweny et al. ont évalué les issues oncologiques entre la radiofréquence et la néphrectomie partielle<sup>111</sup>. Ils ont exclu tous les patients n'ayant pas un minimum de 5 ans de suivi. Dans cette cohorte très limitée et sélectionnée (37 patients dans chaque groupe), ils n'ont pas enregistré de différence dans la survie sans récurrence locale, la survie sans métastases, la survie spécifique au cancer et la survie globale (p>0.3).

L'évaluation des complications après l'ablation de tumeur est un des objectifs importants de la présente thèse. En effet, nous avons utilisé deux bases de données différentes (Nationwide Inpatient Sample et SEER-Medicare) afin de bien évaluer les complications de l'ablation de tumeur et de comparer l'approche percutanée à l'approche laparoscopique (Chapitre 3). De plus, notre groupe a déjà publié quelques analyses de comparaison entre l'ablation de tumeur et la chirurgie avec la base de données SEER-Medicare. Nous avons montré que malgré une différence en terme d'insuffisance rénale aiguë post traitement, nous n'avons pas enregistré de différence à long terme pour la fonction rénale<sup>112</sup>. Aussi, nous avons enregistré un plus grand taux de complications et des coûts plus importants après la néphrectomie partielle que l'ablation de tumeur<sup>113</sup>.

Aussi, nous avons montré que la différence entre ces complications était plus grande chez les patients plus hypothéqués et que les complications pourraient être évaluées avant une intervention avec un modèle prédictif simple<sup>114</sup>.

Dans le cadre d'un vaste projet d'évaluation du contexte actuel de la prise en charge du cancer du rein localisé déjà discuté plus tôt dans ce chapitre, Pierorazio et al. ont produit une revue systématique et une méta-analyse comparant les différentes options de traitement<sup>67,68</sup>. Il est important de spécifier que la grande majorité des comparaisons de cette étude sont basées sur une qualité d'évidence très limitée. Tout d'abord, ils n'ont pas enregistré de différence pour la survie sans métastase entre les différentes options de traitement. Deux études ont montré la supériorité de la néphrectomie radicale sur l'ablation de tumeur au niveau de la survie sans récurrence. Aussi, la néphrectomie partielle était associée à une meilleure survie sans récurrence que l'ablation de tumeur. Cependant, lorsque les deuxièmes sessions d'ablation de tumeur étaient incluses dans les analyses, cette différence n'était plus statistiquement significative. L'ablation de tumeur était associée à une meilleure issue de la fonction rénale que la néphrectomie radicale, mais à une issue similaire que la néphrectomie partielle. En terme d'issues péri-opératoires, l'ablation de tumeur était associée à un taux moins important de conversion et à une plus petite durée de séjour que la néphrectomie radicale. De plus, l'ablation de tumeur était associée à moins de saignement et de transfusions, moins de conversions et à une durée de séjour plus courte que la néphrectomie partielle. Le taux de complications mineures et majeures étaient le même dans les trois traitements actifs, quoique le profil de complications étaient différents (NB : vous référer au document original pour plus de détail et pour les valeurs)<sup>67,68</sup>.

## **Suivi, définition et prise en charge d'une récurrence**

### ***Suivi***

Le résumé des recommandations des diverses lignes directrices sur le suivi post-ablation de tumeur est présenté dans le Tableau V. Il est à noter que les lignes directrices américaines ne recommandent pas un suivi si l'histologie est bénigne et que le traitement est prouvé réussi et sans complication via imagerie. Ainsi, l'évaluation de la réussite du traitement est très importante, car elle permet de guider le suivi. Dans la cryoablation, le traitement peut être évalué pendant l'intervention et après l'intervention en déterminant la «boule de glace» sur la tumeur. Cependant, pour les traitements de radiofréquence, il est difficile, voir même impossible d'évaluer l'efficacité immédiate de ces derniers. Une autre source d'incertitude dans la littérature est de définir le moment idéal pour évaluer la réussite du traitement (le jour après la procédure vs après quelques mois). Finalement, peu d'évidence existe pour évaluer les types d'imagerie utilisés par les cliniciens pour le suivi. Dans une étude populationnelle américaine publiée par Kowalczyk et al, les patients qui ont reçu l'ablation de tumeur ont reçu davantage d'imageries par tomographie par ordinateur ou résonance magnétique que par échographie<sup>115</sup>. De plus, en comparaison à la néphrectomie, l'ablation de tumeur était fortement associée à une plus grande utilisation de la tomographie par ordinateur et de la résonance magnétique à long terme (>24 mois après le traitement), mais était associée à une moins grande utilisation de l'échographie.

### ***Définition de récurrence après l'ablation de tumeur***

La définition de récurrence après l'ablation varie beaucoup dans la littérature<sup>57</sup>. En effet, il n'existe pas de définition précise et standardisée. Selon les lignes directrices américaines, la définition de récurrence peut inclure: une



néoplasie grandissante ou une nouvelle nodularité au site du traitement, un échec de régression de la tumeur, l'apparition de lésions satellites ou des lésions prouvées comme étant une récurrence à la biopsie<sup>57</sup>. Aussi, ces mêmes lignes directrices recommandent de procéder à une biopsie dans le cas d'une suspicion de récurrence, même si celle-ci est visualisée sur une tomographie axiale sans injection<sup>57</sup>. En tenant compte de ces lignes directrices et dans le contexte où peu de données à long terme sont publiées sur la signification d'une récurrence, il semble important d'être vigilant pour la récurrence après l'ablation de tumeur et de ne pas hésiter à procéder à une biopsie dans le doute. De plus, il semble nécessaire dans le futur qu'une définition standardisée de récurrence soit employée dans toutes les études afin que des comparaisons soient possibles entre elles.

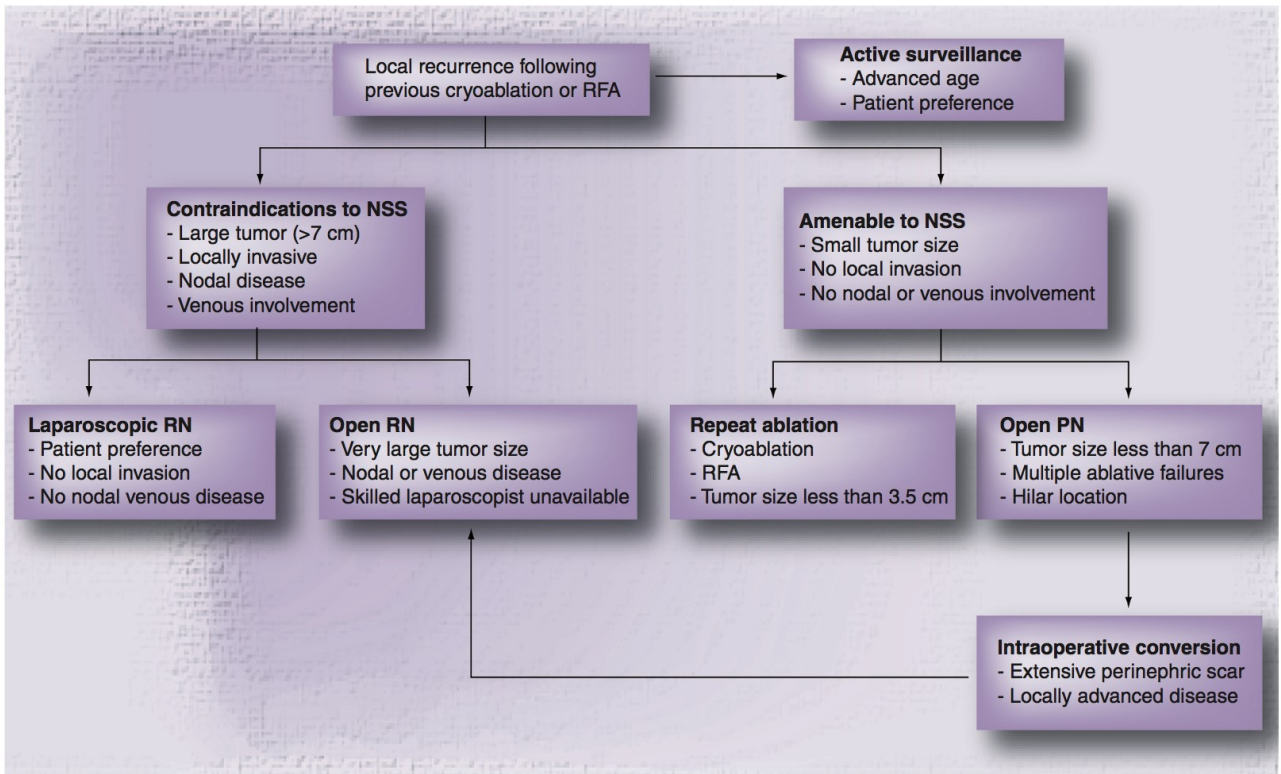
Tableau V – Résumé et extraits des lignes directrices sur le suivi des patients traités avec l’ablation de tumeur et le traitement de sauvetage

Lignes directrices, année	Extraits et commentaires
Canadiennes, CUA, 2015 <sup>53</sup>	«Salvage surgery is technically difficult and usually requires nephrectomy» Pas d’indication sur le suivi
Européennes, EAU, 2014 <sup>54</sup> (incluant partie détaillée)	«Although the local recurrence rate (ajouté: pour l’ablation) is higher than after conventional surgery, the patient may still be cured using repeat ablative therapy or RN » 1. L’ablation de tumeur est considérée d’emblée à risque modéré-élevé (selon le système de classification) dans leurs lignes directrices, donc : «although significant morbidity associated with the radiation exposure involved in repeated CT scans should be taken into account» 2. Risque modéré: CT 6 mois, CT 1 an, CT 2 ans, Écho 3 ans, CT 4 ans, CT 5 ans et aux 2 ans par la suite 3. Risque élevé: CT 6 mois, CT 1 an, CT 2 ans, CT 3 ans, CT 4 ans, CT 5 ans et aux 2 ans par la suite
Américaines, NCCN, 2014 <sup>55</sup>	«H & P every 6 mo for 2 y, then annually up to 5 y after diagnosis» «Comprehensive metabolic panel and other tests as indicated every 6 mo for first 2 y, then annually up to 5 y after diagnosis» «Abdominal imaging: Abdominal CT or MRI with and without contrast at 3-6 mo following ablative therapy unless otherwise contraindicated then CT, MRI or US, annually for 5 y » «Chest imaging: Chest x-ray or CT annually for 5 y for patients who have biopsy proven low risk RCC, nondiagnostic biopsies or no prior biopsy» «Repeat biopsy: New enhancement, a progressive increase in size of an ablated neoplasm with or without contrast enhancement, new nodularity in or around the treated zone, failure of the treated lesion to regress over time, satellite or port site lesions» «Pelvic imaging, as clinically indicated» «CT or MRI of head or MRI of spine, as clinically indicated» «Bone scan, as clinically indicated» Ces lignes directrices mettent aussi l’emphase sur l’individualisation du suivi pour la fréquence et la durée totale du suivi
Américaines, AUA, 2013 <sup>57</sup>	«Cross-sectional scanning (CT or MRI) with and without IV contrast unless otherwise contraindicated at three and six months following ablative therapy with continued scanning annually thereafter for five years» «Scanning beyond five years is optional based on individual risk factors» «Patients who have either biopsy proven low risk RCC, oncocytoma, a tumor with oncocytic features, nondiagnostic biopsies or no prior biopsy should undergo annual CXR to assess for pulmonary metastases for five years» «Imaging (CXR or CT) beyond five years is optional based on individual patient risk factors and the determination of treatment success.» «Radiologic scanning is not recommended with pathological confirmation of benign disease at or before treatment and post-treatment radiographic confirmation of treatment success and no evidence of treatment-related complications.» «New enhancement, a progressive increase in size of an ablated neoplasm with or without contrast enhancement, new nodularity in or around the treated zone, failure of the treated lesion to regress over time, satellite or port side lesions, should prompt a repeat lesion biopsy.» «Observation, repeat treatment and surgical intervention should be discussed »

### *Types d'intervention pour le traitement d'une récurrence*

Trois options sont disponibles pour une récurrence locale après l'ablation de tumeur: l'observation, la ré-ablation ou la chirurgie<sup>57</sup>. Comme mentionné plus tôt, dans les études d'ablation de tumeur, la plupart des patients avec des récurrences ou échecs au traitement ont été retraités par ablation de tumeur. Nguyen et al. ont proposé un modèle clinique afin d'éclairer le clinicien sur la meilleure option thérapeutique en cas de récurrence, selon quelques cas index (Figure 7)<sup>116</sup>.

Figure 7 – Algorithme proposé par Nguyen et al. pour la prise en charge de récurrence post ablation de tumeur



Reproduit avec permission de Nguyen et al.<sup>116</sup>

Quoiqu'il existe peu de données oncologiques comparatives entre ces différentes options, quelques institutions ont publié leur expérience chirurgicale dans le contexte de sauvetage après l'ablation de tumeur.

Jiménez et al. ont décrit leur expérience de 27 patients avec récurrence après cryoablation ou radiofréquence (Cleveland Clinic, Cleveland)<sup>117</sup>. La majeure partie des patients ont eu la chirurgie en raison de l'impossibilité de procéder à une deuxième ablation (67%), tandis que les autres avaient déjà échoué à un deuxième traitement d'ablation (26%). Des 27 patients, 14 ont reçu une néphrectomie partielle (majorité ouverte) et 11 ont reçu une néphrectomie radicale. Cependant, à travers les années, le groupe a fait de plus en plus de néphrectomie partielle. La majorité des patients n'ont pas eu de complications (63%). Quatre patients (15%) ont eu des complications mineures (Clavien II) et 6 patients (22%) ont eu des complications plus importantes (Clavien III-IVb). De façon intéressante, la grande majorité des chirurgiens (81%) ont décrit une fibrose importante.

Karam et al. ont également décrit leur expérience chirurgicale chez 14 patients après ablation de tumeur (MD Anderson Cancer Center, Houston)<sup>118</sup>. La majorité des patients ont reçu une néphrectomie partielle (la majorité ouverte). Des 14 patients, un patient a eu une complication intra-opératoire (pleurotomie) et 9 ont eu au moins une complication post-opératoire (64%; 4 complications Clavien grade III). Une réaction desmoplastique importante a été notée dans la majorité des cas (11/14).

Finalement, Kowalczyk et al ont décrit leur expérience de néphrectomie partielle pour des récurrences ou des échecs d'ablation de tumeur (National Cancer Institute, Bethesda)<sup>119</sup>. Il est à noter que cette institution traite beaucoup de patients avec des syndromes génétiques avec multiples masses rénales. 16

néphrectomies partielles ont été réalisées chez 13 patients (médiane de 7 tumeurs par patient). Même si ce groupe n'est pas représentatif de la population habituelle de patients traités par ablation de tumeur, les auteurs ont décrit que la technique était faisable, mais avec un taux de complications plus élevé que dans leur expérience pour le même type de patient sans ablation.

Il est important de comprendre que ces 3 institutions sont des centres d'excellence à débit chirurgical élevé. Il est donc difficile de généraliser ces résultats à la population générale.

### **Profil de pratique de l'ablation de tumeur aux Etats-Unis**

Puisque l'ablation de tumeur est une option thérapeutique importante pour les candidats non chirurgicaux, il est important de comprendre son utilisation actuelle dans la population. Deux sondages américains sur le sujet ont été publiés.

Bandi et al. ont effectué un sondage électronique auprès de 112 centres académiques avec une expertise sur le traitement du cancer du rein minimallement invasif<sup>60</sup>. Ils ont montré que 93% de ces centres académiques avaient accès à l'ablation de tumeur. Les techniques disponibles étaient principalement la cryoablation et la radiofréquence dans 79 et 55% des cas, respectivement. Une limite de la taille de la tumeur de 3 cm était utilisée par 34% des répondants, tandis que 55% des répondants utilisaient une limite de 4 cm. De façon intéressante, près d'un cas sur deux était réalisé conjointement entre l'urologie et la radiologie interventionnelle. Finalement, la majorité des urologues (68%) utilisaient l'approche laparoscopique et percutanée.

Patel et al. ont effectué un sondage similaire auprès de 124 centres académiques américains<sup>61</sup>. Les types de technologies et d'approches utilisées étaient les suivants: cryoablation percutanée (73%), radiofréquence percutanée

(52%), cryoablation laparoscopique (83%) et radiofréquence laparoscopique (20%). Pour les approches percutanées, 42% des répondants ont mentionné que leur institution procédait à une approche combinée entre les services d'urologie et de radiologie d'intervention. Finalement, la grande majorité des institutions (88%) procédaient à 1-5 cas d'ablation de tumeur par mois.

Cette information n'est pas disponible actuellement au sujet du Canada et a fait l'objet d'un des articles de cette présente thèse (Chapitre 4).

## **Observation**

### **Définitions**

L'observation se définit comme l'absence de traitement actif pour un cancer donné. Deux types d'observation sont généralement définis, principalement en raison de l'intention curative souhaitée.

D'un côté, la surveillance active consiste à suivre un patient de façon rapprochée pour un cancer et de lui offrir un traitement si ce cancer progresse ou si le patient le désire. Il s'agit donc de suivre un patient avec une intention de traiter le cancer s'il y a une évolution défavorable de celui-ci. En étant suivis, les patients pourront éviter ou retarder le traitement curatif et ses complications potentielles. Les patients éligibles pour cette option sont souvent ceux chez qui on retrouve un cancer à faible agressivité et qui pourraient bénéficier d'un traitement curatif dans le cas d'une progression.

D'un autre côté, l'attente vigilante est dépourvue de visée curative. En effet, il s'agit de suivre un patient pour un cancer afin de s'assurer de minimiser la morbidité des complications de ce cancer, si morbidité il y a. Cette option est souvent davantage utilisée chez les patients qui ne bénéficieraient pas d'un traitement curatif.

### **L'exemple du cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate est un excellent exemple pour l'observation d'une néoplasie. Depuis l'avènement du dépistage de la prostate, le nombre de diagnostics de cancer de la prostate a augmenté en grand nombre et une migration des pathologies vers un stade plus précoce s'est produite. Auparavant, la grande majorité des cas incidents de cancer de la prostate étaient traités d'emblée, peu importe leur biologie. Avec le temps, une meilleure stratification du risque du cancer de la prostate a été faite et a permis de mieux identifier

certaines cancers de la prostate qui ont une biologie très lente et un faible (ou très faible) risque oncologique. Avec le temps, plusieurs patients se sont vus offrir la surveillance active comme prise en charge du cancer de la prostate à très faible risque, afin d'éviter un surtraitement ou des complications des traitements curatifs (incontinence urinaire, dysfonction érectile, etc). Des données à long terme de cette approche sont maintenant disponibles et nous montrent que cette option thérapeutique est sécuritaire<sup>120,121</sup>.

Tosoian et al ont évalué leur expérience avec leur programme de surveillance active du cancer de la prostate à travers les années<sup>120</sup>. Précisément, 1298 patients ont été suivis de façon rapprochée sous surveillance active pour une médiane de 5 ans. De ceux-ci, la grande majorité des patients avaient un cancer de très faible risque (n=926). À 15 ans, la survie globale, la survie associée au cancer et la survie sans métastase étaient de 69%, 99.9% et 99.4%, respectivement. De plus, l'incidence cumulative de traitement à 15 ans était de 56%, avec un temps médian au traitement de 3 ans. Tout près de trois patients sur quatre étaient traités en raison de reclassification de la maladie alors qu'un patient sur quatre l'était sans reclassification (décision du patient, etc.).

Klotz et al ont évalué leur grande cohorte canadienne de patients avec cancer de la prostate suivis sous surveillance active<sup>121</sup>. Il est à noter que dans cette cohorte, des patients avec une maladie plus importante étaient inclus. La médiane de suivi parmi les survivants étaient de 6.4 années. Dans l'entièreté du suivi, 28 patients (2.8%) ont développé des métastases et 15 patients (1.5%) sont décédés du cancer de la prostate (mortalité spécifique au cancer actuarielle de 94% à 15 ans). À 15 ans, 45% des patients ont reçu un traitement à visée curative. Les patients avec une maladie moins agressive à l'entrée de l'étude ont eu une moins grande incidence de métastases et de décès.



Ces deux grandes séries (parmi plusieurs dans la littérature) montrent que la surveillance active est sécuritaire pour le traitement du cancer de la prostate localisé de faible (ou très faible) risque. Le contraste des résultats entre les deux études montre aussi que les critères de sélection des candidats à la surveillance active sont très importants. En effet, le groupe de Tosoian et al avaient des critères beaucoup plus sévères (maladie moins importante) que le groupe de Klotz et al et cela explique en partie leurs meilleures issues oncologiques.

Actuellement, la surveillance active est recommandée par les lignes de pratique pour le cancer de la prostate à très faible risque et est une option pour les cancers à faible risque<sup>84</sup>.

Finalement, la surveillance active dans le cancer de la prostate est très utilisée au Canada. En effet, dans une étude de plusieurs institutions académiques et non-académiques canadiennes, Timilshina et al ont montré que la surveillance active était utilisée chez 65-98% des patients admissibles selon l'institution<sup>122</sup>. Selon les auteurs, la différence d'utilisation entre les institutions est due aux différents critères d'inclusion utilisés, aux différentes caractéristiques des patients, mais aussi au centre lui-même.

L'attente vigilante est aussi utilisée dans le cancer de la prostate. En effet, chez les patients qui ne bénéficieraient pas d'un traitement curatif ou qui ne peuvent le recevoir due à leur condition médicale de base, l'attente vigilante consiste en un suivi régulier jusqu'à ce que des comorbidités de ce cancer se produisent (métastases, progression locale, etc). À ce moment, un traitement symptomatique peut être offert.<sup>84</sup>

## **L'observation dans le cancer du rein localisé – les petites masses rénales**

### ***Rationnelle***

Les petites masses rénales sont des entités qui se prêtent bien à l'observation, particulièrement chez les sujets âgés ou avec plusieurs comorbidités. Spécifiquement, plusieurs caractéristiques discutées plus tôt font de la surveillance active une bonne option chez certains patients avec petites masses rénales:

1. Il s'agit, dans la plupart des cas, d'une maladie indolente avec un faible potentiel de malignité si non traité
2. Une proportion non négligeable de petites masses rénales ont une pathologie bénigne (environ 20%; cette proportion est inversement proportionnelle à la taille)
3. Les patients âgés et avec plusieurs comorbidités ont un risque non négligeable de décéder d'une autre cause
4. Un traitement curatif peut être offert s'il y a progression de la maladie.

### ***Résultats de l'observation***

Plusieurs études ont évalué l'évolution des petites masses rénales sous observation. En particulier, deux études prospectives sur ce sujet ont été publiées.

Pierorazio et al. ont créé un registre prospectif et multi-institutionnel de patients avec petites masses rénales admissibles à la surveillance active<sup>123</sup>. Spécifiquement, 497 patients ont été inscrits dans ce registre prospectif avec une médiane de suivi de 21 mois. Parmi ceux-ci, 274 patients ont choisi une

intervention à visée curative et 223 ont choisi la surveillance active. Seulement 25 patients (9.4%) ont reçu une biopsie rénale, rendant difficile toute analyse par rapport à l'histologie. Si la masse augmentait en taille de  $>0.5\text{cm}/\text{année}$ , si elle atteignait  $>4\text{ cm}$  ou si une hématurie apparaissait, les patients se sont vus offrir une intervention à visée curative. Malgré le suivi court de l'étude, aucun des patients sous surveillance active n'a développé de métastases ou est décédé du cancer du rein. Trente-six patients sur 223 ont progressé: 34 en raison de la taille/année et 2 en raison du diamètre total (survie sans progression à 2 et 5 ans de 95% et 67%, respectivement). Les seuls prédicteurs de progression étaient l'âge et le score d'ECOG  $\geq 2$ . Les patients avaient le choix, lors d'une progression, d'obtenir un traitement à visée curative. Plus précisément, parmi tous les patients qui ont débuté sous surveillance active, 21 patients ont reçu une intervention (6/21 pour une progression et 15/21 pour des préférences personnelles).

Un aspect important à considérer lorsqu'on propose une approche conservatrice est l'impact psychologique que celle-ci peut avoir sur le patient. Pierorazio et al., à travers le même registre prospectif, ont comparé la qualité de vie des patients sous surveillance active à ceux ayant eu un traitement à visée curative d'emblée à l'aide de questionnaires sériés<sup>124</sup>. Ils ont remarqué que les patients ayant reçu le traitement curatif avaient un meilleur score global de qualité de vie, principalement dû à un bénéfice perçu sur leur santé physique. Cependant, il n'y avait pas de différence au niveau des scores sur la santé mentale<sup>124</sup>.

Jewett et al. ont mené une étude prospective multi-institutionnelle canadienne chez 178 patients avec 209 petites masses rénales sous surveillance active<sup>62</sup>. Pour être admissibles, les patients devaient avoir une petite masse rénale

et être jugé non admissible à un traitement chirurgical dû à l'âge ou les comorbidités (ou avoir refusé le traitement). La progression étaient définie comme une taille de >4 cm, un temps de dédoublement <12 mois ou l'apparition de métastases. Au long de l'étude, 27 patients ont progressé (34 lésions): 2 patients ont eu l'apparition de métastases, 13 patients ont dépassé la limite de diamètre et 12 patients ont eu une croissance trop rapide. Des 25 patients avec progression locale, 9 ont eu un traitement à visée curative. Il est discuté dans l'étude qu'il soit possible que les 2 patients avec métastases avaient déjà des métastases à l'entrée de l'étude et qu'il n'avait pas été capturé vu le manque d'imagerie au dépistage de l'étude. Le protocole d'imagerie à l'entrée de l'étude a été modifié en conséquence. Par ailleurs, tous les patients se faisaient offrir une biopsie à l'entrée de l'étude. 99 patients (101 lésions) ont reçu une biopsie: 56% étaient malignes, 12% étaient bénignes et 33% étaient non diagnostiques. La taille de croissance de la masse a été évaluée à une moyenne de 0.13 cm/année. Parmi les patients avec une histologie disponible, la croissance moyenne était de 0.14 cm/année ( $p=0.01$ ) pour les masses malignes et 0.17 cm/année ( $p=0.1$ ) pour les masses bénignes (différence entre les deux:  $p=0.8$ ).

Ces deux études prospectives ainsi que les autres principales études rétrospectives sur l'observation des petites masses rénales sont décrites au Tableau VI. Le faible taux de métastases (<2%) et de mortalité due au cancer (<1.1%) dans les études décrites démontre que l'observation des petites masses rénales est une option valide et sécuritaire pour les patients âgés, avec des comorbidités et/ou qui refusent un traitement actif au moment du diagnostic.

Tableau VI – Analyse de quelques études prospectives/rétrospectives sur l’observation<sup>a</sup>

Auteurs	Patients / tumeurs	Nombre de biopsies	Croissance moyenne des tumeurs (cm/année)	Croissance moyenne tumeur bénigne	Croissance moyenne tumeur maligne	Différence	Moyenne de durée de suivi (mois)	Apparition de métastases (%)	Mortalité due au cancer (%)
Jewett et al., 2011 <sup>62</sup>	178/209	99 p / 101 t	0.13	0.17 cm/année Bx	0.14 cm/année Bx	P=0.8	28	1.1	1.1
Rosales et al., 2010 <sup>125</sup>	212/223	40	0.34	0.36 cm / année (reste du groupe)	0.41 cm / année (Bx positive)	P=0.1	35	1.9	0.5
Mason et al., 2011 <sup>126</sup>	82/84	7	0.25	NA			36	1.2	0
Abouassaly et al., 2008 <sup>127</sup>	110/110	5	0.24	Comparaison avec 4 patients qui ont eu des interventions par la suite (p=0.44)			24	0	0
Crispen et al., 2009 <sup>128</sup>	154/173	-	0.29	Corrélation du grade (bénin, bas, haut) avec croissance taille chez patients qui ont reçu traitement par la suite (39%) : P=0.6			31	1.3	0
Pierorazio et al., 2015 <sup>123</sup>	223	21	0.11	NA			25 pour tous les groupes (médiane)	0	0

<sup>a</sup> Il est à noter que dans certaines études présentées, des masses de >4 cm étaient présentes.

### ***Histologie et surveillance active***

La majorité des études sur l'observation n'ont pas démontré de différence de progression de la taille tumorale entre les lésions bénignes et malignes (Tableau VI). De plus, dans l'étude par Jewett et al., parmi les tumeurs prouvées malignes (n=37), 59% avaient progressé, mais 27% avaient régressé en taille<sup>62</sup>. Zhang et al., quant à eux, ont montré un lien entre la progression de la taille des tumeurs et l'histologie chez les patients qui ont reçu un traitement chirurgical après une période de surveillance active. Cependant, cette étude est rétrospective, consiste en une cohorte de candidat chirurgical (biais inhérents), comporte un petit nombre de patients (n=60 patients) et n'est pas représentative du contexte Nord-Américain (étude chinoise)<sup>129</sup>. Pris d'un autre angle, certaines séries de patients avec oncocytome en attente de chirurgie ou suivis par observation ont montré une augmentation tumorale similaire à des lésions malignes<sup>130,131</sup>. Ainsi, l'évidence actuelle ne supporte pas clairement le rôle de l'histologie dans la prédiction de la progression de la taille. Cependant, cette même progression de taille, soit rapide ou soit via le dépassement d'une certaine limite, représente la définition utilisée pour la majorité des protocoles de surveillance active actuels. Ainsi, indirectement, l'histologie ne peut être utilisée pour prédire correctement la réussite de la surveillance active. De nouveaux marqueurs via du matériel histologique sont grandement nécessaires dans ce contexte.

Malgré le fait que les évidences actuelles ne nous permettent pas d'utiliser l'histologie pour prédire la progression des patients sous surveillance active, l'histologie a tout de même un rôle important dans la sélection et dans le type de suivi des patients.

En effet, lors de la prise de décision clinique, un clinicien peut s'appuyer sur un diagnostic histologique avec critères de mauvais pronostic pour proposer

un traitement actif au patient au lieu de la surveillance active. Cependant, certains auteurs ont plaidé que ces critères de mauvais pronostic (haut grade, différenciation sarcomatoïde, etc.) et l'hétérogénéité de la tumeur ne sont pas toujours bien représentés par le résultats d'une biopsie rénale<sup>123</sup>. D'un autre côté, dans le contexte où un patient est suivi en surveillance active, son protocole de suivi pourrait changer selon le résultat de la biopsie. Par exemple, les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network proposent une imagerie abdominale peu importe le résultat de la biopsie. Cependant, ils recommandent une imagerie thoracique (Rayon X ou tomographie) seulement dans le cas où une histologie maligne est présente<sup>55</sup>. Similairement, les lignes directrices de l'association américaine d'urologie suggèrent une imagerie pulmonaire seulement si une histologie maligne ou des caractéristiques d'oncocytome sont présentes<sup>57</sup>. De plus, ces mêmes lignes directrices suggèrent de moduler le suivi des patients selon l'histologie. Par exemple, ils recommandent de suivre les patients avec oncocytome, tumeur oncocytaire («oncocytic neoplasms») ou histologie indéterminée de la même façon que les biopsies prouvées malignes. Les raisons invoquées sont la croissance possible des oncocytomes (voir plus-haut), le dilemme de départager l'oncocytome et les «oncocytic neoplasms» sur la biopsie et le pronostic relativement indolent des tumeurs chromophobes<sup>57</sup>. Ces raisons ont été également évoquées dans une étude rétrospective sur la surveillance active des patients avec tumeurs oncocytaires<sup>132</sup>.

Dans un autre ordre idée, l'imagerie de choix pour le suivi en observation est la tomographie axiale ou la résonance magnétique. Cependant, les différentes lignes directrices laissent la possibilité (quoique non recommandée directement) d'utiliser l'échographie dans le suivi à long terme. Ainsi, un clinicien pourrait avoir davantage tendance à utiliser l'échographie avec une

histologie bénigne. Finalement, la limite (rythme de croissance, valeur seuil de grandeur) à laquelle un clinicien envisagerait un traitement de sauvetage pourrait aussi varier selon l'histologie.

En conclusion, l'histologie ne peut prédire clairement le pronostic des patients sous surveillance active. Cependant, le clinicien peut l'utiliser pour sélectionner les patients pour la surveillance active ou pour moduler le suivi de ces derniers.

### ***Suivi chez les patients sous observation***

#### Suivi de l'observation

Les protocoles proposés par les lignes directrices viennent principalement des protocoles utilisés dans les études disponibles ou via un consensus d'expert. Par exemple, dans l'étude canadienne publiée par Jewett et al décrite plus tôt, une imagerie (tomodensitométrie, résonance magnétique, échographie) était faite à 3 mois, 6 mois, aux 6 mois jusqu'à 3 ans et annuellement par la suite<sup>62</sup>. Le Tableau VII résume les protocoles suggérés par les différentes lignes directrices.



Tableau VII – Résumé et extraits des lignes directrices sur le suivi des patients traités avec observation

Lignes directrices, année	Extraits
Canadiennes, CUA, 2015 <sup>53</sup>	Suggère de suivre un protocole publié par Rendon et al : CT ou IRM tous les 3 mois pour 1 an puis tous les 6 mois pour 2 ans et enfin annuellement par la suite Échographie pourrait être utilisée, mais non clairement recommandée
Européennes, EAU, 2014 <sup>54</sup>	Description du protocole par Jewett et al <sup>62</sup> ; pas de recommandation
Américaines, NCCN, 2014 <sup>55</sup>	«Abdominal imaging: Abdominal CT or MRI within 6 mo of surveillance initiation, then CT, MRI or US at least annually» « Chest imaging: Chest x-ray or CT annually to assess for pulmonary metastases, if biopsy positive for RCC»  Autre imagerie selon l'évaluation Ces lignes directrices mettent aussi l'emphase sur l'individualisation du suivi (type d'imagerie, etc)
Américaines, AUA, 2013 <sup>57</sup>	«CT/MRI within six months of active surveillance initiation to establish a growth rate with continued imaging (CT/MRI/US) at least annually thereafter.» «Patients with biopsy proven RCC or a tumor with oncocytic features on active surveillance should undergo an annual CXR)» Autre imagerie selon l'évaluation

### Critères de progression

Encore une fois, les critères de progression disponibles proviennent des études prospectives et rétrospectives sur la surveillance active. Dans l'étude prospective publiée par Jewett et al, la progression était définie par une progression de la taille à plus de 4 centimètres, par un temps de dédoublement de moins de 12 mois ou par l'apparition de métastases<sup>62</sup>. Une progression à plus de 4 cm, une progression à plus de 0.5 cm par année ou l'apparition d'hématurie ont été utilisées par Pierorazio et al. dans le registre prospectif sur la surveillance active et le traitement retardé des petites masses rénales<sup>123</sup>. Ainsi, la cinétique de la croissance des petites masses rénales et/ou la survenue de métastases (quoique rare) semblent être le consensus. Cependant, tout comme dans le cas de la surveillance active dans le cancer de la prostate, un traitement peut aussi être entrepris selon les préférences des patients/cliniciens. En effet, dans le contexte des petites masses rénales, Smaldone et al ont décrit les indications d'intervention chez les patients sous surveillance active (analyse d'études jusqu'à 2010)<sup>63</sup>. De manière surprenante, parmi les patients qui ont reçu une intervention, 57.2% des patients l'ont reçue par préférence personnelle et 7.1% pour une condition médicale généralement améliorée. Seulement 35.7% des interventions étaient expliquées par une croissance de la tumeur. Ce taux élevé «d'échec» de la surveillance active des petites masses rénales dû aux préférences personnelles est comparable aux études prospectives décrites plus tôt (pour les interventions<sup>123</sup> ou la sortie de l'étude<sup>62</sup>).

### Type d'intervention

Dans le contexte de progression tumorale (taille), les options possibles sont l'observation, l'ablation de tumeur et la chirurgie. Le type d'intervention

pourrait être ajusté en fonction des caractéristiques histologiques, des possibles raisons qui pourrait limiter un traitement (comorbidités, etc) et des préférences du patient et/ou du clinicien. Dans l'étude de Jewett et al, des 25 patients avec progression locale, 9 ont été traités (7 par chirurgie et 2 par par ablation), 15 ont poursuivi la surveillance et 1 a été perdu au suivi<sup>62</sup>. Ces résultats d'une étude prospective démontrent clairement l'éventail de traitements qui peuvent être utilisés.

Les patients qui progressent vers une maladie métastatique (très rare<sup>63</sup>) pourront se voir offrir les traitements conventionnels (néphrectomie cytoréductive, traitements systémiques, etc.) si leur condition leur permet.

## **Radiothérapie**

Auparavant, le cancer du rein était reconnu comme étant un cancer résistant à la radiothérapie. En effet, les évidences antérieures ne montraient pas d'effet de la radiothérapie fractionnée à petites doses<sup>133</sup>. Dans ce contexte, la radiothérapie était donc utilisée davantage pour le traitement palliatif des métastases provenant du cancer du rein<sup>133,134</sup>. Cependant, la compréhension de l'effet de la radiothérapie sur les cellules de cancer du rein a permis de cerner le type de radiothérapie nécessaire pour contrer cette «radiorésistance». En effet, lorsque la radiothérapie est donnée à petites doses, celle-ci a pour effet de produire des dommages à l'ADN et un terrain hypoxique, produisant donc un terrain d'angiogenèse (via la cascade VHL-HIF) suffisant pour la survie des cellules<sup>133</sup>. Cependant, à haute dose, la radiothérapie provoque des dommages physiques à la cellule engendrant une apoptose via, en partie, la cascade de la céramide.<sup>133</sup> Ces mécanismes biologiques sont résumés dans la revue de littérature produite par De Meerleer et al.<sup>133</sup> Cette rationnelle biologique s'est avérée concluante dans les études animales<sup>135</sup>.

La radiothérapie stéréotaxique, autrefois appelé radiochirurgie, est la délivrance précise de radiothérapie, guidée par imagerie, avec des doses importantes<sup>136</sup>. Puisque le rein est constamment en mouvement, il faut monitorer ces mouvements et ajuster la délivrance des rayons en fonction de chacun de ces déplacements. C'est ce type de radiothérapie qui est maintenant le plus utilisé pour le traitement du cancer du rein localisé chez des candidats non chirurgicaux. Dans le contexte du traitement primaire du cancer du rein, les premières données chez les humains sont encourageantes. En effet, dans une méta-analyse récente, Siva et al. ont compilé les données de 10 études sur le traitement local du cancer

du rein (7 rétrospectives, 3 prospectives)<sup>137</sup>. Ils ont calculé un contrôle local de 93.9% (étendue 84.0-100.0%) avec un suivi médian ou moyen de 9 à 57.5 mois. Le taux calculé d'effets secondaires mineurs (grade 1-2) et majeurs (grade 3-4) était respectivement de 21.4% (étendue 0-93%) et 3.8% (étendue 0-19%). Les grandes limitations de ces études sont la grande variété des techniques utilisées (dose, fraction, etc) et de la définition de contrôle local. Ces limitations sont importantes dans le contexte de comparaison avec d'autres types de traitement non invasif. En effet, la radiothérapie pourrait être une alternative très intéressante et moins invasive à l'ablation de tumeur de type cryoablation ou radiofréquence. Cependant, pour ce faire, il faudra définir ce qu'est un succès (et, de ce fait, un échec), mieux décrire la technique utilisée et compiler davantage de données, comme c'est le cas avec l'ablation de tumeur<sup>138</sup>.

Dans un contexte non localisé, il est important de rappeler l'importance de la radiothérapie pour le traitement palliatif des lésions métastatiques. De plus, la radiothérapie peut aussi être utilisée dans une visée davantage thérapeutique, comme la métastasectomie<sup>133</sup>. Le meilleur exemple de cette utilisation est l'irradiation des lésions cérébrales, mais s'applique aussi à plusieurs types de métastases du cancer du rein<sup>133</sup>. Aussi, de façon intéressante, la radiothérapie peut avoir un effet anti-tumoral systémique. Ce phénomène, appelé «l'effet abscopal», semble avoir une composante immunologique, ce qui n'est pas sans rappeler l'effet de l'ablation de tumeur chez les patients atteints de maladies métastatiques<sup>133,138</sup>. Dans ce contexte, la combinaison de l'immunothérapie avec la radiothérapie est en évaluation<sup>138</sup>.

## Coûts et qualité de vie

Plusieurs études de coût-efficacité ont été publiées dans les dernières années dans le traitement du cancer du rein localisé et permettent d'obtenir d'autres données dans l'évaluation des comparaisons entre les diverses options possibles.<sup>139-142</sup>

Bhan et al. ont effectué une étude de coût-utilité des diverses possibilités de prise en charge non chirurgicale des petites masses rénales en se basant sur des données de la littérature et des coûts dans un contexte canadien (Ontario)<sup>140</sup>. Six stratégies ont été étudiées et chacune d'elles a été évaluée en terme d'années avec qualité de vie (QALY) et des coûts associés: 1) biopsie et observation vs radiofréquence selon résultats; 2) biopsie et observation vs cryoablation selon résultats; 3) pas de biopsie, observation, radiofréquence si progression; 4) pas de biopsie, observation, cryoablation si progression; 5) pas de biopsie, radiofréquence d'emblée; 6) pas de biopsie, cryoablation d'emblée. Parmi toutes ces options, la meilleure option (le plus de QALYs, le moins grand coût) était l'observation d'emblée sans biopsie et la cryoablation si progression. La deuxième meilleure option était la cryoablation sans biopsie. La cryoablation était leur premier choix, car certaines des études sélectionnées pour leur modèle avaient un meilleur taux de récurrence. Les auteurs de cette étude ont aussi mentionné que la biopsie n'était pas coût-efficace, à moins que la probabilité de bénignité soit plus grande (la valeur seuil serait de >35%). Il est à noter qu'ils ont utilisé une valeur de 19.4% comme taux de bénignité dans l'étude. L'applicabilité en clinique de ces résultats reste à être faite, car ces options vont à l'encontre de certaines lignes de pratique et pratiques courantes de la communauté médicale (ex. la biopsie est souvent recommandée avant l'ablation de tumeur).

Heilbrun et al., ont publié une étude de coût-efficacité américaine comparant l'observation, la biopsie et le traitement définitif immédiat<sup>141</sup>. Spécifiquement, le traitement immédiat était l'option la plus efficace en terme de survie globale, mais était la plus coûteuse. De façon intéressante, la biopsie puis la prise en charge selon les résultats était l'option la plus coût-efficace lorsque l'analyse était ajustée pour la qualité de vie. Ce qui fait contraste à l'étude de Bhan et al., qui ne considérait pas la biopsie parmi les options les plus coût-efficaces<sup>140</sup>. Cependant, le contexte des modèles des deux études était différent.

Chang et al. ont également construit un modèle de coût-efficacité basé sur des données américaines avec différentes options chirurgicales ou non chirurgicales: néphrectomie partielle, ablation de tumeur, observation et combinaisons. Les analyses de sensibilité de cette étude évaluent l'option de traitement optimal selon la taille de la tumeur, l'âge et le risque péri-opératoire (comorbidités). La néphrectomie partielle était l'option optimale pour les patients en santé de <74 ans. La surveillance avec possibilité d'ablation de tumeur était l'option la plus coût-efficace pour les patients âgés avec un risque péri-opératoire important. L'observation (type attente vigilante) était l'option privilégiée pour les patients qui n'étaient pas des candidats chirurgicaux et/ou avec une espérance de vie très limitée (par exemple, <3 ans). Évidemment, plus la masse était de grande taille, plus une option thérapeutique était coût-efficace. Par exemple, la limite d'âge pour le bénéfice de coût-efficacité de la néphrectomie partielle était <65 ans pour une masse de <2 cm, mais de <75 ans pour une masse de 3-4 cm. Cette étude reflète clairement la pratique actuelle de la prise en charge des petites masses rénales: plusieurs options sont disponibles et celles-ci doivent être ajustées selon les caractéristiques des patients. Cependant, il est difficile de tenter d'individualiser le risque/bénéfice pour

chaque patient. Il s'agit de la prémisse d'un des articles de cette thèse (Chapitre 6), dans lequel nous avons développé un outil de prédiction afin de balancer la mortalité due au cancer ou à d'autres causes afin de sélectionner un bon traitement pour un patient.



## CHAPITRE 3 – L'ÉVALUATION DES COMPLICATIONS POST ABLATION DE TUMEUR

ARTICLE 1 – Publié dans la revue Urologic Oncology

Local tumor destruction in renal cell carcinoma--an inpatient population-based study.  
**Trudeau V\***, Becker A\*, Roghmann F, Shariat SF, Kluth LA, Hanna N, Abdo A, Gandaglia G, Tian Z, Perrotte P, Trinh QD, Karakiewicz PI, Sun M.  
Urol Oncol. 2014 Jan;32(1):54.e1-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.08.030.

\*Contribution égale

ARTICLE 2 – Publié dans la revue Urology

Comparison of Postoperative Complications and Mortality Between Laparoscopic and Percutaneous Local Tumor Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Population-based Study.  
**Trudeau V**, Larcher A, Boehm K, Dell'Oglio P, Sun M, Tian Z, Briganti A, Shariat SF, Jeldres C, Karakiewicz PI.  
Urology. 2016 Mar;89:63-7. doi: 10.1016/j.urology.2015.08.043.

## **Local Tumor Destruction in Renal Cell Carcinoma – an Inpatient Population-based Study**

<sup>1</sup>Vincent Trudeau\*, <sup>1,2</sup>Andreas Becker\*, <sup>1,3</sup>Florian Roghmann, <sup>4</sup>Shahrokh F. Shariat, <sup>5</sup>Luis Alex Kluth, <sup>1</sup>Nawar Hanna, <sup>1</sup>Al'a Abdo, <sup>1,6</sup>Giorgio Gandaglia, <sup>1</sup>Zhe Tian, <sup>7</sup>Paul Perrotte, <sup>1,7</sup>Quoc-Dien Trinh, <sup>1,7</sup>Pierre I. Karakiewicz, <sup>1</sup>Maxine Sun

<sup>1</sup> Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Centre, Montreal, Canada

<sup>2</sup> Martini-Clinic, Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>3</sup> Department of Urology, Ruhr University Bochum, Marienhospital, Herne, Germany

<sup>4</sup> Department of Urology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>5</sup> Department of Urology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>6</sup> Department of Urology, Vita-Salute, San Raffaele University Milan, Italy

<sup>7</sup> Department of Urology, University of Montreal Health Centre, Montreal, Canada

\*Equal contribution

### **Acknowledgements**

Pierre I. Karakiewicz is partially supported by the University of Montreal Health Centre Urology Specialists, Fonds de la Recherche en Santé du Quebec, the University of Montreal Department of Surgery and the University of Montreal Health Centre (CHUM) Foundation.

### **Address all correspondence to:**

Vincent Trudeau, MD

Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit

University of Montreal Health Centre (CHUM)

1058, rue St-Denis, Montreal, Quebec, CANADA, H2X 3J4

Tel: 514-890-8000 ext: 35335

Fax: 514-227-5103

**Keywords:** kidney; carcinoma, renal cell; ablation; complications; Nationwide Inpatient Sample

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** Local tumor destruction (LTD) is a recommended therapy alternative for localized T1 renal cell carcinoma (RCC) for patients unfit for surgery. We examined patterns of use and complication rates of LTD in a large population-based cohort.

**MATERIALS AND METHODS:** Overall, 5285 patients undergoing LTD for RCC were extracted from the Nationwide Inpatient Sample database from 2006 to 2010. We assessed patient and hospital characteristics, as well as postoperative complications using International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision codes. The impact of patient and hospital characteristics on peri-interventional complications (overall or specific) was tested using univariable or multivariable logistic regression models.

**RESULTS:** Most patients were male (61.2%), aged 71-80 years old (34.9%) and most had three or more comorbidities (30.6%). Most LTDs were performed at urban (93.5%), teaching (57.7%) and low-volume (75.7%) hospitals. Overall complications were recorded in 15.4% of patients. In multivariable analyses adjusted for clustering, overall complications occurred more frequently in older, sicker patients who were treated at low-volume hospitals (all  $p < 0.05$ ). Similar results were recorded when each complication category was addressed individually.

**CONCLUSIONS:** In the current population-based cohort, complications of LTD occurred in 1 of 6 patients and were more frequent in individuals with advanced age or multiple comorbidities or both, especially if LTDs were performed at lower-volume hospitals.

## **Introduction**

Renal cell carcinoma (RCC) had been diagnosed in 64,770 new cases in the United States (US) alone in 2012. Given its still rising incidence, which is partly attributed to the more frequent use of abdominal imaging<sup>3,143</sup>, the management small renal masses (SRM) is of utmost importance. Partial or radical nephrectomy (PN and RN) represent the treatments of choice for localized RCC<sup>70,144,145</sup>. However, these modalities may be associated with non-negligible rates of complications<sup>146</sup>. Unfavourable outcomes may be more frequent in older or sicker patients treated with PN or RN for localized RCC<sup>146,147</sup>. In consequence, non-extirpative treatment modalities such as local tumor destruction (LTD) or active surveillance represent valid options for such individuals and are endorsed by the guidelines from the European Association of Urology<sup>144</sup>, the American Urological Association<sup>70</sup> and the National Comprehensive Cancer Network<sup>145</sup>.

Despite these recommendations for the use of LTD, no large-scale population-based data are available to examine the rates of complications that may undermine the benefits of LTD. To address this issue, we examined a large cohort of 5285 patients treated with LTD from the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database.

## **Materials and methods**

The patient data were extracted from the National Inpatient Sample (NIS). This inpatient database is a part of the federal Healthcare Cost and Utilization Project and is representative of approximately 20% of the US community hospitals. The inclusion criteria encompassed patients who underwent percutaneous or laparoscopic LTD as a primary procedure (International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision (ICD-9) procedure code 55.33 for percutaneous and 55.34 for laparoscopic) for the treatment of RCC (ICD-9 code 189.0). Patients undergoing LTD as a secondary procedure and patients with missing information about gender (n=2), total charges (n=10) and hospital location (n=3) were excluded. Hospital sampling weights were used to estimate the total number of LTD performed in the US each year.

Patient characteristics (age, gender, race, comorbidity score (CCI), primary payer, ZIP income) and hospital characteristics (hospital volume, bed size, location, region and teaching status) were assessed. Hospital case load was calculated using previously described methodology<sup>148</sup>. The annual LTD rates were identified for each participating hospital. Institutions were then classified as low or high volume, according to the 75<sup>th</sup> percentile (0-9 cases and 10 cases or more, respectively), and as first, second, third and fourth quartile (1-2, 3-5, 6-9 and 10 cases or more, respectively). Both were assessed in univariable analyses but only the former classification was considered in the multivariable analyses as to ensure an adequate number of degrees of freedom. For each individual treated with LTD, a CCI was calculated as the sum of a predefined set of 30 pathologies previously described by Elixhauser<sup>25,26</sup>. Geographic regions were defined as Northeast, Midwest, South and West, as previously described<sup>149</sup>. Moreover, hospital location was used as defined by the Healthcare Cost and Utilization

Project. More specific information about the variable definition in the NIS is available at <http://www.hcup-us.ahrq.gov/db/nation/nis/nisdbdocumentation.jsp>.

We also used previously defined set of specific ICD-9 codes to assess peri-interventional complications<sup>146,149,150</sup>. Complications were categorized as intra-interventional (998.2), transfusions of packed cells (99.04), genito-urinary (997.5), digestive (997.4), respiratory (512.1; 997.3), hemorrhagic (998.11; 998.12), cardiac (997.1), infectious (998.59), vascular (997.2, 999.2), seromas (998.13 ; 998.51), wound complications (998.3 ; 998.83) or others (998.4 ; 999.8).

Means and medians were compared using the independent *t* and Mann-Whitney tests, respectively. The statistical significance of differences in the distribution of categorical variables and of perioperative complications was tested using the Chi-square test.

Multivariable logistic regression analyses were performed to predict patients' probability of overall and specific complications. Age category ( $\leq 50$ , 51–60, 61–70, 71–80, or  $> 80$  y), gender, CCI (0, 1, 2,  $\geq 3$ ), primary payer (Medicare/Medicaid vs. Private/Others), annual hospital volume (low vs. high), hospital location (urban vs. rural), hospital teaching status (Nonteaching vs. teaching), and hospital region (Northeast, Midwest, South, or West) represented the covariates. Adjustment for clustering was also performed for overall complication rates. Covariates were included in such analyses if they demonstrated statistical significance at  $P < 0.05$  in univariable analyses. Owing to the insufficient number of events, adjustment for clustering could not be done in multivariable analyses addressing specific complication types. All statistical tests were performed using Statistical Package for Social Science (SPSS) 20 for Mac. Statistical significance was set to  $P < 0.05$ .

## Results

Between 2006 and 2010, a weighted estimate of 5,285 LTD procedures were performed for RCC and were recorded within the NIS (Table 1). Most LTD patients (50%) were 71 years or older and were male (61.2%). Comorbidity distribution showed that 30%, 27%, and 31% had 1, 2, or  $\geq 3$  comorbidities, respectively. Moreover, 38%, 60%, 58%, 59%, and 57% of patients aged  $\leq 50$ , 51 to 60, 61 to 70, 71 to 80, and 81 to 100 years had 2 or more comorbidities, respectively ( $P < 0.001$ ). Laparoscopic approach (65.9%) represented most LTDs recorded in the NIS.

Private, Medicare, and Medicaid insurance status were recorded for 28%, 66%, and 3% of all patients, respectively. LTD was predominantly performed at urban hospitals (94%) and at low-volume centers (76%). Nonetheless, most hospitals represented teaching institutions (58%). Finally, most LTDs were performed in the South (40%) vs. 21% in the Northeast, 22% in the Midwest, and 17% in the West.

Overall, 15% of all LTD patients experienced complications (Table 2). In general, overall complications increased with age. Specifically, the rate increased from 5% in patients younger than 50 years to 21% in patients 80 years or older ( $P < 0.001$ ). A similar pattern was recorded for comorbidity status where complication rates increased from 8% (no comorbidities) to 24% (3 or more comorbidities) ( $P < 0.001$ ). Complications were also more frequent in female individuals (19% vs. 13%,  $P < 0.001$ ). Complication rates decreased with increasing hospital volume. For example, complications occurred in 17.5% for those treated at hospitals in the lowest quartile for hospital volume vs. 10.0% for those treated at hospitals in the highest quartile ( $P < 0.001$ ). Moreover, complications were also more frequently recorded in individuals with

Medicaid/Medicare insurance status compared to individuals with private/other insurance status (18% vs. 9%,  $P < 0.001$ ). Finally, regional differences were recorded. Specifically, highest complication rates were recorded in the West (20%), whereas lowest rates were recorded in the Northeast (12%). No statistically significant differences in complication rates were observed regarding hospital location (rural vs. urban) and teaching status. Finally, there was no statistical difference in overall complication between laparoscopic and percutaneous approaches ( $P = 0.227$ ).

In analyses addressing specific complication types, the rates ranged from 0.1% for vascular complications to 6% for transfusions of packed cells. The overall patterns of specific complications followed those described for the overall complications rates, with the exception of hemorrhagic complications and transfusion rates. Specifically, hemorrhagic complications were more frequent at teaching hospitals (6% vs. 4%,  $P < 0.001$ ). Interestingly, transfusions of packed cells were significantly more frequent at nonteaching hospitals (8% vs. 5%,  $P = 0.001$ ).

Multivariable analyses predicting overall complications are shown in Table 3. In these analyses, increasing age, increasing number of comorbidities, and hospital volume achieved independent predictor status. Specifically, patients in their 8th decade (odds ratio [OR] = 3.2, 95% confidence interval (95% CI): 1.0–9.6,  $P = 0.04$ ) and patients who were 81 years or older (OR = 3.8, 95% CI: 1.2–12.0,  $P = 0.02$ ) were more likely to develop complications compared with patients who were 50 years or younger. Similarly, patients with 3 or more comorbidities were more likely to develop any complications than their counterparts who had no comorbidity (OR = 2.9, 95% CI: 1.4–5.7,  $P = 0.03$ ). Finally, patients treated at high-volume hospitals were 40% less likely to



experience any complications than their counterparts treated at low-volume hospitals (OR = 0.6, 95% CI: 0.4–1.0, P = 0.04). Multivariable analyses focusing on specific complication types virtually completely reflected the patterns observed for the overall complications, except for hemorrhagic complications and transfusion rates (Table 3).

## Discussion

Our objective was to examine the contemporary, large-scale rates of complications after LTD, as well as the patterns of LTD use in the United States. For that purpose, we relied on the NIS database, which provides information from approximately 20% of hospitals within the United States. Our data showed that more than 50% of patients who underwent LTD were older than 70 years and had 2 or more comorbidities. Overall, 15% were 81 years or older and 31% had 3 or more comorbidities. Surprisingly, 21% were 60 years or younger and 13% showed no documented comorbidities. This observation appears to contradict the LTD guidelines that promote the use of this procedure in the elderly or in patients with multiple comorbidities or both<sup>70,144,145</sup>. However, closer examination of the patient characteristics revealed that when LTD is used in younger individuals (especially those who were 51–60 y old), it is usually in individuals with multiple (2 or more) comorbidities and is therefore in agreement with the comorbidity profile guideline recommendations. Taken together, these observations appear to indicate that LTD use follows LTD-specific guidelines. That being said, a nonnegligible proportion of patients received LTD despite being of younger age and having none or few comorbidities at hospitalization. Such pattern of use of LTD may be directly related to other variables that were not readily available in the NIS, i.e. tumor characteristics.

Our observations regarding age at LTD are consistent with other population-based studies<sup>151-154</sup>. In previously reported Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) studies, Yang et al.<sup>151</sup> and Choueiri et al.<sup>152</sup> showed that 39.6% and 26.0% of patients undergoing LTD were younger than 60 years, respectively. Moreover, using the same database (SEER), Whitson

et al.<sup>153</sup> showed that the average age at LTD was 68 years in the SEER database, as compared with 68.9 years old in the current study.

Regarding hospitals characteristics, our results show that LTD was more frequently performed at urban (rather than rural) and teaching hospitals. This is in agreement with Choueri et al.<sup>152</sup> who found that within the SEER database, 89.7% of the LTDs were performed at urban centers. In general, urban and teaching centers act as pioneers in introducing novel or more complex procedures. For example, Cooperberg et al.<sup>154</sup> showed that at teaching hospitals, nephron-sparing surgery was more likely than at other hospitals. Yu et al. also confirmed this practice pattern for different novel urologic surgeries<sup>155</sup>.

In the second part of our analyses, we examined the rates of complications after LTD. Our multivariable results adjusted for clustering showed that overall complications were more frequent in older and sicker patients. For example, patients 80 years or older had a 3.8-fold higher risk of perioperative complications compared with patients  $\leq 50$  years. Similarly, those aged 71 to 80 years had a 3.2-fold higher risk of complications than patients  $\leq 50$  years of age. Comorbidity status also represented an independent predictor for overall complications. Specifically, patients with 3 or more comorbidities were 2.9 times more likely to develop any complication after LTD ( $P = 0.003$ ). Lastly, hospital volume emerged as an independent predictor of higher overall complication rates. Specifically, patients treated at high-volume hospitals were 40% less likely to develop any complication. Taken together, age, comorbidity, and hospital volume appear to represent the 3 key determinants of higher complication rates after LTD. In consequence, it may be argued that LTDs should ideally be performed at high volume hospitals.

Our study represents the largest systematic assessment of perioperative complications after LTD. In addition, to the best of our knowledge, the current study represents the first large-scale report where a relation between complications and patient age as well as baseline comorbidities was shown in the LTD setting. This relationship was previously reported for various other surgical procedures, including RCC surgery<sup>146,147,149,150</sup>. Similarly, our study represents the first large-scale report of the association between complication rates and hospital volume. Association between high hospital volume and better outcomes is well established and confirms the practice-makes-perfect hypothesis<sup>156,157</sup>. The latter is clearly operational in LTD.

Analyses of specific complication types revealed that hemorrhagic complications were more frequent at teaching hospitals. Conversely, fewer transfusions were reported at teaching institutions compared with nonteaching hospitals. This discrepancy suggests more conservative management of bleeding complications at teaching institutions. It might be attributed to better availability of interventional radiology or other protocols for nontransfusional management of hemorrhagic complications after LTD.

As the current study represents the first largest assessment of complications after LTD, formal comparisons with previous publications are not possible. Nevertheless, the complication rates reported in our study are comparable to rates from individual centers of excellence. For example, Guan et al.<sup>158</sup> compared LTD with PN for 48 and 54 patients, respectively. An overall complication rate in LTD of 13% was reported vs. 15% in the current study. It should be noted that a publication bias is likely operational when complication rates are reported from specific institutions. Based on this consideration, studies such as the current one are required for patient and physician education and

counseling to provide the most unbiased estimate of expected outcome outside of tertiary care centers or centers of excellence in LTD. In addition, one recently published study addressed the outcome after LTD in RCC with limitations that need to be considered<sup>79</sup>. Precisely, Kowalczyk et al.<sup>79</sup> recently compared postoperative outcomes in different RCC treatment modalities, including LTD. However, their analyses were restricted to 211 Medicare beneficiaries who were older than 65 years and did not address hospital characteristics.

LTD is mostly indicated in patients because of its allegedly lower overall complication rates compared with surgical excision (i.e. RN or PN). In a study using the same database and same complication codes, Joudi et al.<sup>146</sup> reported an overall complication rate of 17% and 18% after PN and RN, respectively, compared with 15% in the current study for LTD. Given that patients in their cohort were substantially younger (median age: 60 and 61 y for PN and RN, respectively, compared with 71 y in the current study) and had fewer comorbidities (no comorbidities in 59% and 54% for PN and RN, respectively, compared to 13% in the current study), it may be postulated that LTD indeed represents a less morbid alternative to nephrectomy in older and sicker patients. However, individual complication rates are sensitive to patient and institution characteristics and should be interpreted accordingly. Moreover, the observed overall complication rate recorded in this LTD cohort suggests that the procedure remains associated with nonnegligible morbidities. As such, although the general recommendations for LTD are for older and sicker candidates, alternatives to LTD, such as active surveillance, may be considered to avoid unnecessary treatment-related adverse events.

Several limitations do apply to our study. Firstly, as with other large studies in this field, the design of our study is retrospective<sup>79,151-154,159</sup>. Secondly,

the NIS restricts the analyses to inpatient setting. Therefore, LTDs captured in the NIS may reflect procedures in patients with more complex and challenging indications. Indeed, individuals undergoing LTD in an inpatient setting may harbor particularly risky conditions, such as the need for ongoing anticoagulation. Therefore, it is conceivable that the complication rates reported in the current study overestimate complication rates that might be expected in outpatient setting where indications and patient characteristics are possibly more favorable.

In addition, a recently published study by Woldrich et al.<sup>159</sup> assessed an overview on surgical management of localized RCC using the NIS database from 1998 to 2008. However, they did not examine the complications. Moreover, their identification codes for LTD encompass very general codes for LTD including “Other local destruction or excision of renal lesion or tissue/Obliteration of calyceal diverticulum” (ICD-9 55.39), “Local excision or destruction of lesion or tissue of kidney” (55.3), “Open ablation of renal lesion or tissue” (55.32), and “Other and unspecified ablation of renal lesion or tissue” (55.35), all of which do not necessarily represent truly minimally invasive LTD procedures. To the best of our knowledge, the more specific codes for laparoscopic (55.33) or percutaneous LTD (55.34) used in the current study are only defined from 2006 and later, as confirmed by our subanalyses of previous years (data not shown).

Another limitation resides in the lack of information on physicians' individual LTD case load. Similarly, information on specialization of the performing physician (urologist vs. radiologist) is not available. As shown by Patel et al.<sup>61</sup> both specialties are involved in LTDs. In addition, the NIS does not provide information on tumor characteristics, such as tumor size or location, which certainly could have an effect on peri-interventional outcome and patient

selection for LTD. Moreover, the codes used to identify LTD patients do not provide specific characteristics of each procedure, such as energy or imaging used during the intervention. Furthermore, owing to the fact that the NIS does not capture procedures per hospitalization in chronological order, it was impossible to determine whether the presence of tumor biopsy confounded complication rates. Lastly, as our analysis focuses on the perioperative complications, adverse events that may occur after hospital discharge are not captured.

## **Conclusion**

In the current population-based cohort, complications of LTD occurred in 1 of 6 patients and were more frequent in individuals with advanced age or multiple comorbidities or both, especially if LTDs were performed at lower-volume hospitals.



**Table 1.** Baseline descriptive characteristics of patients receiving local tumor destruction as a treatment for renal cell carcinoma, according to the NIS database, 2006-2010

<b>Variable</b>	<b>Overall</b>
<b>Number of patients (%)</b>	5285 (100.0)
<b>Age, years</b>	
Mean (median)	68.9 (71.0)
Interquartile range	62.0-77.0
Range	27.0-97.0
<b>Age group</b>	
≤50	375 (7.1)
51-60	729 (13.8)
61-70	1525 (28.9)
71-80	1844 (34.9)
≥81	812 (15.4)
<b>Comorbidity score</b>	
0	665 (12.6)
1	1601 (30.3)
2	1402 (26.5)
≥3	1617 (30.6)
<b>Gender</b>	
Male	3235 (61.2)
Female	2050 (38.8)
<b>Insurance status</b>	
Medicare	3482 (65.9)
Medicaid	173 (3.3)
Private	1492 (28.2)
Others	138 (2.6)
<b>Hospital volume (75<sup>th</sup> percentile)<sup>a</sup></b>	
Low	4001 (75.7)
High	1284 (24.3)
<b>Hospital volume (quartiles)<sup>b</sup></b>	
First quartile	1489 (29.2)
Second quartile	1464 (27.7)
Third quartile	1048 (19.8)
Fourth quartile	1284 (24.3)
<b>Hospital Region</b>	
Northeast	1130 (21.4)
Midwest	1149 (21.7)
South	2087 (39.5)
West	919 (17.4)

<b>Hospital Location</b>	Rural	346 (6.5)
	Urban	4939 (93.5)
<b>Hospital Teaching Status</b>	Non-Teaching	2234 (42.3)
	Teaching	3051 (57.7)
<b>Type of intervention</b>	Percutaneous	1800 (34.1)
	Laparoscopic	3485 (65.9)

<sup>a</sup> Low and high volume hospital represented 0-9 cases and 10 cases or more, respectively

<sup>b</sup> Very low, low, high, very high hospital volume represented 1-2, 3-5, 6-9 and 10 cases or more, respectively.

**Table 2.** Complications of patients receiving local tumor destruction as a treatment for renal cancer, according to the National Inpatient Sample database, 2006-2010<sup>a</sup>

Variable	Any complication	Transfusions	Hemorrhagic	Digestive	Intra-interventional	Cardiac	Genito-Urinary	Respiratory
<b>Number of patients (%)</b>	811 (15.3)	334 (6.3)	254 (4.8)	185 (3.5)	72 (1.4)	65 (1.2)	58 (1.1)	45 (0.9)
<b>Age group</b>								
≤50	<b>19 (5.1)</b>	**	**	**	**	**	**	**
51-60	<b>92 (12.6)</b>	**	<b>42 (5.8)</b>	**	<i>15 (2.1)</i>	**	**	**
61-70	<b>185 (12.1)</b>	<b>72 (4.7)</b>	**	<b>46 (3.0)</b>	<i>26 (1.7)</i>	**	**	**
71-80	<b>343 (18.6)</b>	<b>138 (7.5)</b>	<b>114 (6.2)</b>	<b>76 (4.1)</b>	<i>21 (1.1)</i>	<b>35 (1.9)</b>	<b>33 (1.8)</b>	<b>20 (1.1)</b>
≥81	<b>172 (21.2)</b>	<b>90 (11.1)</b>	<b>52 (6.4)</b>	<b>38 (4.7)</b>	**	<b>20 (2.5)</b>	<b>10 (1.2)</b>	**
<b>Comorbidity score</b>								
0	<b>56 (8.4)</b>	<b>15 (2.3)</b>	<b>21 (3.2)</b>	<i>30 (4.5)</i>	**	**	**	**
1	<b>189 (11.8)</b>	<b>56 (3.5)</b>	<b>57 (3.6)</b>	<i>44 (2.7)</i>	<b>21 (1.3)</b>	**	<b>19 (1.2)</b>	<b>11 (0.7)</b>
2	<b>179 (12.8)</b>	<b>48 (3.4)</b>	<b>54 (3.9)</b>	<i>45 (3.2)</i>	<b>36 (2.6)</b>	<b>22 (1.6)</b>	**	**
≥3	<b>387 (23.9)</b>	<b>215 (13.3)</b>	<b>122 (7.5)</b>	<i>66 (4.1)</i>	**	<b>38 (2.4)</b>	<b>29 (1.8)</b>	<b>24 (1.5)</b>
<b>Gender</b>								
Male	<b>429 (13.3)</b>	<b>165 (5.1)</b>	<b>137 (4.2)</b>	<b>92 (2.8)</b>	<i>36 (1.1)</i>	<i>44 (1.4)</i>	<i>29 (0.9)</i>	<i>25 (0.8)</i>
Female	<b>382 (18.6)</b>	<b>169 (8.2)</b>	<b>117 (5.7)</b>	<b>93 (4.5)</b>	<i>36 (1.8)</i>	<i>21 (1.0)</i>	<i>29 (1.4)</i>	<i>20 (1.0)</i>
<b>Insurance status</b>								
Medicare/Medicaid	<b>657 (18.0)</b>	<b>283 (7.7)</b>	<b>219 (6.0)</b>	<i>133 (3.6)</i>	<b>41 (1.1)</b>	<b>65 (1.8)</b>	**	**
Private/Others	<b>154 (9.4)</b>	<b>51 (3.1)</b>	<b>35 (2.1)</b>	<i>52 (3.2)</i>	<b>31 (1.9)</b>	<b>0 (0.0)</b>	**	**
<b>Hospital volume (75<sup>th</sup> percentile)<sup>b</sup></b>								
Low	<b>682 (17.0)</b>	<b>301 (7.5)</b>	<i>197 (4.9)</i>	<b>165 (4.1)</b>	<i>57 (1.4)</i>	**	**	<b>45 (1.1)</b>
High	<b>129 (10.0)</b>	<b>33 (2.6)</b>	<i>57 (4.4)</i>	<b>20 (1.6)</b>	<i>15 (1.2)</i>	**	**	<b>0 (0.0)</b>

<b>Hospital volume (quartiles)<sup>c</sup></b>								
<i>First quartile</i>	<b>260 (17.5)</b>	<b>117 (7.9)</b>	<i>68 (4.6)</i>	<b>77 (5.2)</b>	<i>17 (1.1)</i>	**	**	<b>25 (1.7)</b>
<i>Second quartile</i>	<b>257 (17.6)</b>	<b>133 (9.1)</b>	<i>69 (4.7)</i>	<b>55 (3.8)</b>	<i>20 (1.4)</i>	<b>25</b>	<b>23 (1.6)</b>	**
<i>Third quartile</i>	<b>165 (15.7)</b>	<b>51 (4.9)</b>	<i>60 (5.7)</i>	<b>33 (3.1)</b>	<i>20 (1.9)</i>	<b>(1.7)</b>	<b>20 (1.9)</b>	<b>11 (1.0)</b>
<i>Fourth quartile</i>	<b>129 (10.0)</b>	<b>33 (2.6)</b>	<i>57 (4.4)</i>	<b>20 (1.6)</b>	<i>15 (1.2)</i>	<b>20</b>	**	**
						<b>(1.9)</b>	**	
<b>Hospital Region</b>								
Northeast	<b>139 (12.3)</b>	<b>51 (4.5)</b>	<i>65 (5.8)</i>	<b>15 (1.3)</b>	**	**	**	**
Midwest	<b>173 (15.1)</b>	<b>50 (4.4)</b>	<i>50 (4.4)</i>	<b>47 (4.1)</b>	<b>32 (2.8)</b>	20	**	<i>15 (1.3)</i>
South	<b>319 (15.3)</b>	<b>136 (6.5)</b>	<i>86 (4.1)</i>	<b>79 (3.8)</b>	<b>25 (1.2)</b>	<i>(1.7)</i>	<i>24 (1.1)</i>	<i>20 (1.0)</i>
West	<b>180 (19.6)</b>	<b>97 (10.6)</b>	<i>53 (5.8)</i>	<b>44 (4.8)</b>	**	24	<i>15 (1.6)</i>	**
						<i>(1.1)</i>	**	
<b>Hospital Location</b>								
Rural	<i>56 (16.2)</i>	**	<b>40 (11.6)</b>	<b>0 (0.0)</b>	**	**	**	<i>0 (0.0)</i>
Urban	<i>755 (15.3)</i>	**	<b>214 (4.3)</b>	<b>185 (3.7)</b>	**	**	**	<i>45 (0.9)</i>
<b>Hospital Teaching Status</b>								
Non-Teaching	<i>355 (15.9)</i>	<b>171 (7.7)</b>	<b>79 (3.5)</b>	<b>105 (4.7)</b>	<b>16 (0.7)</b>	23	<i>29 (1.3)</i>	<i>19 (0.9)</i>
Teaching	<i>456 (14.9)</i>	<b>163 (5.3)</b>	<b>175 (5.7)</b>	<b>80 (2.6)</b>	<b>56 (1.8)</b>	<i>(1.0)</i>	<i>29 (1.0)</i>	<i>26 (0.9)</i>
						42		
						<i>(1.4)</i>		
<b>Type of intervention</b>								
<i>Percutaneous</i>	<i>261 (14.5)</i>	<b>91 (5.1)</b>	<b>153 (8.5)</b>	<b>15 (0.8)</b>	<b>15 (0.8)</b>	21	<i>24 (1.3)</i>	<b>26 (1.4)</b>
<i>Laparoscopic</i>	<i>550 (15.8)</i>	<b>243 (7.0)</b>	<b>101 (2.9)</b>	<b>170 (4.9)</b>	<b>57 (1.6)</b>	<i>(1.2)</i>	<i>34 (1.0)</i>	<b>19 (0.5)</b>
						44		
						<i>(1.3)</i>		

<sup>a</sup> Bold: p<0.05; italic: p≥ 0.05

<sup>b</sup> Low and high volume hospital represented 0-9 cases and 10 cases or more, respectively.

<sup>c</sup> Very low, low, high, very high hospital volume represented 1-2, 3-5, 6-9 and 10 cases or more, respectively.

\*\* Cell-counts of N<11 as well as infectious (N=15 (0.3%)), vascular (N=5 (0.1%)), wound (N=0), seroma (N=0) or other (N=0) complications were not displayed due to confidentiality reasons according to HCUP guidelines.

**Table 3.** Multivariable analysis predicting perioperative complications

Variable	Any complication (adjusted for clustering)			Transfusions			Hemorrhagic			Digestive		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<b>Age group</b> (referent ≤50)												
51-60	2.4	0.8-7.9	0.1	1.1	0.5-2.4	0.8	4.0	1.6-9.9	0.004	2.2	0.8-6.0	0.1
61-70	2.1	0.7-6.4	0.2	1.5	0.7-3.0	0.3	1.2	0.5-3.1	0.7	2.5	1.0-6.4	0.054
71-80	3.2	1.0-9.6	0.04	2.3	1.1-4.5	0.02	2.7	1.1-6.5	0.03	3.1	1.2-7.9	0.01
≥81	3.8	1.2-12.0	0.02	3.8	1.8-7.6	<0.001	2.7	1.1-6.7	0.04	3.6	1.4-9.4	0.008
<b>Comorbidity score</b> (referent 0)												
1	1.3	0.6-2.6	0.5	1.3	0.7-2.3	0.4	1.0	0.6-1.6	0.9	---	---	---
2	1.3	0.6-2.6	0.5	1.2	0.6-2.1	0.6	0.9	0.6-1.6	0.9	---	---	---
≥3	2.9	1.4-5.7	0.003	5.3	3.1-9.1	<0.001	2.2	1.4-3.7	0.001	---	---	---
<b>Gender</b> (referent male)												
Female	1.2	0.9-1.7	0.3	1.2	1.0-1.5	0.1	1.1	0.9-1.5	0.3	1.6	1.2-2.1	0.002
<b>Insurance status</b> (referent: medicare/medicaid)												
Private/Others	0.6	0.4-1.1	0.08	0.6	0.4-0.8	0.003	0.3	0.2-0.5	<0.001	---	---	---
<b>Hospital volume</b> (referent: Low)												
High	0.6	0.4-1.0	0.04	0.4	0.3-0.5	<0.001	---	---	---	0.4	0.2-0.6	<0.001
<b>Hospital Region</b> (referent Northeast)**												
Midwest	1.1	0.6-2.3	0.7	0.7	0.5-1.1	0.2	---	---	---	2.7	1.5-4.9	0.001
South	1.3	0.7-2.5	0.4	1.4	0.9-1.9	0.1	---	---	---	2.4	1.4-4.3	0.002
West	1.5	0.7-3.2	0.3	1.9	1.3-2.7	0.001	---	---	---	2.5	1.4-4.5	0.003
<b>Hospital Location</b> (referent urban)												
Rural	---	---	---	0.4	0.2-0.8	0.009	3.9	2.7-5.7	<0.001	---	---	---
<b>Hospital Teaching Status</b> (referent teaching)												
Non-Teaching	---	---	---	1.2	1.0-1.6	0.1	0.5	0.4-0.7	<0.001	1.8	1.3-2.5	<0.001

---: Either not shown because not included in the multivariate model based on lack of statistical significance in univariable analysis or due to insufficient data.

Infectious (N=15 (0.3%)), vascular (N=5 (0.1%)), wound (N=0), seroma (N=0) or other (N=0) complications are not shown due to insufficient number of events

**Table 3.** Multivariable analysis predicting perioperative complications (continued)

Variable	Intra-interventional			Cardiac			Genito-urinary			Respiratory		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<b>Age group</b> (referent ≤50)												
51-60							0.5	0.1-1.7	0.3	---	---	---
61-70	---	---	---	---	---	---	0.2	0.0-0.6	0.007	0.3	0.1-0.9	0.02
71-80							0.8	0.3-2.1	0.6	0.4	0.1-1.0	0.055
≥81							0.5	0.1-1.5	0.2	0.5	0.2-1.4	0.2
<b>Comorbidity score</b> (referent 0)												
1	2.1	0.8-5.8	0.2	---	---	---	---	---	---	---	---	---
2	3.9	1.5-10.2	0.007	---	---	---	---	---	---	---	---	---
≥3	0.8	0.3-2.4	0.7	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<b>Gender</b> (referent male)												
Female	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<b>Insurance status</b> (referent: medicare/medicaid)												
Private/Others	1.9	1.2-3.1	0.009	---	---	---	0.3	0.1-0.8	0.01	0.4	0.1-1.1	0.063
<b>Hospital volume</b> (referent: Low)												
High	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	---	---
<b>Hospital Region</b> (referent Northeast)												
Midwest	6.4	2.6-16.0	<0.001	---	---	---	---	---	---	---	---	---
South	3.2	1.2-8.1	0.02	---	---	---	---	---	---	---	---	---
West	2.9	1.0-8.4	0.049	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<b>Hospital Location</b> (referent urban)												
Rural	---	---	---	---	---	---	-	---	---	---	---	---
<b>Hospital Teaching Status</b> (referent teaching)												
Non-Teaching	0.4	0.2-0.7	0.002	---	---	---	-	---	---	---	---	---

---: Either not shown because not included in the multivariate model based on lack of statistical significance in univariable analysis or due to insufficient data. Infectious (N=15 (0.3%)), vascular (N=5 (0.1%)), wound (N=0), seroma (N=0) or other (N=0) complications are not shown due to insufficient number of events

# **Comparison of Postoperative Complications and Mortality Between Laparoscopic and Percutaneous Local Tumor Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: a Population-based Study**

Vincent Trudeau<sup>1,2</sup>, Alessandro Larcher<sup>1,3</sup>, Katharina Boehm<sup>1,4</sup>, Paolo Dell'Oglio<sup>1,3</sup>, Maxine Sun<sup>1</sup>, Zhe Tian<sup>1,5</sup>, Alberto Briganti<sup>3</sup>, Shahrokh F. Shariat<sup>6</sup>, Claudio Jeldres<sup>7</sup>, Pierre I Karakiewicz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>2</sup> Department of Urology, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>3</sup> Division of Oncology, Unit of Urology, URI, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

<sup>4</sup> Martini-Clinic, Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>5</sup> Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada

<sup>6</sup> Department of Urology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>7</sup> Department of Urology, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

## **Corresponding Author:**

Vincent Trudeau, MD

Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit

264 Blvd. Rene-Levesque E. Room 228, Montreal QC H2X 1P1

Tel: 1-514-890-8000 ext: 35335

Fax: 1-514-227-5103

**Keywords:** local tumor ablation; approach; kidney cancer; percutaneous; laparoscopic

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflicts of interest in preparing this article.

## **Abstract**

**Objective:** To evaluate potential differences in local tumor ablation (LTA) perioperative outcomes between the percutaneous LTA (pLTA) and the laparoscopic LTA (lapLTA) approach.

**Methods:** Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare, we identified all patients diagnosed with T1a renal cell carcinoma (RCC) who underwent either pLTA or lapLTA between 2000 and 2009. Overall complications at 30 days and mortality at 90 days were examined for both groups. A multivariable logistic regression model was fitted to evaluate the effect of the approach on perioperative complications. A second model was fitted to test for associations between patient or tumor characteristics and type of LTA approach.

**Results:** Overall, 516 patients diagnosed with T1a RCC were identified. Of those, 289 (56%) were treated with pLTA and 227 (44%) were treated with lapLTA. LapLTA treated patients were younger (median 76 vs. 78,  $p < 0.001$ ) and healthier (median Charlson comorbidity index 2.1 vs. 2.7,  $p = 0.03$ ) than their counterpart. After pLTA and lapLTA, overall complications rates were 21% and 25%, respectively ( $p = 0.3$ ). Similarly, 90-day mortality rates did not differ between the 2 groups ( $p = 1$ ). After adjusting for patient and tumor characteristics, LTA approach was not associated with perioperative complications (odds ratio: 1.38,  $p = 0.1$ ). However, older and sicker patients were less likely to be treated with lapLTA (both  $\leq 0.04$ ).

**Conclusions:** No differences in 30-day overall complications or 90-day mortality rates were detected between lapLTA and pLTA for T1a RCC. pLTA was more frequently used in older and sicker individuals. Further prospective studies comparing both procedures should be undertaken.



## **Introduction**

Partial (PN) or radical nephrectomy (RN) are the gold standards for the treatment of T1a renal cell carcinoma (RCC)<sup>145</sup>. However, non-extirpative treatment options are available for suboptimal surgical candidates. Local tumor ablation (LTA) represents a frequently used non-extirpative treatment alternative to PN or RN in the elderly. However, to date, few large-scale data formally and/or directly compared percutaneous LTA (pLTA) with laparoscopic LTA (lapLTA), in the elderly, even though these two access routes are commonly used.<sup>60,61</sup>

To address this limitation, we focussed on short-term complications (30-days) and mortality (90-days). Our objective was to test for differences that might distinguish between these two LTA approaches. We relied on a population-based cancer registry, namely the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare database. We hypothesized that the laparoscopic approach might be associated with higher complication rates compared to the percutaneous approach, due to its more invasive nature.

## **Methods**

### *Data source*

We relied on the 2000-2009 SEER-Medicare. The SEER database is a cancer registry that samples 28% of the United States population. Medicare is an insurance plan that insures approximately 97% of all US individuals aged  $\geq 65$  years. There is complete linkage between the SEER and Medicare datasets in approximately 93% of cases<sup>160</sup>.

### *Study population*

All patients with a diagnosis of localized T1a RCC between 2000 and 2009 were included in the study. LTA as well as the LTA approach were defined with specific procedure codes (Supplementary Table 1A) and with the use of a previously validated claims-based algorithm<sup>161</sup>. Only patients who received LTA in the first 6 months following diagnosis were included in the current study. Patients who underwent open LTA or patients with missing LTA approach were then excluded. Patients with unknown or positive metastatic and/or regional lymph node status, patients with missing sociodemographic data such as race, patients with single kidney or with bilateral tumors were also excluded.

### *Covariates*

Patient characteristics included age, gender, race (white, black or other), marital status (married, unmarried or unknown) and population density (urban or rural). Comorbidities were described using the Klabunde modification of the Charlson Comorbidity Index (CCI)<sup>24</sup>. Socioeconomic status (SES) was defined using information on education, income and poverty level, as previously described<sup>162,163</sup>. Tumor characteristics such as tumor size and stage, laterality of the tumor and tumor histology were also included.

### *Study design*

This is a population-based study comparing perioperative complications and mortality between lapLTA and pLTA.

### *Outcomes*

The first outcome consisted of the occurrence of any complications in the first 30 days following the procedure. Complications were defined according to a comprehensive set of codes, as previously used (Supplemental Table 1B). The second outcome was perioperative mortality, recorded at 90 days after the procedures.

### *Statistical analyses*

Medians and interquartile ranges or frequencies and proportions were reported for continuous or categorical variables, respectively. Mann-Whitney U and chi-square tests were used to compare the statistical significance of differences in the distribution of continuous or categorical variables, respectively. A multivariable logistic regression model predicting any complication was fitted. Covariates consisted of the type of LTA approach as well as age, CCI, gender, race, SES, residency status, tumor size and the side of the tumor. Also, a second multivariable logistic regression model predicting the use of lapLTA vs pLTA was also fitted. The same patient and tumor covariates were used. Finally, we performed a sensitivity analysis by restricting our analyses on contemporary years only (2005-2009) to assure the validity of our results in that context.

All statistical tests were done using RStudio<sup>164</sup> version 0.98 software environment for statistical computing and graphics. All tests were 2-sided with a significance level set at  $p < 0.05$ .

## Results

### *Baseline descriptives*

Overall, 9202 patients were diagnosed with T1a RCC within the SEER-Medicare between 2000-2009 and 516 patients were treated with LTA (Table 1). Of those 516 patients, 227 (44%) patients had pLTA and 289 (56%) had lapLTA. Patients who had lapLTA were younger (median age of 76 vs. 78,  $p<0.001$ ) and healthier (median CCI 2.1 vs. 2.7,  $p=0.03$ ) compared to those who treated with pLTA. However, no differences in gender, race, marital status, SES, residency status were recorded (all  $p>0.05$ ). Similarly, no significant differences were recorded according to tumor size, histological subtype and laterality of the tumor (all  $p>0.05$ ).

### *Complication rates*

Overall, 120 (23%) complications were recorded. After pLTA and lapLTA, complications occurred in 47 (21%) and 73 (25%) cases, respectively ( $p=0.3$ ). Due to insufficient number of events, specific complication types could not be tabulated due to confidentiality reasons, as per National Cancer Institute regulations ( $n<11$ ).

### *90-day mortality*

90-day mortality events occurred in 12 (2.3%) cases. No difference was observed between both groups ( $p=1$ ). Because of insufficient event rates, no further analyses focusing on mortality were performed.

### *Multivariable logistic regression model predicting any complications*

Multivariable logistics regression analysis predicting the probability of any complication is presented in Table 2. First, procedure type did not affect the rate of any complications (Odds Ratio (OR) 1.38, 95% Confidence Interval (CI)

0.89-2.12,  $p=0.1$ ). Similarly, neither age nor comorbidity represented independent predictor status of any complications (both  $p\geq 0.1$ ). Finally, none of the other patient or tumor characteristics predicted the complication rate (all  $p\geq 0.09$ ).

#### *Multivariable logistic regression model predicting the use of lapLTA instead of pLTA*

The multivariable logistic regression model predicting the use of lapLTA compared to pLTA is shown in Table 3. Older age and higher CCI were both associated with a less frequent use of lapLTA (both  $p\leq 0.04$ ) relative to pLTA. Specifically, an increase in age corresponding to one year resulted in a 4% lower rate of lapLTA use ( $p=0.002$ ). Similarly, an increase in one CCI unit resulted in an 8% lower rate of receiving lapLTA compared to pLTA ( $p=0.04$ ). Finally, none of the other patient or tumor characteristics predicted the use of lapLTA instead of pLTA (all  $p\geq 0.1$ ).

#### *Sensitivity analyses*

When more contemporary years were examined (2005-2009), we recorded similar results.

## Discussion

LTA is a recommended treatment alternative for patients with T1a RCC who are unfit for surgery<sup>145</sup>. The objective of the current study was to examine the effect of LTA approach (laparoscopic vs. percutaneous) on post-operative complications and mortality. To achieve this objective, we relied on the most contemporary version of the SEER-Medicare database.

We found that complications following LTA occurred in 23% of patients. Specifically, after pLTA and lapLTA, complications occurred in 21 and 25%, respectively. This difference was not statistically significant, even after adjusting for several possible confounders. It is also noteworthy that patient characteristics such as age, CCI, population density or gender did not represent independent predictors of overall complications. The rationale for the observed lack of association with complication rates stems from the relative homogeneity of the current cohort. This complication rate following LTA is similar to previously published experiences. Specifically, El Dib et al., in a recent meta-analysis of LTA studies, showed that complications occurred in nearly 1 out of 5 patients.<sup>107</sup> However, the reported 90-day mortality rate (2.3%) is high. This may in part be explained by the individuals' age (median age: 77 years old) and significant comorbidity profile (median CCI: 2.1).

Multiple institutional studies described their experience in laparoscopic, percutaneous or both approaches.<sup>87,93,94,100,101,165-167</sup> Conflicting results were reported. The observed discrepancies between these reports may in part be due to the characteristics of the LTA operator. Indeed, this procedure is currently performed by urologists, radiologists or both.<sup>60,61</sup> This may contribute to important heterogeneity between studies. Also, most reports describe the experience of specialized tertiary-care centers, at which selection and/or referral biases may be operational. In this context, population-based studies like the current one are warranted to circumvent the possible contaminating effect of such biases. Several investigators previously reported on complications after

LTA in population-based data, including the Nationwide Inpatient Sample (NIS) and the SEER-Medicare databases.<sup>79,131,168</sup> However, to date, only one population-based report examined the effect of LTA approach on complications.<sup>168</sup> Specifically, our group previously described the complications after LTA within the NIS. In sub-analyses, no differences were recorded in overall complication rates according to lapLTA vs pLTA. It is noteworthy to mention that the NIS database does not include tumor characteristics, such as stage or tumor size. Moreover, it includes only inpatient procedures. This may therefore bias the content of the NIS database towards individuals who require an admission for medical or other reasons. The current study comprises both in- and outpatient procedures. Thus, it represents a more generalizable description of LTA cases for T1a RCC in the United States.

Our study also showed that older age and higher CCI were associated with less frequent use of lapLTA vs. pLTA. Conversely, there were no associations between other sociodemographic or tumor characteristics and the use of one approach instead of the other. These findings suggest that subjective patient characteristics determine the approach type at LTA. It is important to note that other variables that were not included in the SEER-Medicare database may also have affected the choice of LTA approach (pLTA vs. lapLTA). These may include access to specific LTA modalities, as well as patient and physician preference.

Complications following LTA should be interpreted according to its efficacy. Recent long-term oncological data showed LTA outcomes that are comparable to PN<sup>87,100</sup>. However, some investigators pointed out possible differences in immediate failure rates between the lapLTA and pLTA. Such outcome is virtually non-existent after PN or RN. Specifically, Larcher et al., in a recent report focusing on long-term oncological outcomes after laparoscopic cryoablation, showed lower immediate failure rates (1.1% for small renal masses and 1.8% for those with biopsy-proven RCC) compared to other LTA

approaches (2.1-7.4%).<sup>100</sup> However, in a recent report, Zargar et al compared 5-year overall survival and recurrence-free survival between pLTA and lapLTA and did not find a difference.<sup>93</sup> Moreover, both treatments had similar incomplete treatment rates (defined as incomplete tumor destruction at 3 months). In consequence, more data are needed to better evaluate long-term oncological outcomes after LTA for T1a RCC, as well as the effects of immediate treatment failure on those outcomes.

Our study is not without limitations. First, it is a retrospective analysis. Second, the information on energy type was missing in a significant proportion of patients, precluding subgroup analyses focusing on the types of energy used in at LTA. Third, the details of each technique used at different LTA approaches (transperitoneal vs. retroperitoneal, number of probes, operative time, etc.) were not available. Fourth, we were unable to report the length of stay, cost of care as well as the success status of the procedure due to the nature of the dataset. Fifth, because of the limited number of events, we were not able to show the rates of specific complications for each approach or to describe each causes of death. Sixth, data on operator (urologist vs. radiologist) were also missing. Finally, information on tumor localisation (such as the PADUA or RENAL nephrometry score) may represent an important factor when predicting complications following LTA<sup>169</sup>. This information was not available in the current dataset, preventing us from adjusting for this possible confounding variable. However, because we focused our analyses on a homogenous cohort of T1a RCC and that we already adjusted for tumor size in our model, it is questionable if the addition of such information would improve the accuracy of our model. Despite those limitations, the current report provides evidence that both approaches are safe when used to treat elderly patients with T1a RCC.



## **Conclusions**

No differences in 30-day overall complications or 90-day mortality rates were detected between lapLTA and pLTA for T1a RCC. pLTA was more frequently used in older and sicker individuals. Further prospective studies comparing both procedures should be undertaken.

**Table 1.** Descriptive characteristics of 516 patients treated with percutaneous (n=227) or laparoscopic (n=289) local tumor ablation for T1a kidney cancer; Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009.

Variables	Overall (n=516)	Percutaneous LTA (n=227)	Laparoscopic LTA (n=289)	P-value
<b>Age, years</b>				<0.001
Median	77	78	76	
IQR	71-82	72-83	71-80	
<b>CCI</b>				0.03
Median	2.1	2.7	2.1	
IQR	1.4-4.2	1.4-4.8	0-3.6	
<b>Tumor size</b>				0.09
Median	27	28	26	
IQR	20-32	21-33	20-31	
<b>Gender</b>				0.4
Male	289 (56)	122 (54)	167 (58)	
Female	227 (44)	105 (46)	122 (42)	
<b>Race</b>				0.5
Caucasian	432 (84)	188 (83)	244 (84)	
African-American	40 (8)	16 (7)	24 (8)	
Other	44 (9)	23 (10)	21 (7)	
<b>Marital status</b>				0.5
Married	303 (59)	127 (56)	176 (61)	
Unmarried	191 (37)	*	*	
Unknown	22 (4)	*	*	
<b>SES</b>				0.09
High	277 (54)	132 (58)	145 (50)	
Low	239 (46)	95 (42)	144 (50)	
<b>Population density</b>				0.6
Rural	69 (13)	28 (12)	41 (14)	
Urban	447 (87)	199 (88)	248 (86)	
<b>Year of diagnosis</b>				<0.001
2000-2007	253 (49)	73 (32)	180 (62)	
2008-2009	263 (51)	154 (68)	109 (38)	
<b>Laterality of the tumor</b>				0.8
Left	261 (51)	117 (52)	144 (50)	
Right	255 (49)	110 (48)	145 (50)	
<b>Histology</b>				0.6
Clear cell RCC	198 (38)	92 (41)	106 (37)	
Non clear cell or unspecified RCC	289 (56)	122 (54)	167 (58)	
Other or unknown	29 (6)	13 (6)	16 (6)	
<b>Grade</b>				0.008
Low	228 (44)	85 (37)	143 (49)	
High	30 (6)	11 (5)	19 (7)	
Unknown	258 (50)	131 (58)	127 (44)	

\*Masked for protection of patient confidentiality reasons, as per National Cancer Institute regulations.

LTA: local tumor ablation // IQR: interquartile range // SES: socioeconomic status // CCI: Charlson comorbidity index //RCC : Renal cell carcinoma

**Table 2.** Multivariable logistic regression model for prediction of overall complications in patients receiving either laparoscopic local tumor ablation or percutaneous local tumor ablation; Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009

	Overall Complications HR (95% CI)	P-value
<b>LTA approach</b>		
<b>Percutaneous</b>	1.00 (Ref.)	
<b>Laparoscopic</b>	1.38 (0.89-2.12)	0.1
<b>CCI, units</b>	0.99 (0.91-1.08)	0.9
<b>Age at diagnosis, years</b>	1.03 (0.99-1.06)	0.1
<b>Gender</b>		
Male	1.00 (Ref.)	
Female	1.08 (0.71-1.65)	0.7
<b>SES</b>		
High	1.00 (Ref.)	
Low	1.41 (0.91-2.19)	0.1
<b>Ethnicity</b>		
Caucasian	1.00 (Ref.)	
African-American	1.61 (0.78-3.32)	0.2
Other	1.38 (0.67-2.83)	0.4
<b>Population density</b>		
Rural	1.00 (Ref.)	
Urban	1.88 (0.92-3.82)	0.09
<b>Tumor size, mm</b>	1.02 (0.99-1.05)	0.2
<b>Laterality of the tumor</b>		
Left	1.00 (Ref.)	
Right	1.05 (0.69-1.6)	0.8

CCI : Charlson comorbidity Index / SES : socioeconomic status / LTA : local tumor ablation / HR : hazard ratio / CI : confidence interval

**Table 3.** Multivariable logistic regression model for prediction of receiving laparoscopic local tumor ablation over percutaneous local tumor ablation; Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009

	LapLTA vs pLTA HR (95% CI)	P-value
Age, years	0.96 (0.93-0.98)	0.002
CCI, unit	0.92 (0.86-0.99)	0.04
Genders		
Male	1.00 (Ref.)	
Female	0.86 (0.6-1.24)	0.4
SES		
High	1.00 (Ref.)	
Low	1.35 (0.92-1.98)	0.1
Ethnicity		
Caucasian	1.00 (Ref.)	
African American	1.01 (0.51-2.02)	1
Other	0.76 (0.4-1.44)	0.4
Population density		
Rural	1.00 (Ref.)	
Urban	1.00 (0.58-1.75)	1
Tumor size, mm	0.99 (0.96-1.01)	0.2
Laterality of the tumor		
Left	1.00 (Ref.)	
Right	1.09 (0.76-1.57)	0.6

CCI : Charlson comorbidity Index / SES : socioeconomic status / lapLTA : laparoscopic local tumor ablation / pLTA : percutaneous local tumor ablation / HR : hazard ratio / CI : confidence interval

**Supplemental Table 1A** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for treatment definitions

<b>Treatment</b>	<b>Procedure Codes (ICD 9)</b>	<b>Procedures Codes (CPT)</b>
<b>ABLATION</b>	5532, <b>5533</b> , <b>5534</b> ,5535	<b>50541,50542,50250,50592,50593</b>

<b>Ablation</b>		
5532	OPEN ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
5533	<b>PERCUTANEOUS ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE</b>	
5534	<b>LAPAROSCOPIC ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE</b>	
5535	UNSPECIFIED ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
50541		<b>LAPAROSCOPIC ABLATION RENAL CYST</b>
50542		<b>LAPAROSCOPIC ABLATION RENAL MASS</b>
50250		CRYOABLATION RENAL MASS
50592		<b>PERC RADIOFREQUENCY ABLATION RENAL TUMOR</b>
50593		<b>PERC CRYO ABLATION RENAL TUMOR</b>

**Bold: pLTA or lapLTA**

**Supplemental Table 1B** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for postoperative complications

	<b>Complication</b>	<b>Diagnostics Codes (ICD 9)</b>	<b>Procedures Codes (ICD-9/CPT)</b>
<b>Cx1</b>	<b>Heterologous blood transfusion</b>	V58.2 (Blood Transfusion)	99.0 Transfusion Of Blood And Blood Components 99.03 Other transfusion of whole blood 99.04 Transfusion of packed cells
<b>Cx2</b>	<b>Haemorrhage (whithout transfusion)</b>	998.1x (Hemorrhage Or Hematoma Or Seroma Complicating A Procedure)	39.41 (Control of hemorrhage following vascular surgery) 39.98 (Control of hemorrhage, not otherwise specified) 54.12 (Control of bleeding)
<b>Cx3</b>	<b>Infection</b>	008.45 (Enterocolitis Due To Clostridium Difficile) 320.X (Bacterial Meningitis) 481.X (Pneumococcal Pneumonia) 482.X (Other Bacterial Pneumonia) 483.X (Pneumonia Due To Other Specified Organisms) 484.X (Pneumonia In Infectious Diseases Classified Elsewhere) 485.X (Bronchopneumonia, Organism Unspecified) 486.X (Pneumonia, Organism Unspecified) 507.X (Pneumonitis Due To Solids And Liquids) 510.X (Empyema) 513.X (Abscess Of Lung And Mediastinum) 567.0 (Peritonitis In Infectious Diseases) 567.1 (Pneumococcal Peritonitis) 567.2 (Other Suppurative Peritonitis) 567.3 (Retroperitoneal Infections) 567.8 (Other Specified Peritonitis) 567.9 (Unspecified Peritonitis)	-
<b>Cx4</b>	<b>Sepsis</b>	0.38 Septicemia 995.91 (Sepsis) 995.92 (Severe Sepsis) 996.62 (Infection Due To Vascular Device, Implant, And Graft) 998.02 (Postoperative Shock, Septic) 999.31 (Other Infection Due To Central Venous Catheter)	-
<b>Cx5</b>	<b>Wound infections</b>	998.3 (Disruption Of Wound) 998.5x (Infected Postoperative Seroma) 998.6 (Postoperative Fistula) 958.3, (Posttraumatic Wound Infection Nos) 998.13, (Seroma Complicating A Procedure) 998.83, (Non-Healing Surgical Wound)	54.61 (reclosure of postoperative disruption of abdominal wall) 54.91 (percutaneous abdominal drainage) 54.0 (incision of abdominal wall) 59.19 (incision of hematoma of space of Retzius) 26990 (incision and drainage of deep abscess or hematoma) 49060 (drainage of retroperitoneal abscess)
<b>Cx6</b>	<b>Cardiac complications</b>	410 410.x 410.Xx (Acute Myocardial Infarction), 428.21 (Acute systolic heart failure) 428.31 (Acute diastolic heart failure) 428.42 (Acute systolic/diastolic heart failure) 427.4 427.41 427.42 (Ventricular fibrillation) 427.5 (Cardiac Arrest) 785.51 (Cardiogenic Shock)	-

	<b>Complication</b>	<b>Diagnostics Codes (ICD 9)</b>	<b>Procedures Codes (ICD-9/CPT)</b>
<b>Cx7</b>	<b>Respiratory complications</b>	518.4 (Acute Edema Of Lung, Unspecified) 518.5 518.51 (Pulmonary Insufficiency Following Surgery) 518.81 (Acute Respiratory Failure) 799.1 (Respiratory Arrest) 997.31 (Ventilator Associated Pneumonia)	-
<b>Cx8</b>	<b>Genitourinary complications</b>	590.1 590.11 (Acute Pyelonephritis) 590.2 (Renal And Perinephric Abscess) 590.8 (Other Pyelonephritis Or Pyonephrosis) 591 (Hydronephrosis) 593.3 (Stricture Of Ureter) 593.5 (Hydroureter) 593.82 (Ureteral Fistula) 596.1 (Intestinovesical Fistula) 596.2 (Vesical Fistula, Nos) 596.6 (Rupture OF Bladder)	55.02 (nephrostomy) 55.12 (pyelostomy) 55.93 (replacement of nephrostomy tube) 55.94 (replacement of pyelostomy tube) 97.61 (removal of pyelostomy and nephrostomy tube) 97.62 (removal of ureterostomy tube) 56.1 (ureteral meatotomy) 56.41 (partial ureterectomy) 56.74 (ureteroneocystostomy) 56.75 (transureteroureterostomy) 56.81 (lysis of intraluminal adhesion of ureter) 56.84 (closure of other fistula of ureter) 56.86 (removal of ligature from ureter) 56.89 (other repair of the ureter) 56.91 (dilatation of ureteral meatus)
<b>Cx9</b>	<b>Neurological complications</b>	433x (Occlusion of cerebral vessel), 434x, (Cerebral thrombosis) 436 (Acute Cerebrovascular Disease)	
<b>Cx10</b>	<b>Gastrointestinal complications</b>	531.00 531.0 531.01 531.10 531.1 531.11 531.2 531.20 531.21 531.3 531.30 531.31 (Acute Gastric Ulcer) 532.00 532.0 532.01 532.10 532.1 532.11 532.2 532.20 532.21 532.3 532.30 532.31 (Acute Duodenal Ulcer) 533.00 533.0 533.01 533.10 533.1 533.11 533.2 533.20 533.21 533.3 533.30 533.31 (Acute Peptic Ulcer) 534.00 534.0 534.01 534.10 534.1 534.11 534.2 534.20 534.21 534.3 534.30 534.31 (Acute Peptic Ulcer) 560.X (Intestinal Obstruction Without Mention Of Hernia) 578.9 (Hemorrhage Of Gastrointestinal Tract, Unspecified)	-
<b>Cx11</b>	<b>Vascular complications</b>	451.1x, (Phlebitis And Thrombophlebitis) 444.22, 444.81 (Arterial Embolism And Thrombosis)	-
<b>Cx12</b>	<b>Deep vein thrombus / pulmonary embolism</b>	451.11 (Phlebitis And Thrombophlebitis Of Femoral Vein) 451.19 (Phlebitis And Thrombophlebitis Of Deep Veins Of Lower Extremities) 451.2, 451.81, 451.9, 453.9 (Venous Embolism And Thrombosis), 451.1 (Pulmonary Embolism And Infarction) 415.11 (Iatrogenic Pulmonary Embolism And Infarction) 45340,45341,45342 (Acute Venous Embolism And Thrombosis Of Deep Vessels Of Lower Extremity)	-
<b>Cx13</b>	<b>Acute renal failure</b>	584.5, 584.6, 584.7, 584.8, 584.9	-
<b>Cx14</b>	<b>Pneumothorax</b>	512.1 (Iatrogenic Pneumothorax)	-
<b>Cx15</b>	<b>Accidental puncture or laceration</b>	E870.x (Accidental Cut Puncture Perforation) 998.2 (Accidental Puncture Or Laceration During A Procedure)	-

	<b>Complication</b>	<b>Diagnostics Codes (ICD 9)</b>	<b>Procedures Codes (ICD-9/CPT)</b>
<b>Cx16</b>	<b>Foreign body left during procedure</b>	998.4 (Foreign Body Accidentally Left During A Procedure) 998.7 (Aseptic Peritonitis Due To Foreign Substance Accidentally Left During A Procedure)	-
<b>Cx17</b>	<b>Other medical complications</b>	785.5x (Shock) 995.0 (Other Anaphylactic Reaction) 995.4 (Shock Due To Anesthesia) 457.8 (Noninfectious Disorders Of Lymphatic Channels) 782.4 (Jaundice, Unspecified) 573.8 (Liver Disorders, NOS)	-
<b>Cx18</b>	<b>Other surgical complications</b>	902.50, 902.51, 902.52, 902.53, 902.54, 902.59 (Injury Of Blood Vessels Of Abdomen And Pelvis) 998.81 (Emphysema Resulting From Procedure)	46.03 (exteriorization of large intestine) 46.04 (resection of exteriorized segment of large intestine) 46.10 (colostomy, NOS) 46.11 (temporary colostomy) 46.14 (delayed opening of colostomy) 48.4x (pull-through resection of rectum) 48.5 (abdominoperineal resection of rectum) 48.6x (other resection of rectum) 48.7x (repair of rectum) 48.9x (other operations on rectum and perirectal tissue)
<b>Cx19</b>	<b>Other technical complications</b>	997.9 (Complications Affecting Other Specified Body Systems NOS) 999.x (Complications Of Medical Care)	-



## CHAPITRE 4 – PROFILS DE PRATIQUE DE L’ABLATION DE TUMEUR EN AMÉRIQUE DU NORD

ARTICLE 3 – Publié dans la revue Can Urol Assoc J

Local tumor ablation for localized kidney cancer: practice patterns in Canada<sup>[L]<sub>SÉP</sub>]</sup>  
**Trudeau V**, Larcher A, Dell’Oglio P, Boehm K, Bishr M, Karakiewicz PI<sup>[L]<sub>SÉP</sub>]</sup>  
Can Urol Assoc J. 2015 Nov-Dec;9(11-12):420-3. doi: 10.5489/cuaj.3317.

ARTICLE 4 – Publié dans la revue Clin Genitourin Cancer

Sociodemographic Disparities in the Nonoperative Management of Small Renal Masses<sup>[L]<sub>SÉP</sub>]</sup>  
**Trudeau V**, Larcher A, Sun M, Boehm K, Dell’Oglio P, Meskawi M, Sosa J, Tian Z, Fossati  
N, Briganti A, Karakiewicz PI.  
Clin Genitourin Cancer. 2016 Apr;14(2):e177-82. doi: 10.1016/j.clgc.2015.10.011.

# Local Tumor Ablation for Localized Kidney Cancer: Practice Patterns in Canada

Vincent Trudeau<sup>1,2</sup>, Alessandro Larcher<sup>1,3</sup>, Paolo Dell'Oglio<sup>1,3</sup>, Katharina Boehm<sup>1,4</sup>,  
Mohamed Bishr<sup>1,2</sup>, Pierre I Karakiewicz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>2</sup> Department of Urology, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>3</sup> Division of Oncology, Unit of Urology, URI, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

<sup>4</sup> Martini-Clinic, Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

## Corresponding Author:

Vincent Trudeau, MD

Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit

264 Blvd. Rene-Levesque E. Room 228, Montreal QC H2X 1P1

Tel: 1-514-890-8000 ext: 35335

Fax: 1-514-227-5103

**Running head:** Practice patterns of LTA in Canada

**Keywords:** local tumor ablation, practice patterns, kidney cancer, nonsurgical management

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflicts of interest in preparing this article.

## **Abstract**

**Introduction:** Local tumor ablation (LTA) is a recommended option for the treatment of localized kidney cancer in nonsurgical candidates. We performed a survey to describe the practice patterns of this procedure in Canada.

**Methods:** An electronic survey was sent by email to all urologists registered to the Canadian Urological Association. Urologists were queried about general demographic information, LTA availability at their institution (and reasons of non-availability, if it was the case) as well as the type and context of LTA use.

**Results:** Overall, 103 individual responses were obtained (response rate of 19.5%). Of those, 58 (56.3%) had access to LTA at their institution. Urologists who had access to LTA were more likely to work at an academic institution (69 vs 16%,  $p < 0.001$ ). Among individuals who did not use LTA, the main reasons were the lack of staff such as radiologists who can assist and/or perform the procedure (64%) and the lack of expertise with the procedure (62%). Among urologists who had access to LTA, percutaneous radiofrequency and cryoablation were the most commonly used (72 and 21%, respectively). However, urologists were rarely involved in those procedures (12%).

**Conclusions:** In this national survey, we found that a significant proportion of Canadian urologists did not have access to LTA. We also found that when LTA was performed, urologists were rarely involved in the procedures. Those findings represent significant areas for improvement in the access to LTA. The conclusions of this study are limited by the small response rate.

## **Introduction**

Different management options are available in the treatment of small and localized kidney cancer for nonsurgical candidates.<sup>53-56</sup> Among those management options, local tumor ablation (LTA) may be undertaken and, according to recent reports, provide adequate oncological outcomes.<sup>87,100</sup> Also, different LTA types of energy (for example, cryoablation, radiofrequency or microwaves) and approaches (percutaneous, laparoscopic or open) can be chosen depending on the institution's experience. However, in the current Canadian context, information on LTA access and practice patterns is lacking. In order to address this void in the current literature, we performed a national survey among practicing urologists to assess current LTA practice patterns in Canada. Specifically, we sought to describe the current context of LTA use and to identify potential barriers to LTA access.

## Methods

Starting in April 2015, a survey link was sent by email to all practicing urologists registered to the Canadian Urological Association via the Association's email system. Specifically, 529 urologists were queried. To increase the response rate, the email was sent a total of four times and two cash prizes were offered randomly among respondents. When there was more than one answer by the same individual, the first answer was kept. After the prize draw, all email and IP address were deleted to assure confidentiality.

The survey contained a total of 6-15 questions, depending of the urologists' answers. The survey's format was inspired by two recently published surveys on LTA in the United States<sup>60,61</sup> and consisted of three different sections. The first set of questions described the practice context of each urologist. For instance, hospital province, academic status and partial nephrectomy volume per month were detailed. The second part assessed whether LTA was available at participants' center. If LTA was not available at the respondent's center, the respondent was asked to explain why. The third part focused on the type and context of LTA use among respondents. Specifically, information on the number of procedures per month, the type of energy and approach, the maximum tumor size amenable to LTA, the role of the urologists in percutaneous LTA, the type of imaging technology used as well as biopsy type and timing were all recorded. The majority of questions were multiple choice, but open ended questions were also used.

All results were shown in frequencies and proportions. Chi-square was used to assess potential differences among groups. Statistical analyses were performed using RStudio<sup>164</sup> (version 0.98). All test were two-sided and statistical significance was set to  $p < 0.05$ .

## Results

Overall, 103 individual responses were obtained (response rate of 19.5%). Of those, 58 (56.3%) had access to LTA at their institution. General characteristics are available in Table 1. Urologic surgeons who had access to LTA at their centers were more likely to work at an academic institution (69 vs 16%,  $p < 0.001$ ) and more likely to have a high partial nephrectomy volume in their center (52% vs 13% with more than 5 partial nephrectomies per month,  $p < 0.001$ ). Interestingly, we did not record a statistically significant difference in the access to LTA among different provinces. It is of note that several provinces had too few respondents to perform meaningful analyses. For example, six provinces and territories had less than five answers.

Among individuals who did not have access to LTA, the main reasons were the lack of staff such as radiologists who can assist and/or perform the procedure (64%) and the lack of expertise with the procedure (62%, Table 2). Moreover, several urologists (16%) stated that they did not have enough funding and/or material resources at their institution to offer LTA. Finally, of all participants, 11 % reported having access to LTA via referral to a nearby center.

The remaining analyses focused on respondents who had access to LTA at their institution. All the characteristics of LTA experience are displayed in Table 3. When urologists had to decide on the maximum tumor size amenable to LTA, 26% and 45% reported a cut-off of 3 and 4 centimeters, respectively. Regarding the type of energy used at percutaneous LTA, 21% and 72% reported using percutaneous cryoablation and radiofrequency, respectively. At percutaneous procedures, only one urologist performed such treatments alone (2%). Conversely, the majority of percutaneous LTA were performed by radiologists (88%), or both urologist and radiologist (10%, Table 4). Moreover, urologists seldom themselves placed the ablation needle at LTA (8%), or were rarely present during the procedure (10%). However, the majority of urologists provided postoperative care of LTA patients (85%). Of urologists with access to

LTA at their institution, 9% and 7% used laparoscopic cryoablation and radiofrequency, respectively.

Several interesting observations were made regarding imaging and biopsy at LTA. LTA was commonly performed with the combination of computed tomography and sonography (43%), followed by computed tomography guidance alone (31%). At laparoscopic LTA, perioperative sonography was used at the majority of institutions (6 out of 7, 86%). Finally, renal mass biopsy was performed at LTA at most institutions (84%). Moreover, in 36% and 52% of the respondent institutions, the renal mass biopsies were done before or during the procedure, respectively. Finally, core biopsy (69%), followed by the combination of core biopsy and fine needle aspiration (12%) were the most common.

## **Discussion**

LTA is a recommended treatment for localized kidney cancer in nonsurgical candidates.<sup>53-56</sup> However, little is known about current LTA practice patterns in Canada. In this light, we sought to examine those practice patterns among urologists. We performed a national survey among all Canadian urologist registered to the Canadian Urological Association.

Several interesting findings emerged from the current study. First of all, we found that a significant proportion of urologists (43.7%) did not have access to LTA at their institutions. Urologists who did not have access to LTA were more likely practicing at non-academic, small surgical volume centers. Moreover, we recorded that the main reasons for the absence of access was the lack of staff (64%) or the lack of expertise (62%) to do the procedure. Also, several urologists (16%) did not have the financial and/or material resources at their institution to offer LTA. Those findings are worrisome, as they represent barriers to potential options of care. However, this information can be seen as an aim to improve access to nonsurgical management of kidney cancer. For instance, emphasis should be made to better fund this type of technology. Similarly, fellowship training should be encouraged. Despite lack of urological expertise with LTA, several urologists (11%) have access to LTA through referral to another center. Such practice should be encouraged to maximise access to LTA in Canada.

Interestingly, we found that urologists were rarely directly involved in percutaneous procedures. Specifically, urologists performed percutaneous LTA alone or with the radiologist in only 2 and 10% of percutaneous LTA, respectively. These results differ from the US context, in which urologists are more likely to be actively involved. Specifically, in a survey of US academic



institutions, Patel et al. found that 55% of urologists were involved in percutaneous LTA.<sup>61</sup> Potential use of laparoscopic LTA could reverse this trend by virtue of placing the technology in urologists' hands.

It is encouraging to see that the majority of the urologist's institutions perform renal mass biopsy at or prior to LTA (84%). Moreover, the core biopsy (alone or with combination with fine needle aspiration) is used in the majority of cases (81%). Those findings parallel current Canadian guidelines and expert opinions, which strongly support the role of biopsy at or prior to LTA.<sup>53</sup> Interestingly, 36% and 52% of patients undergo renal mass biopsy before or on the day of the procedure, respectively. Ideally, biopsy prior to the procedure could better guide the treatment choice. For example, renal masses with favourable histology could be observed instead of being subjected to LTA. However, use of pre-procedure biopsy requires an additional visit for the patient, including the anesthesia. In consequence, institutions specific protocols should ideally be implemented to optimize patient management and treatment efficacy.

Our survey is not the first to address this topic in the North-American context but is the first to focus on Canadian practice patterns.<sup>60,61</sup> In the most recent survey of American academic centers, Patel et al found that LTA was available at all academic centers (compared to 85.1% of academic centers in our study).<sup>61</sup> Moreover, they also reported that the majority of centers had access to laparoscopic cryoablation (83%) or laparoscopic radiofrequency (20%). This contrasts with low access rates to laparoscopic cryoablation (9%) or radiofrequency (7%) in Canada. This low rate is surprising as this type of treatment showed excellent oncological outcomes at tertiary care centers<sup>100</sup>. Those discrepancies further encourage training and expertise acquisition, as well as implementation of healthcare pathways.

Our study is not without limitations. The main one resides in the low response rate (19.5%). This response is lower than the one reported by Bandi et al (62%)<sup>60</sup> and the one reported by Patel et al (52%)<sup>61</sup> in similar surveys from the United States. However, in those cases, the survey was sent directly to all academic centers, thus not comprising other types of practices. In contrast, our survey was sent to all practicing urologists registered to the CUA, which render our results more generalizable. Moreover, our response rate parallels a previous Canadian survey on small renal masses, in which an 18% response rate was obtained.<sup>170</sup> Nevertheless, our results should be interpreted with caution and cannot be extrapolated to all Canadian practicing urologists. Also, it may be possible that a response bias toward those who had access to LTA in their institution is operational. In this context, further studies are needed to confirm our findings. Finally, since the survey was designed to be short, to assure an optimal response rate, additional information on other types of nonsurgical management used (such as observation) were not evaluated. However, despite those limitations, this report describes for the first time the actual LTA context in Canada and provides potential aims of improvement in the access to LTA.

## **Conclusions**

In this national survey, we found that a significant proportion of Canadian urologists did not have access to LTA. We also found that when LTA was performed, urologists were rarely involved in the procedures. Those findings represent significant areas for improvement in the access to LTA. The conclusions of this study are limited by the small response rate.

**Table 1.** Descriptive characteristics of 103 canadian urologists , stratified according to LTA access

	<b>No LTA (n= 45)</b>	<b>LTA (n=58)</b>	<b>P-value</b>
<b>Academic center</b>			<0.001
No	38 (84)	18 (31)	
Yes	7 (16)	40 (69)	
<b>PN volume/month in center</b>			0.002
0-5	39 (87)	28 (48)	
6-10	5 (11)	21 (36)	
>10	1 (2)	9 (16)	
<b>Province</b>			0.08
Alberta	2 (4)	6 (10)	
British Columbia	7 (16)	10 (17)	
Manitoba	3 (7)	1 (2)	
New Brunswick	2 (4)	0 (0)	
Newfoundland and Labrador	2 (4)	1 (2)	
Northwest Territories	1 (2)	0 (0)	
Nova Scotia	1 (2)	1 (2)	
Ontario	24 (53)	21 (36)	
Québec	3 (7)	15 (26)	
Saskatchewan	0 (0)	2 (3)	
Unknown	0 (0)	1(2)	

LTA : Local tumor ablation

PN : partial nephrectomy

**Table 2.** Description of reasons for the lack of access to LTA among canadian urologists

<b>Reasons for lack of access to LTA</b>	<b>N (%)</b>
Lack of sufficient data to prove efficacy of the ablation procedures	5 (11)
Lack of expertise to do the procedure	28 (62)
Lack of staff (interventional radiologist, etc) who can assist and/or perform the procedure	29 (64)
Other	
Available at another center via referral	5 (11)
Lack of funding/material to perform LTA	7 (16)

LTA : Local tumor ablation

**Table 3.** Description of LTA practice patterns among urologists who have access to LTA at their institution

	n (%)
<b>LTA volume per month</b>	
0-5	48 (83)
>5	3 (5)
Unknown	7 (12)
<b>Types of LTA energy and approach</b>	
Percutaneous - Radiofrequency	42 (72)
Percutaneous - Cryoablation	12 (21)
Laparoscopic - Cryoablation	5 (9)
Laparoscopic - Radiofrequency	4 (7)
Microwave	2 (3)
Other	1(2)
<b>Maximum tumor size to consider LTA*</b>	
2 cm	1 (2)
3 cm	15 (26)
3.5 cm	4 (7)
4 cm	26 (45)
5 cm	2 (3)
Unknown	10 (17)
<b>Type of imaging used at LTA</b>	
CT	18 (31)
CT + US	25 (43)
MRI	1 (2)
US alone	5 (9)
Unknown	9 (16)
<b>Biopsy at or before LTA</b>	
No	2 (3)
Yes	49 (84)
Unknown	7 (12)
<b>Timing of biopsy</b>	
Before the procedure	21 (36)
The day of the procedure	30 (52)
Unknown	7 (12)
<b>Type of biopsy used</b>	
Core biopsy	40 (69)
FNA	3 (5)
Both	7 (12)
Unknown	8 (14)

\*If urologists described a range of tumor size, the largest tumor size was taken.

LTA : Local tumor ablation; CT : computed tomography; US : sonography, FNA : Fine needle biopsy

**Table 4.** Description of urologists involvement in percutaneous LTA

	n (%)
<b>Types of energy</b>	
Cryoablation	12 (25)
Radiofrequency	42 (88)
<b>Physician performing the procedure</b>	
Radiologists	42 (88)
Urologists	1 (2)
Both	5 (10)
<b>Urologists are in the room</b>	5 (10)
<b>Urologists place the needle</b>	4 (8)
<b>Urologists take care of the post-operative care</b>	41 (85)

# **Sociodemographic Disparities in the Nonoperative Management of Small Renal Masses**

Vincent Trudeau<sup>1,2</sup>, Alessandro Larcher<sup>1,3</sup>, Maxine Sun<sup>1</sup>, Katharina Boehm<sup>1,4</sup>, Paolo Dell'Oglio<sup>1,3</sup>, Malek Meskawi<sup>1,2</sup>, José Sosa<sup>1</sup>, Zhe Tian<sup>1,5</sup>, Nicola Fossati<sup>3,6</sup>, Alberto Briganti<sup>3</sup>,  
Pierre I Karakiewicz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>2</sup> Department of Urology, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>3</sup> Division of Oncology, Unit of Urology, URI, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

<sup>4</sup> Martini-Clinic, Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>5</sup> Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada

<sup>6</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY

## **Corresponding Author:**

Vincent Trudeau, MD

Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit

264 Blvd. Rene-Levesque E. Room 228, Montreal QC H2X 1P1

Tel: 1-514-890-8000 ext: 35335

Fax: 1-514-227-5103

**Keywords:** local tumor ablation; non active treatment; non-surgical management; sociodemographic disparities; kidney cancer; elderly patients

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflicts of interest in preparing this article.



## **Abstract**

**Purpose:** Local tumor ablation (LTA) and expectant management (EM) represent competing treatment modalities for patients with small renal masses (SRMs) that are unfit for surgery. We sought to examine the potential social discrepancies in the access of LTA and EM.

**Methods:** A total of 1860 patients with cT1a kidney cancer who had undergone either LTA (n=553) or EM (n=1307) from 2000 and 2009 were selected from the Surveillance Epidemiology and End Results-Medicare database. The baseline patient data (age, comorbidity status, defined as Charlson Comorbidity Index (CCI), and several sociodemographic variables) and tumor characteristics were examined. A multivariable analysis predicting the access to LTA compared to EM was fitted. Subgroup analyses focused on patients aged  $\geq 75$  years with  $CCI \geq 2$ .

**Results:** Compared with LTA patients, the EM patients were significantly older (median age, 78 vs 77 years;  $p < 0.001$ ), more frequently unmarried (43% vs 37%;  $p = 0.02$ ), more frequently of African American ethnicity (14% vs 8%;  $p = 0.005$ ) and more frequently of low socioeconomic status (SES; 55% vs 46%;  $p = 0.001$ ). No differences were seen according to gender, population density, CCI or tumor size. In multivariable analysis predicting access to LTA over EM, older age, African American ethnicity, male gender, low SES and unmarried status were associated with lower access to LTA ( $p \leq 0.04$  for all). In the subgroup of older and sicker patients, none of the previous sociodemographic characteristics represented barriers to LTA access ( $p \geq 0.1$  for all).

**Conclusions:** Sociodemographic characteristics might represent barriers to LTA access in patients with SRMs managed nonoperatively. However, these associations vanished when older and sicker individuals are examined.

**MicroAbstract** (59 words)

Potential sociodemographic disparities in the access of local tumor ablation and expectant management for the management of small renal masses were examined in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare database (1860 patients). Older age, male gender, non-married status, low socioeconomical status and African American ethnicity were associated with lower use of local tumor ablation compared to expectant management.

## **Introduction**

Local tumor ablation (LTA) and expectant management (EM) represent competing treatment modalities for patients with small renal masses (SRMs) who are unfit for surgery or represent suboptimal surgical candidates.<sup>55</sup> Once the decision has been made to proceed with nonextirpative treatment, such as LTA or EM, the preference of one versus the other might be based on subjective considerations. For example, various sociodemographic characteristics might hinder access to more costly or more complex treatment options. In the current context, we postulated that socioeconomic status (SES), gender, race as well as marital status might undermine access to LTA compared to EM. To the best of our knowledge, no prior study has examined those relationships. To address this void, we selected patients with T1a renal cell carcinoma (RCC) from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare database to analyze the effect of sociodemographic characteristics on the access to LTA compared to EM.

## **Methods**

### *Study source*

We relied on the SEER-Medicare linked database. The SEER database contains approximately 28% of cancer cases identified in the United States. Medicare provides detailed information on approximately 97% of the population aged  $\geq 65$ , which represents the proportion of Medicare coverage. Both databases are comprehensively linked in over 90% of cases.<sup>160</sup>

### *Study population*

Patients who were diagnosed with T1a N0 M0 kidney cancer and had undergone LTA or EM from 2000 and 2009 were selected. LTA was defined using specific procedural codes (supplemental Table 1)<sup>112</sup>. Surgical treatment for kidney cancer was defined according to a previously validated claim-based algorithm (supplemental Table 1)<sup>161</sup>. Because the main outcome of the study was primary treatment for newly diagnosed kidney cancer, patients who had undergone treatment within 6 months of diagnosis were selected<sup>112</sup>. Those patients who had not undergone either LTA or partial or radical nephrectomy in the first 6 months after diagnosis were included in the EM category. The exclusion criteria were a diagnosis of kidney cancer only from the death certificate, receipt of EM followed by death in the first month after diagnosis, unknown race, unknown SES, bilateral tumors, and missing information on tumor size. These criteria resulted in an overall cohort of 1860 patients.

### *Covariates*

Several patient characteristics were examined. These included age at diagnosis, gender, race (classified as white vs. African American vs. other), marital status (classified as married vs. unmarried vs. unknown), and population density (classified as urban vs. rural). Moreover, the Charlson comorbidity index (CCI) was generated for each patient, using the modification by Klabunde et

al.<sup>24</sup> SES was evaluated using a composite variable, which includes information on income, poverty level and education, as previously shown.<sup>171</sup> That variable was then dichotomized into high versus low. Tumor size was evaluated in a continuous fashion. All analyses were repeated in a subgroup of patients aged  $\geq 75$  years with a CCI of  $\geq 2$ .

### *Outcomes*

The main outcome of the study was to examine the effect of sociodemographic characteristics (ie, gender, marital status, race, SES) on rate of LTA or EM.

### *Statistical analyses*

Continuous variables are presented as the median and interquartile range. The Mann-Whitney U test was used to evaluate differences between groups in continuous variables. Categorical variables are presented as frequencies and proportions, and the Chi-square test was used to test for difference between the 2 groups. All variables were evaluated in the overall cohort and in the subcohort of older and sicker patients. A multivariable logistic regression model predicting the rate of LTA or EM were generated for the overall cohort and for the subgroup of older and sicker patients. The covariates consisted of patient age, CCI, tumor size, year of diagnosis, race, gender, SES, marital status, and population density

Statistical analyses were performed using RStudio<sup>164</sup>, version 0.98 (Boston, MA). All test were two-sided and statistical significance was set to  $p < 0.05$ .

## Results

### 1. Descriptive characteristics

#### 1.a Overall cohort

The overall cohort consisted of 1860 patients, of which 553 and 1307 were managed with LTA and EM, respectively (Table 1). The median follow-up period was 30 months among the survivors. Compared with patients who underwent LTA, those who received EM were significantly older (median age, 78 vs 77 years;  $p < 0.001$ ), more frequently unmarried (43% vs 37%;  $p = 0.02$ ), more frequently of African-American ethnicity (14% vs 8%;  $p = 0.005$ ), and more frequently of low SES (55% vs 46%;  $p = 0.001$ ). No differences were found according to gender, residency status, CCI, or tumor size. An increasing trend was seen in the use of LTA during the study period.

#### 1.b Subgroup analyses of older and sicker patients

When the data from patients aged  $\geq 75$  years with a CCI  $\geq 2$  were analyzed, several changes in the baseline characteristics emerged (Table 1). In this subgroup, the patients who had received EM were older (median age, 83 vs 80 years;  $p < 0.001$ ) and sicker (median CCI, 4.2 vs 3.5;  $p = 0.02$ ) compared with patients who had undergone LTA. However, all the differences recorded in the overall cohort for ethnicity, marital status, and SES disappeared when the older and sicker individuals were examined. No differences were found between the 2 groups with respect to tumor size, population density, and gender in the subanalyses.

### 2. Multivariable logistic regression model

#### 2.a Overall cohort

In the multivariable logistic regression model predicting the rate of LTA vs. EM, several independent predictors emerged (Table 2). Specifically, African-American ethnicity (compared with white), low SES (compared to high), male gender, and unmarried status (compared to married) represented

independent predictors of LTA instead of EM ( $p \leq 0.04$  for all). Older age also predicted lower rate of LTA relative to EM (odds ratio (OR), 0.96;  $p < 0.001$ ). Additionally, LTA use was greatest in the more recent years ( $p < 0.001$ ). Finally, no statistically significant association was identified for CCI, tumor size, or residency status and receiving LTA ( $p \geq 0.07$  for all).

## 2.b Subgroup analyses in older and sicker patients

When older and sicker patients were evaluated, the independent predictor status previously identified for ethnicity, gender, SES, and marital status was no longer present ( $p \geq 0.1$  for all). Interestingly, age represented an independent predictor status (OR, 0.88;  $p < 0.001$ ), as did the CCI (OR, 0.9,  $p = 0.03$ ). Both predicted a lower rate of LTA relative to EM. It is of note that the magnitude of the effect exerted by age increased in this subgroup, relative to the entire cohort (OR 0.88 vs 0.96 in the entire cohort). Similarly, the effect of CCI on LTA access was not statistically significant in the entire cohort but represented an independent predictor status in the older and sicker subgroup.

## Discussion

EM and LTA are competing management options for patients with SRMs who are unfit or represent suboptimal candidates for surgery.<sup>55</sup> In most cases, the tumor characteristics or the patient's age or comorbidity profile will determine which modality is chosen. However, in other cases, variables unrelated to those determinants might occupy a central role in treatment decision-making. For example, SES, gender, marital status, and race might be systematically associated with the selection of 1 treatment modality instead of the other. When poorer patients are systematically treated with less expensive and less complex treatment modalities, such trends can be interpreted as barriers to access. In the present study, we examined the hypothesis that systematic barriers in access to LTA might exist according to gender, marital status, SES, and race.

We identified several disparities regarding LTA use compared with EM. Specifically, African-American race, male gender, low SES, and unmarried status were associated with a lower use of LTA. Those observations are worrisome, because specific patient groups have had lower access to LTA. As reported in previous studies examining multiple other cancer care contexts, African-American patients, patients with a low SES, and unmarried patients did represent subgroups with decreased access to certain types of medical or surgical care.<sup>171-174</sup> Surprisingly, rural residency did not represent an independent predictor of LTA use. This finding might have resulted from the limited proportion of patients living in a rural area evaluated in the study (16%).

In the present report, African-American patients were 44% less likely to be treated with LTA than were whites. Moreover, unmarried patients and patients with a low SES were 23% and 22% less likely to undergo LTA, respectively. These observations warrant more detailed analyses with more exhaustive individual patient information to fully confirm that race, SES, and



marital status represent true barriers to LTA access. However, these findings are worrisome on a population-based level of health care delivery.

It is of interest that male gender represented a barrier to LTA in the present report. In the context of RCC, previous reports have shown that male gender is associated with increased use of nonoperative management.<sup>175,176</sup> However, when surgery was chosen, male patients were more likely to undergo partial nephrectomy.<sup>175-178</sup> In other contexts, female gender has represented an established determinant of lower access to expensive, modern, or more complex interventions.<sup>179</sup> Thus, the effect of gender is context specific, and its direction cannot be generalized.

No previous report has focused on gender and access to LTA and EM. Thus, comparisons with previous reports could not be made nor could we provide an accurate explanation regarding less frequent LTA use in men. Nonetheless, we encourage additional studies of this phenomenon in the context of RCC to explain the observed relationship in the present study and the relationships underlying the effect of gender in other RCC contexts.

Finally, we found that the previously identified barriers to LTA access vanished when the analyses were repeated in elderly patients with comorbidities. Specifically, neither race, nor SES, nor gender, nor marital status reflected the treatment assignment in those patients. In contrast, age and comorbidity profile became the strongest determinants of treatment assignment. Specifically, for each increase in age unit, within those patients aged  $\geq 75$  years and with a CCI of  $\geq 2$ , the likelihood of receiving LTA diminished by 12%. Similarly, in the same selected patient population, the likelihood of LTA diminished by 10% for each CCI unit increase. Age had less effect on LTA use in the entire cohort. Also, comorbidities had no statistically significant effect in the entire cohort. This indicates a paradigm shift in treatment delivery within the very old and sicker patients, relative to the entire cohort.

The present study had limitations that were noteworthy. First, it was a retrospective study. Second, patients who undergo LTA or EM are intrinsically different, and a direct comparison between both groups was likely imperfect. Also, there may be unknown confounders that were not accounted for in the current study. For example, the specific reason a patient underwent LTA or EM is unknown. However, we did adjust for several patient and tumor characteristics that were available, and we did restrict our selection criteria to study a homogenous population (SRMs, nonsurgical candidates). Third, the present report relied on a database representing patients aged  $\geq 65$  years. In that context, our results should not be extrapolated to the general population. However, this age distribution represents the target population for nonoperative management of RCC. Fourth, our results might not be entirely generalizable to privately insured patients and other health care systems around the world. Although some disparities might still be operational in those contexts, the effect of some variables (eg, SES) might be less important. Despite those limitations, the present study represents a unique assessment of several sociodemographic variables that could explain differences in nonoperative treatment delivery for patients with SRMs.

## **Conclusions**

Sociodemographic characteristics might represent barriers to LTA access in patients with SRMs managed nonoperatively. However, these associations vanished when older and sicker individuals are examined. Further studies should be encouraged to better understand the reasons for these discrepancies.

## **Clinical Practice Points**

What is already known about this subject?

-Sociodemographic disparities exist in the management of small renal masses. -However, no information is available on possible discrepancies between nonsurgical management options.

What are the new findings?

-We found that older age, African American ethnicity, male gender, low socioeconomic status, unmarried status were associated with lower access to LTA.

-Those associations vanished when sub-analyses focused on older and sicker individuals.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

-Sociodemographic disparities exist in the type of nonsurgical option used for the management small renal masses.

-Those findings need further investigation and may represent potential aim for improvement in the access to nonsurgical management options.

**Authors' contributions**

**Protocol/project development:** Trudeau, Larcher, Sun, Karakiewicz

**Data collection or management:** Trudeau, Larcher, Tian, Meskawi

**Data analysis:** Trudeau, Larcher, Sun, Tian, Karakiewicz

**Manuscript writing/editing:** Trudeau, Larcher, Sun, Karakiewicz

**Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** Boehm, Meskawi, Fossati, Dell'Oglio, Sosa, Briganti

**Supervision:** Sun, Karakiewicz

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Table 1.** Descriptive characteristics of 1860 patients treated with local tumor ablation (n=553) or expectant management (n=1307) for T1a kidney cancer as well as a sub-cohort of old and sick patients (n=732), Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009.

Variable	Overall cohort (n=1860)			Old (age ≥75) and sick (CCI ≥2) subcohort (n=732)		
	LTA (n=553)	EM (n=1307)	p value	LTA (n=210)	EM (n=522)	p value
<b>Age, years</b>			<0.001			<0.001
Median	77	78		80	83	
IQR	71-82	72-84		77-84	79-87	
<b>Gender</b>			0.1			0.3
Male	308 (56)	778 (60)		116 (55)	266 (51)	
Female	245 (44)	529 (40)		94 (55)	256 (49)	
<b>Race</b>			0.005			0.5
Caucasian	463 (84)	1022 (78)		177 (84)	432 (83)	
African American	45 (8)	175 (14)		18 (9)	59 (11)	
Other	45 (8)	110 (8)		15 (7)	31 (6)	
<b>Marital status</b>			0.02			0.08
Married	325 (59)	677 (52)		106 (50)	220 (42)	
Unmarried	206 (37)	568 (43)		93 (44)	278 (53)	
Unknown	22 (4)	62 (5)		11 (5)	24 (5)	
<b>SES</b>			0.001			0.055
High	297 (54)	593 (45)		108 (51)	226 (43)	
Low	256 (46)	714 (55)		102 (49)	296 (57)	
<b>Population density</b>			0.053			0.2
Rural	73 (13)	221 (17)		29 (14)	95 (18)	
Urban	480 (87)	1086 (83)		181 (86)	427 (82)	
<b>Year of diagnosis</b>			<0.001			<0.001
2000 - 2004	34 (6)	530 (41)		14 (7)	197 (38)	
2005 - 2007	237 (43)	493 (37)		82 (39)	200 (38)	
2008 - 2009	282 (51)	284 (22)		114 (54)	125 (24)	
<b>CCI</b>			0.08			0.02
Median	2.1	2.1		3.5	4.2	
IQR	1.4-4.5	0-4.5		2.8-5.2	2.8-5.6	
<b>Tumor size, mm</b>			0.06			0.2
Median	27	28		28	30	
IQR	20-32	20-35		22-33	22-35	

Data presented as frequencies and percentages unless otherwise specified.

Frequency <11 cases masked for protection of patient confidentiality reasons, as per National Cancer Institute regulations.

LTA: Local tumor ablation EM: Expectant management.

IQR: Interquartile range.

SES: Socio-economic status

CCI: Charlson comorbidity index.

**Table 2.** Multivariable logistic regression model for prediction of receiving local tumor ablation over expectant management in the overall cohort, as well as in the more old and sick patient sub-cohort; Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 2000–2009.

	Entire cohort		≥75 years old and CCI ≥2	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
<b>Age</b>	0.96 (0.95-0.98)	<0.001	0.88 (0.85-0.92)	<0.001
<b>CCI</b>	1.01 (0.97-1.05)	0.7	0.90 (0.83-0.99)	0.03
<b>Tumor size</b>	1.01 (0.99-1.02)	0.5	0.99 (0.97-1.01)	0.5
<b>Year of diagnosis</b>				
2000-2004	1.00 (ref)		1.00 (ref)	
2005-2007	7.74 (5.27-11.37)	<0.001	6.52 (3.51-12.12)	<0.001
2008-2009	15.92 (10.78-23.51)	<0.001	15.73 (8.44-29.31)	<0.001
<b>Race</b>				
White	1.00 (ref)		1.00 (ref)	
African American	0.56 (0.39-0.83)	0.003	0.63 (0.33-1.20)	0.2
Other	0.78 (0.53-1.16)	0.2	1.12 (0.55-2.29)	0.7
<b>Gender</b>				
Male	1.00 (ref)		1.00 (ref)	
Female	1.44 (1.14-1.82)	0.002	1.11 (0.74-1.65)	0.6
<b>SES</b>				
High	1.00 (ref)		1.00 (ref)	
Low	0.78 (0.61-0.98)	0.04	0.73 (0.49-1.08)	0.1
<b>Marital status</b>				
Married	1.00 (ref)		1.00 (ref)	
Unmarried	0.77 (0.60-0.99)	0.04	0.78 (0.52-1.17)	0.2
Unknown	0.69 (0.40-1.18)	0.2	1.02 (0.44-2.37)	0.97
<b>Population density</b>				
Rural	1.00 (ref)		1.00 (ref)	
Urban	1.36 (0.98-1.88)	0.07	1.23 (0.72-2.11)	0.4

OR: Odd ratio, CI: confidence interval, CCI: Charlson comorbidity index, SES: socioeconomic status

**Supplemental Table 1** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for treatment definitions

Treatment	Procedure Codes (ICD 9)	Procedures Codes (CPT)
ABLATION	5532,5533,5534,5535	50541,50542,50250,50592,50593

Ablation		
5532	OPEN ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
5533	PERCUTANEOUS ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
5534	LAPAROSCOPIC ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
5535	UNSPECIFIED ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
50541		LAPAROSCOPIC ABLATION RENAL CYST
50542		LAPAROSCOPIC ABLATION RENAL MASS
50250		CRYOABLATION RENAL MASS
50592		PERC RADIOFREQUENCY ABLATION RENAL TUMOR
50593		PERC CRYO ABLATION RENAL TUMOR

## CHAPITRE 5 – ISSUES ONCOLOGIQUES DE L’ABLATION DE TUMEUR ET DE L’OBSERVATION

ARTICLE 5 – Publié dans la revue BJU International

Population-based assessment of cancer-specific mortality after local tumour ablation or observation for kidney cancer: a competing risks analysis.

Larcher A\*, **Trudeau V\***, Sun M, Boehm K, Meskawi M, Tian Z, Fossati N, Dell'Oglio P, Capitanio U, Briganti A, Shariat SF, Montorsi F, Karakiewicz PI.

BJU Int. 2016 Oct;118(4):541-6. doi: 10.1111/bju.13326.

\*Contribution égale



# Population-based Assessment of Cancer Specific Mortality After Local Tumor Ablation or Observation for Small Renal Masses: a Competing Risks Analysis

Alessandro Larcher\*<sup>1,2</sup>, Vincent Trudeau\*<sup>1,3</sup>, Maxine Sun<sup>1</sup>, Katharina Boehm<sup>1,4</sup>, Malek Meskawi<sup>1,3</sup>, Zhe Tian<sup>1,5</sup>, Nicola Fossati<sup>2,6</sup>, Paolo Dell'Oglio<sup>1,2</sup>, Umberto Capitanio<sup>2</sup>, Alberto Briganti<sup>2</sup>, Shahrokh F Shariat<sup>7</sup>, Francesco Montorsi<sup>2</sup>, Pierre I Karakiewicz<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>2</sup> Division of Oncology, Unit of Urology, URI, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

<sup>3</sup> Department of Urology, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>4</sup> Martini-Clinic, Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>5</sup> Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada

<sup>6</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY

<sup>7</sup> Department of Urology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

\*Equal contribution

## Corresponding Author:

Alessandro Larcher, MD

Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit

264 Blvd. Rene-Levesque E. Room 228, Montreal QC H2X 1P1

Tel: 1-514-890-8000 ext: 35335

Fax: 1-514-227-5103

**Keywords:** local tumour ablation; observation; non surgical management; oncologic outcomes; kidney cancer; elderly patients

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflicts of interest in preparing this article.

## **Abstract**

**Objectives:** To examine, using competing risks regression, differences in cancer-specific mortality (CSM) that might distinguish between local tumour ablation (LTA) and observation (OBS) for patients with kidney cancer.

**Patients and methods:** The study focused on 1 860 patients with cT1a kidney cancer treated with either LTA or OBS between 2000 and 2009 in the Surveillance Epidemiology and End Results-Medicare database. Propensity-score matching was used. The study outcome was CSM. Multivariable competing risks regression analyses, adjusting for other-cause mortality as well as patient (including comorbidities) and tumour characteristics, were fitted.

**Results:** Overall, fewer patients underwent LTA than OBS (30 vs 70%;  $n = 553$  vs  $n = 1\ 307$ ). Compared with patients in the OBS group, those in the LTA group were younger (median age 77 vs 78 years;  $P < 0.001$ ), more likely to be white (84 vs 78%;  $P = 0.005$ ), more frequently married (59 vs 52%;  $P = 0.02$ ) and more frequently of high socio-economic status (54 vs 45%;  $P = 0.001$ ). After propensity-score matching, 553 patients who underwent LTA and 553 who underwent OBS remained for subsequent analyses. The mean standardized differences of patient characteristics between the two groups were  $<10\%$ , indicating a high degree of similarity. After LTA or OBS, the 5-year CSM estimates from Poisson regression-derived smoothed plots were 3.5 and 9.1%, respectively. In multivariable competing risks regression analyses, LTA use was found to have a protective effect on CSM (hazard ratio 0.47 [95% confidence interval 0.25–0.89];  $P = 0.02$ ).

**Conclusions:** After adjustment for comorbidity and tumour characteristics in elderly patients with kidney cancer, LTA was associated with a clinically and

statistically significant protective effect on CSM, compared with OBS. This advantage of LTA deserves consideration when obtaining informed consent.

## **Introduction**

Patients diagnosed with a small renal mass are frequently frail and elderly<sup>54,55</sup>, and their age and comorbidities may undermine their selection for surgical treatment. Local tumour ablation (LTA) and observation (OBS) therefore represent attractive treatment alternatives in such patients<sup>54,55</sup>. Notably, to date, no study has directly compared the cancer-specific mortality (CSM) outcomes that are associated with these two alternative management options. To address this, we examined the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare database, which is particularly well suited for the study of cancer control outcomes in the elderly, and permits the detailed assessment of comorbidity and other-cause mortality (OCM). We used competing risks regression methodology to examine the main endpoint, namely CSM, after accounting for OCM. We hypothesized that LTA may be associated with a small, albeit significant, advantage relative to OBS, with regard to CSM.

## **Methods**

### *Study source*

We used the 2000–2009 SEER-Medicare-linked database, with follow-up updated until 31 December 2011. The SEER registries identify 28% of all cancer cases in the USA. Medicare insures ~97% of all US citizens aged  $\geq 65$  years. Linkage to the SEER database is complete for ~93% of cases<sup>160</sup>.

### *Study population*

Patients with a primary diagnosis of T1a N0 M0, unilateral kidney cancer between 2000 and 2009 were abstracted. Primary treatment was assessed during the first 6 months from diagnosis using an established claims-based algorithm<sup>161</sup> for treatment identification. LTA was defined according to ablative procedure-specific claims<sup>112</sup> (Table S1), while OBS was defined as absence of any kidney cancer-specific procedure claims. To ensure the evaluation of active follow-up cases, kidney cancer diagnoses that appeared only on death certificates were excluded. Patients treated with partial nephrectomy (PN) or radical nephrectomy (RN) were also excluded. This resulted in a cohort of 1 860 patients.

### *Study design*

The study was retrospective, observational and population-based, comparing CSM in patients managed with either LTA or OBS for T1a N0 M0 kidney cancer.

### *Covariates*

Covariates consisted of age at diagnosis, gender, race (classified as white vs black vs other), marital status (classified as married vs unmarried vs unknown), socio-economic status (SES), a composite variable of income, education and poverty levels<sup>171</sup> and classified as high vs low, population density (urban vs rural), year of diagnosis, Charlson comorbidity index (CCI) derived

from Klabunde's modification<sup>24</sup>, tumour size and tumour histology (classified as clear-cell RCC vs non-clear cell RCC, namely papillary or chromophobe vs other/unknown)<sup>180</sup>.

### *Outcomes*

The main outcome of the study was CSM, defined as death from kidney cancer (CODPUB domain = 59). Death from any other cause was considered a competing cause of death. The duration of follow-up was measured as the interval between kidney cancer diagnosis and the Medicare date of death or last follow-up.

### *Statistical analyses*

Statistical analyses and reporting and interpretation of the results were conducted according to established guidelines<sup>181</sup>, and consisted of four steps.

First, medians and interquartile ranges or frequencies and proportions were reported for continuous or categorical variables, respectively. Mann–Whitney and chi-squared tests were used to compare the statistical significance of differences in the distribution of continuous or categorical variables, respectively.

Second, with the aim of controlling for measurable baseline difference among patients undergoing LTA and those undergoing OBS, adjustment was performed using 1:1 propensity-score matching<sup>182</sup>. Propensity scores were computed using a logistic regression model with the dependent variable defined as the odds of receiving LTA vs OBS and the independent variables as age at diagnosis, gender, race, marital status, SES, population density, year of diagnosis, baseline CCI and tumour size. Subsequently, covariate balance between the matched groups was examined<sup>183</sup>.

Third, estimates of 5-year CSM rates in the post-propensity-score-matched cohort were plotted using a smoothed Poisson regression method.

Finally, a multivariable competing risks regression<sup>184</sup> model testing the effect of LTA vs OBS on CSM was fitted. In addition to adjustment for OCM, the model also controlled for age, tumour size, CCI and tumour histology.

All statistical tests were performed using an RStudio<sup>164</sup> software environment for statistical computing and graphics (Version 0.98). All tests were two-sided with P values  $<0.05$  taken to indicate statistical significance.

## Results

### *Baseline characteristics*

Overall, 1 860 patients were included in the study (Table 1). Most patients were managed with OBS (70%;  $n = 1\,307$ ), while fewer patients (30%;  $n = 553$ ) were treated with LTA. Patients treated with LTA were younger (median age 77 vs 78 years;  $P < 0.001$ ), more likely to be white (84 vs 78%;  $P = 0.005$ ), more likely to be married (59 vs 52%;  $P = 0.02$ ) and more frequently of high SES (54 vs 45%;  $P = 0.001$ ).

Overall, 497, 203 and 1 160 patients had clear-cell, non-clear cell (papillary or chromophobe) or other/unknown tumour histology, respectively. The median follow-up was 30 months among survivors.

After 1:1 ratio propensity-score matching for all covariates, 553 patients in the LTA group and 553 in the OBS group remained. The mean standardized differences of patient characteristics between the two groups were  $<10\%$ , indicating a high degree of similarity in the distribution of all the covariates computed in the propensity-score matching in both groups. All subsequent analyses were based on the post-propensity-score matched cohort.

### *Survival*

Overall, in the post-propensity-score-matched cohort, 200 deaths were recorded. Of those, 43 deaths were from kidney cancer and 157 were from other causes. The smoothed Poisson regression-derived 5-year CSM rates were 3.5 and 9.1% for LTA and OBS, respectively. These estimates result in a 5.6% absolute CSM difference. This difference in turn indicates that the use of OBS instead of LTA in 18 patients may contribute to one potentially avoidable cancer-specific death.



### *Prediction of Cancer-specific Mortality*

In multivariable competing risks regression analyses that adjust for OCM and covariates (Table 2), LTA exerted a protective effect on CSM relative to OBS (hazard ratio [HR] 0.47 [95% Confidence Interval (CI) 0.25–0.89]; P = 0.02).

## Discussion

Local tumour ablation and OBS are non-surgical options for the management of patients diagnosed with T1a N0 M0 kidney cancer<sup>54,55</sup>. We sought to examine the difference in CSM between LTA and OBS. Our hypothesis stated that a small, albeit significant, reduction in CSM might distinguish LTA from OBS. To test this hypothesis, we used the most contemporary version of the SEER-Medicare database (2000–2009), which represents the largest North American repository of oncological data.

Our results confirmed our hypothesis and showed a larger-than-anticipated protective effect on CSM when LTA was used instead of OBS. The 5-year CSM estimates were 3.5% after LTA vs 9.1% after OBS. This difference in absolute estimates resulted in a number needed to harm of 18, when OBS was used instead of LTA, when CSM represented the endpoint of interest. Moreover, this difference translated into a relevant protective effect (HR 0.47 [95% CI 0.25–0.89];  $P = 0.02$ ) when LTA was compared with OBS, even after adjustment for OCM and various patient and tumour characteristics. These important observations are relevant with respect to clinical decision-making, when LTA is weighed against OBS, especially in the elderly.

To the best of our knowledge, the present study is the first direct comparison between the two treatment methods. Previously, several groups have reported on cancer control after LTA or OBS in selected non-comparative patient series. In the context of LTA, we observed a 5-year CSM of 0% in 104 patients with biopsy-proven kidney cancer treated with laparoscopic cryoablation<sup>100</sup> in an institutional study. Similarly, Lorber et al.<sup>87</sup> reported a 5-year CSM of 0% in an investigation of 103 radiofrequency ablation cases. Those reports originate from highly experienced tertiary care centres, however, and may not be representative of community practice. Moreover, they did not take into account OCM, which represents a key concept in elderly patients, and both these facts highlight the need for the present study.

Abouassaly et al.<sup>127</sup> studied 110 patients aged  $\geq 75$  years, who underwent OBS for renal masses of all sizes, with a median follow-up of 24 months, and reported a CSM of 0%. Similarly, Rosales et al.<sup>125</sup> reported on 223 renal masses in 212 patients, with a median follow-up of 35 months. The CSM rate reported in their study was 0.5%. In both studies, pathological diagnoses were unavailable in the majority of the patients. Consequently, both studies may have been critically contaminated by inclusion of individuals with benign lesions. The degree of contamination is substantially lower in the present study and may explain the discrepancy in observed CSM rates. It is also noteworthy that older patients, such as those included in the present study, have a higher risk of CSM. Additionally, loss to follow-up might be greater in institutional series than in the SEER database because of differences in referral patterns.

The present study contrasts with a study by Lane et al.<sup>185</sup>. In their retrospective institutional study of 537 patients, no difference was observed in CSM between active surveillance and nephron-sparing procedures, such as PN and LTA, and RN; however, these authors focused on patients aged  $\geq 75$  years. Moreover, there were significant differences in patient and tumour characteristics between the three comparison groups, and pathological confirmation of malignancy was not available in 94% of patients managed with active surveillance. This may have diluted the proportion of malignant histology to an unknown extent, similarly to the studies by Abouassaly et al.<sup>127</sup> and Rosales et al.<sup>125</sup>, as previously discussed.

The present results corroborate the observed benefit of surgical management vs OBS, which was recently reported by Sun et al.<sup>186</sup> in a similar population of Medicare beneficiaries. Specifically, the absolute unadjusted CSM rates reported after PN (2.6%) and RN (4.5%) were similar to those observed after LTA in the present study (3.5%). This similarity corroborates the findings of several recent reports on the long-term efficacy of LTA, in which the latter performed similarly to PN<sup>100,101,110,187,188</sup>. The rates of OBS were also similar in

both studies: 7.4% in the study by Sun et al. vs 9.1% in the present study. Moreover, the magnitude of the CSM benefit reported by Sun et al. after PN (HR 0.41) or RN (HR 0.47) relative to OBS was similar to that observed in the present study after LTA (HR 0.47) relative to OBS. Taken together, these findings further validate the results of the present study.

Interestingly, when sub-analyses focused on patients aged  $\geq 75$  years, Sun et al.<sup>186</sup> did not record any differences between surgical and non-surgical management, similarly to the study by Lane et al.<sup>185</sup> Unfortunately, we were not able to replicate such sub-analyses in the present study because of the limited number of CSM-specific deaths recorded in the overall population.

Even though we report a CSM benefit of LTA relative to OBS, it is important to state that the evaluation of the evaluation of oncological outcome alone is not sufficient to solve the clinical dilemma between LTA and OBS, as the decision should be based on cancer control and peri-operative morbidity considerations. A recent meta-analysis comparing the safety and efficacy of different types of LTA methods (cryoablation and radiofrequency) reported a complication rate of almost 20%<sup>107</sup>. It should be emphasized that complication rates may significantly differ between centres, LTA approach (open, laparoscopic, percutaneous) and LTA methods (cryoablation, radiofrequency ablation or other energy type). By contrast, the complication rate after OBS is null by definition.

Nonetheless, it is important to state that LTA results in acceptable peri-operative morbidity<sup>98</sup>. Moreover, LTA resulted in better peri-operative morbidity when compared with PN in another SEER-Medicare based observational study<sup>114</sup>. In consequence, it should be regarded as an attractive option in case of concern for peri-operative complications.

Despite its strengths related to its novelty and uniqueness, the present study has several limitations. First, it is based on a retrospective design. Ideally, LTA and OBS should be compared in a controlled fashion; however, as the first

description of LTA for kidney cancer<sup>189</sup>, such a randomized controlled trial has not been implemented yet and clinical decision-making lacks level 1 evidence-based recommendations. Hence, this important limitation is shared with all the available previous studies. It is noteworthy that the inherent risk of bias in population-based observational studies has been highlighted<sup>83</sup>. We attempted to partially compensate for this limitation by using propensity-score matching and competing risks regression to adjust to a maximum extent for any measurable difference between patients undergoing LTA and those undergoing OBS. Nonetheless, it is possible that there may be residual bias because of immeasurable differences between the two study cohorts.

Second, our definition of OBS includes patients who did not receive any primary treatment, regardless of their specific follow-up protocol. In this context, it cannot be directly compared with meticulous active surveillance protocols. In light of this, the important difference in terms of CSM-free survival observed between the LTA and OBS group might not be applicable to candidates for active surveillance protocols, where, in case of early progression, a timely treatment is administered, eventually attenuating the differences between the two cohorts with respect to CSM-specific survival<sup>123</sup>.

Third, the present study is based on the SEER-Medicare cancer registry and, in consequence, the exclusion of individuals diagnosed with benign lesions might lead to the above-discussed overestimation of the benefit related to any type of active treatment vs non-interventional management. The lack of clinical information relative to clinical and radiological progression represents another limitation of the SEER-Medicare-based analyses.

Fourth, the median length of follow-up (30 months) is another limitation of the study; however, it is important to state that the limited life expectancy of the study population (median age at diagnosis 78 years) prevented the collection of an extended follow-up. Moreover, patients treated in a contemporary era (2000–2009) only were included. On the one hand, such inclusion criteria result

in a more homogeneous cohort that reflects the current practice patterns, on the other, it shortens follow-up length.

Fifth, the hypothesis that the impact of treatment type (LTA vs OBS) was different by increasing patient age or tumour size was tested and rejected using interaction terms-adjusted models (all  $P > 0.05$ ); however, given the relatively low number of CSM deaths recorded in the present study, it is possible that the results of this sub-analysis might be underpowered.

Finally, our outcome of interest (CSM) was defined using death certificate information, which might not be considered ideal; however, when death certificate information validity was examined in the specific context of cancer, the definition was deemed appropriate<sup>190</sup> and it is widely established in studies focusing on kidney cancer<sup>77,191</sup>.

Despite the above-mentioned limitations, the present comparison of LTA vs OBS study represents a relevant reference point when considering either treatment method over competing management options.

## **Conclusions**

In conclusion, after adjustment for patient and tumour characteristics in elderly patients diagnosed with T1a kidney cancer, LTA resulted associated with a clinically and statistically significant protective effect on CSM, compared with OBS. This advantage of LTA deserves consideration when obtaining patients' informed consent.

**Authors' contributions**

**Study concept and design:** Larcher, Trudeau, Sun, Karakiewicz

**Acquisition of data:** Larcher, Trudeau, Tian, Meskawi

**Analysis and interpretation of data:** Larcher, Trudeau, Sun, Tian, Karakiewicz

**Drafting of the manuscript:** Larcher, Trudeau, Sun, Karakiewicz

**Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** Boehm, Meskawi, Fossati, Dell'Oglio, Capitanio, Briganti, Shariat

**Statistical analysis:** Larcher, Trudeau, Sun, Tian

**Obtaining funding:** None

**Supervision:** Montorsi, Karakiewicz

**Conflict of interest:** None



**Table 1.** Descriptive characteristics of 1860 patients treated with local tumor ablation (n=553) or observation (n=533) for T1a kidney cancer, who were included in the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare database, 2000–2009.

Variable	Before propensity-score matching			After propensity-score matching		
	LTA (n=553)	OBS (n=1307)	p value	LTA (n=553)	OBS (n=553)	p value*
<b>Age, years</b>			<0.001			0.6
Median	77	78		77	76	
IQR	71-82	72-84		71-82	71-84	
<b>Gender</b>			0.1			0.4
Male	308 (56)	778 (60)		308 (56)	322 (58)	
Female	245 (44)	529 (40)		245 (44)	231 (42)	
<b>Race</b>			0.005			0.7
White	463 (84)	1022 (78)		463 (84)	452 (82)	
Black	45 (8)	175 (14)		45 (8)	52 (9)	
Other	45 (8)	110 (8)		45 (8)	49 (9)	
<b>Marital status</b>			0.02			0.8
Married	325 (59)	677 (52)		325 (59)	315 (57)	
Unmarried	206 (37)	568 (43)		206 (37)	214 (39)	
Unknown	22 (4)	62 (5)		22 (4)	24 (4)	
<b>SES</b>			0.001			0.4
High	297 (54)	593 (45)		297 (54)	283 (51)	
Low	256 (46)	714 (55)		256 (46)	270 (49)	
<b>Population density</b>			0.053			0.8
Urban	480 (87)	1086 (83)		480 (87)	476 (86)	
Rural	73 (13)	221 (17)		73 (13)	77 (14)	
<b>Year of diagnosis*</b>			<0.001			0.5
2000 - 2004	34 (6)	530 (41)		34 (6)	43 (8)	
2005 - 2007	237 (43)	493 (37)		237 (43)	237 (43)	
2008 - 2009	282 (51)	284 (22)		282 (51)	273 (49)	
<b>CCI</b>			0.08			0.4
Median	2.1	2.1		2.1	2.1	
IQR	1.4-4.5	0-4.5		1.4-4.5	0-4.8	
<b>Tumor size, mm</b>			0.06			0.9
Median	27	28		27	27	
IQR	20-32	20-35		20-32	20-33	

Data presented as frequencies and percentages unless otherwise specified.

Frequency <11 cases masked for protection of patient confidentiality reasons, as per National Cancer Institute regulations.

\*All standard mean differences were <10%.

LTA: Local tumor ablation OBS: Observation.

IQR: Interquartile range.

SES: Socio-economic status

CCI: Charlson comorbidity index.

\*Grouped as categorical variable in the table for clarity purpose but computed in propensity score matching as continuous variable.

**Table 2.** Competing risks regression analysis predicting cancer specific mortality in 1860 patients treated with local tumor ablation (n=553) or observation (n=533) for T1a kidney cancer, who were included in the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare database, 2000–2009.

Predictors	Multivariable competing risks regression predicting cancer-specific mortality	
	HR (95% CI)	p value
<b>Treatment</b>		
Observation	1.00 (Ref.)	-
Local tumor ablation	0.47 (0.25-0.89)	0.02
<b>Age, years</b>	1.05 (1.01-1.09)	0.02
<b>Tumor size, mm</b>	1.04 (1-1.08)	0.048
<b>CCI</b>	1.14 (1.03-1.27)	0.01
<b>Histology</b>		
Clear cell RCC	1.00 (Ref.)	-
Non clear cell RCC	1.89 (0.66-5.41)	0.2
Other/Unknown	1.38 (0.67-2.84)	0.4

HR: Hazard ratio CI: Confidence intervals

CCI: Charlson Comorbidity Index

RCC: Renal cell carcinoma

**Supplemental Table 1.** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for treatment definitions

Treatment	Procedure Codes (ICD 9)	Procedures Codes (CPT)
<b>RADICAL NEPHRECTOMY</b>	<b>5551</b>	<b>50220,50230,50545,50546</b>
<b>PARTIAL NEPHRECTOMY</b>	<b>554</b>	<b>50240,50280,50290,50543</b>
<b>ABLATION</b>	<b>5532,5533,5534,5535</b>	<b>50541,50542,50250,50592,50593</b>
<b>OTHER SURGERY</b>	<b>5552,5554</b>	
<b>Complex Nephrectomy</b>		<b>50225</b>
<b>Removal transplanted kidney</b>	<b>5553</b>	

<b>Radical Nephrectomy</b>		
5551	NEPHROURETERECTOMY	
50220		REMOVE KIDNEY - NEPHRECTOMY WITH PARTIAL URETERECTOMY
50230		REMOVE KIDNEY - NEPHRECTOMY WITH PARTIAL URETERECTOMY
50545		LAPAROSCOPIC RADICAL NEPHRECTOMY
50546		LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY WITH PARTIAL URETERECTOMY

<b>Partial Nephrectomy</b>		
554	PARTIAL NEPHRECTOMY	
50240		PARTIAL REMOVAL OF KIDNEY
50280		REMOVAL OF KIDNEY LESION
50290		REMOVAL OF KIDNEY LESION
50543		LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY

<b>Ablation</b>		
5532	OPEN ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
5533	PERCUTANEOUS ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
5534	LAPAROSCOPIC ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
5535	UNSPECIFIED ABLATION OF RENAL LESION OR TISSUE	
50541		LAPAROSCOPIC ABLATION RENAL CYST
50542		LAPAROSCOPIC ABLATION RENAL MASS
50250		CRYOABLATION RENAL MASS
50592		PERC RADIOFREQUENCY ABLATION RENAL TUMOR
50593		PERC CRYO ABLATION RENAL TUMOR

<b>Other Surgery</b>		
5552	NEPHRECTOMY OF SOLITARY REMAINING KIDNEY	
5554	BILATERAL NEPHRECTOMY	
<b>Complex Nephrectomy</b>		
50225		COMPLEX NEPHRECTOMY - REMOVAL DUE TO OTHER SURGERY
<b>Removal transplanted kidney</b>		
5553	REMOVAL OF TRANSPLANTED OR REJECTED KIDNEY	

# **CHAPITRE 6 – OBSERVATION VERSUS CHIRURGIE – OUTIL PRÉ-OPÉRATOIRE**

ARTICLE 6 – Publié dans la revue Urology

## **Prediction of competing mortality for decision making between surgery or observation in elderly patients with T1 kidney cancer**

Larcher A\*, Trudeau V\*, Dell'Oglio P, Tian Zhe, Boehm K, Fossati N, Capitanio U, Briganti A, Montorsi F, Karakiewicz PI

Urology. 2016 Nov 21. pii: S0090-4295(16)30847-0. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.069.

[Epub ahead of print]

\*Contribution égale

# Prediction of Competing Mortality for Decision Making Between Surgery or Observation in Elderly Patients with T1 Kidney Cancer

## *SURGERY OR OBSERVATION FOR T1 KIDNEY CANCER*

Alessandro Larcher\*<sup>1,2</sup>, Vincent Trudeau\*<sup>1,3</sup>, Paolo Dell'Oglio<sup>1,2</sup>, Zhe Tian<sup>1,4</sup>  
Katharina Boehm<sup>1,5</sup>, Nicola Fossati<sup>2,6</sup>, Umberto Capitanio<sup>2</sup>, Alberto Briganti<sup>2</sup>,  
Francesco Montorsi<sup>2</sup>, Pierre Karakiewicz<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>2</sup>Division of Oncology, Unit of Urology, URI, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

<sup>3</sup>Department of Urology, University of Montreal Health Center, Montreal, Canada

<sup>4</sup>Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada

<sup>5</sup>Martini-Clinic, Prostate Cancer Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>6</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY

\*Equal contribution

### **Corresponding Author:**

Alessandro Larcher, MD

Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit

264 Blvd. Rene-Levesque E. Room 228, Montreal QC H2X 1P1

Tel: 1-514-890-8000 ext: 35335

Fax: 1-514-227-5103

<b>Word count (text):</b>	2593	<b>Text pages:</b>	17	<b>Tables:</b>	2
<b>Word count (abstract):</b>	248	<b>References:</b>	30	<b>Figures:</b>	2

**Keywords:** Kidney cancer; radical nephrectomy; partial nephrectomy; observation; elderly patients; competing mortality.

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflicts of interest in preparing this article.

## **Abstract**

**Objectives:** To predict of the risk of cancer-specific [CSM] or other-cause mortality [OCM] for T1 kidney cancer patients aiming at identifying those who would benefit from surgery over observation.

**Patients and methods:** 11,192 T1 kidney cancer patients treated with surgery or observation in the SEER-Medicare database were assessed. A competing risk regression [CRR] model was fitted to predict CSM and OCM after surgery or observation. Covariates consisted of age, gender, race, Charlson comorbidity index [CCI], history of acute kidney injury [AKI] or chronic kidney disease [CKD], tumour size and year of diagnosis.

**Results:** At a median follow-up of 64 months, the 5-year rates of CSM and OCM were 6.7% and 24%, respectively. At CRR predicting CSM, surgery (HR 0.46;  $p < 0.0001$ ), and year of diagnosis (HR 0.96;  $p < 0.0001$ ) were associated with lower CSM risk. Conversely, age (HR 1.05;  $p < 0.0001$ ), CCI (HR 1.07;  $p < 0.0001$ ) and tumour size (HR 1.03;  $p < 0.0001$ ) were associated with higher CSM risk. At CRR predicting OCM, surgery (HR 0.66;  $p < 0.0001$ ), female gender (HR 0.83;  $p < 0.0001$ ), Other race (HR 0.82;  $p < 0.0001$ ) and year of diagnosis (HR 0.95;  $p < 0.0001$ ) were associated with lower OCM risk. Conversely, age (HR 1.06;  $p < 0.0001$ ), African American race (HR 1.16;  $p < 0.01$ ), CCI (HR 1.17;  $p < 0.0001$ ) and AKI or CKD (HR 1.35;  $p < 0.0001$ ) were associated with higher OCM risk.

**Conclusions:** The benefit of surgery over observation resulted maximal in younger and healthier patients with larger tumours. The proposed model can aid clinical decision-making providing crucial information on CSM and OCM risk after either treatment modality.

## **Introduction**

Partial or radical nephrectomy is the standard of care for patients diagnosed with T1 localized kidney cancer<sup>54,70,192</sup>. However, the relatively low risk of cancer specific mortality [CSM] compared to the relatively high risk of other cause mortality [OCM] in case of elderly patients with comorbidities<sup>81</sup> might question the eligibility for surgery [SUR] of this fragile population<sup>63,191</sup>. Additionally, older and sicker patients face a higher risk of perioperative morbidity after partial<sup>114</sup> or radical nephrectomy<sup>193</sup>. In consequence, initial observation [OBS] represents an alternative management for non-surgical candidates<sup>54,123,192</sup>. However, due to the absence of predictive models aimed at CSM and OCM risk estimation after OBS, the decision in favour of SUR or OBS remains an empirical and subjective process.

For this reason, we relied on the Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]-Medicare dataset to develop a predictive model aimed at assessing the risk of CSM and OCM after either SUR or OBS with the purpose of aiding clinical decision making with objective arguments. Our hypothesis stated that the benefit of surgical treatment is maximal in younger and healthier patients with larger tumours and marginal in older and sicker patients with smaller tumours.



## **Patients and methods**

A SEER-Medicare specific approval was obtained through the United States National Cancer Institute. The current study relied on the 1991-2007 SEER-Medicare linked database with follow-up updated until December 31<sup>st</sup>, 2011<sup>160</sup>.

### *Study population*

Patients with a primary diagnosis of T1, non-metastatic, unilateral, kidney cancer between 1991 and 2007 were retrospectively abstracted. Using a claims-based algorithm<sup>161</sup> for treatment identification (supplemental Table 1), primary treatment was defined in the first six months after diagnosis as SUR in case of any claim suggestive for partial or radical nephrectomy or OBS in case of lack of any claim suggestive for partial or radical nephrectomy or local tumour ablation<sup>114</sup>. To ensure the evaluation of active follow-up cases, kidney cancer diagnoses that appeared only on death certificates were excluded.

### *Covariates*

Covariates consisted of age at diagnosis, gender (classified as male vs. female), race (classified as Caucasian vs. African American vs. Other), Charlson comorbidity index [CCI]<sup>24</sup>, renal medical history (classified as history of acute kidney injury [AKI] or chronic kidney disease [CKD])<sup>194</sup>, tumour size, histology (classified as clear cell, papillary, chromophobe, renal cell carcinoma of unspecified subtype and others)<sup>180</sup> and year of diagnosis.

### *Outcomes*

The outcomes of the study were CSM defined as death due to kidney cancer (specific cause of death = kidney cancer - CODPUB = 59) and OCM defined as death to other causes (any other value different from alive and kidney cancer - CODPUB  $\neq$  0 and 59)<sup>195</sup>.

### *Statistical analyses*

Statistical analyses and reporting and interpretation of the results were conducted according to established guidelines<sup>181</sup> and consisted of three steps.

First, medians and interquartile ranges or frequencies and proportions were reported for continuous or categorical variables, respectively. Mann-Whitney and Chi-square tests were used to compare the statistical significance of differences in the distribution of continuous or categorical variables, respectively. Smoothed Poisson's cumulative curves were used to depict the 5-years CSM and OCM rates.

Second, multivariable competing regression analysis<sup>184</sup> was used to develop a predicting model assessing the risk of CSM and OCM. Predictors consisted treatment (OBS vs. SUR), age, gender (male vs. female), race (Caucasian vs. African American vs. Other), CCI, renal medical history (no history of AKI or CKD vs. history of AKI or CKD), tumour size, and year of diagnosis. Given the hypothesis that the effect of age on mortality is non-linear and lower for extremely high values, age was modelled as a logarithmic factor. Given the hypothesis that the effect of tumour size on OCM and the effect of CCI on OCM are non-linear without any a-priori statement, both predictors were modelled using restricted cubic spline. The effect of each predictor variable on the risk of CSM and OCM was presented in a table modelling each continuous variable as linear predictor in order to provide a more meaningful interpretation of each Hazard ratio [HR]. Moreover, graphical representation of the effect of each predictor variable on the risk of CSM and OCM was plotted in the form of a nomogram and a competing regression-based risk calculator was created to simplify individual risk estimation.

Finally, Heagerty's method<sup>196</sup> was used to compute model's area under the curve [AUC]. The actual probability of CSM and OCM was plotted according to the predicted probability in the form of a calibration plot.

All statistical tests were performed using the RStudio graphical interface v.0.98 for R software environment v.3.0.2<sup>164</sup>. All tests were two-sided with a significance level set at  $p < 0.05$ .

## Results

### *Baseline characteristics*

Overall, 11,192 patients were included in the study (Table 1). Most patients were treated with SUR (81%; n=9,070) while fewer patients (19%; n=2,122) received OBS. Patients treated with SUR were younger (median age 74 vs. 77 years;  $p<0.0001$ ), more frequently female (46 vs. 40%;  $p<0.0001$ ); more frequently Caucasian (85 vs. 80%;  $p<0.0001$ ), had higher CCI (median CCI 2.1 vs. 1.4;  $p<0.0001$ ), were more frequently free from previous history of acute kidney injury or chronic kidney disease (6 vs. 7%;  $p<0.03$ ), were diagnosed with larger tumours (median size 36 vs. 35 mm;  $p<0.01$ ), and were more frequently diagnosed with specific renal cell carcinoma subtype (54 vs. 23%;  $p<0.0001$ ).

Within surgical candidates, most patients were treated radical nephrectomy (80%; n=7222) while fewer patients were treated with partial nephrectomy (20%; n=1848). Radical nephrectomy surgical approach was more frequently open (58%; n=5300) rather than laparoscopic or robotic (21%; n=1922). Analogously, partial nephrectomy surgical approach was more frequently open (17%; n=1507) rather than laparoscopic or robotic (4%; n=341).

### *Mortality*

Median follow-up among survivors was 64 months. Overall, 4,708 deaths were recorded during the study period; of those 879 were due to kidney cancer and 3,829 were due to other causes. At 5 years, the Poisson's smoothed risk of CSM and OCM were 6.7% and 24%, respectively (Figure 1).

### *Prediction of cancer specific mortality*

At competing risk regression analysis predicting CSM (Table 2), SUR (HR 0.46; 95% Confidence interval (CI) 0.4-0.53;  $p<0.0001$ ), and year of diagnosis (HR 0.96; CI 0.95-0.98;  $p<0.0001$ ) were associated with lower risk of CSM. Conversely, age (HR 1.05; CI 1.04-1.06;  $p<0.0001$ ), CCI (HR 1.07; CI 1.03-1.1;  $p<0.0001$ ) and tumour size (HR 1.03; CI 1.03-1.03;  $p<0.0001$ ) were associated with higher risk of CSM.

### *Prediction of other cause mortality*

At competing risk regression analysis predicting OCM (Table 2), SUR (HR 0.66; CI 0.61-0.72;  $p<0.0001$ ), female gender (HR 0.83; CI 0.78-0.89;  $p<0.0001$ ), Other race (HR 0.82; CI 0.71-0.95;  $p<0.0001$ ) and year of diagnosis (HR 0.95; CI 0.94-0.96;  $p<0.0001$ ) were associated with lower risk of OCM. Conversely, age (HR 1.06; CI 1.05-1.07;  $p<0.0001$ ), African American race (HR 1.16; CI 1.04-1.29;  $p<0.01$ ), CCI (HR 1.17; CI 1.15-1.18;  $p<0.0001$ ) and history of AKI or CKD (HR 1.35; CI 1.16-1.56;  $p<0.0001$ ) were associated with higher risk of OCM.

### *Individual prediction of competing mortality*

Graphical representation of the effect of each predictor variable on the risk of CSM and OCM was plotted in the form of a nomogram (Figure 2) and a competing regression-based risk calculator was constructed (supplemental File 1). The benefit of the choice for SUR over OBS with respect to CSM and OCM was not equal in all patients and was importantly influenced by patient and cancer characteristics.

For example, the 5-years risk of CSM of a 75 years old African American woman with CCI=0, without history of AKI or CKD diagnosed with a 65mm tumour was 16% in case of OBS and 8% in case of SUR. The 5-years risk of OCM for the same patient was 13% in case of OBS and 9% in case of SUR. Conversely, the 5-years risk of CSM of a 85 years old Caucasian man with CCI=5, with an history of AKI or CKD diagnosed with a 15mm tumour was 7% in case of OBS and 4% in case of SUR. The 5-years risk of OCM for the same patient was >60% in case of OBS and 50% in case of SUR.

Using Heagerty's method, AUC of the model resulted 74% for CSM and 73% for OCM. The calibration of the model was deemed excellent (supplemental Figure 1).

## Discussion

Objective elements for the choice between SUR and OBS in elderly patients diagnosed with T1 kidney cancer are lacking. For specific patients, the CSM risk reduction after SUR might be outstanding relative to the low competing risk of OCM; in consequence the choice for OBS under-treats a potentially life-threatening kidney cancer. Conversely, for others patients, the CSM risk reduction after SUR might be marginal relative to the high competing risk of OCM; in consequence the choice for SUR over-treats a potentially indolent kidney cancer.

Under this premise, our hypothesis stated that the benefit of surgical treatment is maximal in younger and healthier patients with larger tumours and marginal in older and sicker patients with smaller tumours. To test this hypothesis, we relied on the SEER-Medicare database (1991-2011), which represents the largest North American repository of oncological data.

Our results confirmed our hypothesis and showed several important findings. First, the 5-year CSM and OCM mortality rates resulted 6.7% and 24%, respectively (Figure 1). These figures corroborate previous investigations showing that OCM is the leading cause of death in elderly patients with T1 kidney cancer<sup>81,186</sup> and underline the utmost importance of an accurate assessment of CSM-risk and the competing OCM-risk in clinical-decision making. Second, the proposed predictive model showed that the benefit of the choice for SUR over OBS with respect to mortality risk was not equal in all patients and was importantly influenced by host and cancer characteristics. Third, it is noteworthy that the overall accuracy of the model was 74% for CSM and 73% for OCM. The calibration of the model was deemed excellent, with predicted risks virtually corresponding to observed rates.

These findings are not negligible with respect to management of elderly T1 kidney-cancer patients. For example, the 5-year risk of CSM of a 75 years old African American woman with CCI=0, without history of AKI or CKD diagnosed with a 65mm tumour was 16% in case of OBS and 8% in case of SUR. When is weighted against the relatively low risk of OCM (9 - 13%), the important CSM risk reduction provides strong arguments for selecting SUR over OBS, since SUR shifts the leading cause of death from CSM to OCM of such a fit candidate.

Conversely, the 5-year risk of CSM of an 85 years old Caucasian man with CCI=5, with an history of AKI or CKD diagnosed with a 15mm tumour was 7% in case of OBS and 4% in case of SUR. When is weighted against the extremely high risk of OCM (50 - >60%), such marginal CSM risk reduction provides weaker, if any, arguments for selecting SUR over OBS, since SUR does not substantially affect the poor prognosis of such an unfit candidate.

Previously, Kutikov et al. developed for the first time a competing risk regression model predicting CSM, OCM and risk of death due to other malignancy after surgical treatment for localized kidney cancer using the SEER database<sup>191</sup>. The proposed predictive model demonstrated an excellent performance when externally validated<sup>197</sup>, and was furthermore improved with the inclusion of patient's comorbidities derived from Medicare claims<sup>198</sup>. However, all the cases included in the study received surgical treatment, and the effect of treatment was not factored within the model. In consequence, the risk of CSM and OCM if OBS is preferred over SUR remains undetermined, hence limiting the clinical applicability of this estimation. Moreover, despite renal medical history affect election for active treatment<sup>54</sup> the latter was not included in the panel of patient comorbidities taken into consideration.

Conversely, the model proposed in the current study includes patient who received OBS as initial management, and in consequence, provides for the first time an estimation of CSM and OCM risk if active treatment is not pursued. Additionally, information regarding history of acute kidney injury or chronic kidney disease was included in the model, given the impact of such predictors on the risk of OCM. Finally, while the study by Kutikov et al. included patients with localized kidney cancer, the current study focus on T1 kidney cancer only, since in those individuals the decision between SUR and OBS might be most challenging. In consequence, based on the above-mentioned critical differences, the current study cannot be validly compared to the aforementioned report.

Furthermore, Sun and Becker et al. compared the outcomes of patients treated with surgical or non-surgical management relying on a previous version of the SEER-Medicare dataset<sup>186</sup>. The study revealed a protective effect on the risk of CSM after SUR with respect to nonsurgical management (HR 0.41 after partial nephrectomy; HR 0.47 after radical nephrectomy) in the overall population. Interestingly, in a sub-analysis of patients aged 75 years old and older, such protective effect vanished.

The results of the current study corroborate such finding, showing a similar effect of age on the protective effect related to SUR. Remarkably, the current study demonstrates that patient age is not the only determinant of a potential benefit of SUR, and that the evaluation of age alone might not be sufficient for proper decision-making, since other host (CCI, renal medical history) and disease (tumour size) characteristics, that were not evaluated by Sun and Becker et al. emerged as crucial determinants of treatment-related benefit.

Despite its novelty and uniqueness, the current study is not devoid of limitations. First, a significant limitation is related to the retrospective design of

our study. We attempted to adjust for the baseline differences that distinguish SUR and OBS patients using a competing risk regression methodology. However, an ideal comparison between SUR and OBS requires a controlled design. Unfortunately, no randomized comparison has ever been completed. It is also important to remember that the clinical context of the choice between SUR or OBS is even more multifaceted, since ablative techniques represent an additional treatment option which is extremely attractive in elderly patients<sup>54,192</sup>, due to limited morbidity<sup>98,114,199</sup> and encouraging oncologic outcomes<sup>100,110,200</sup>. Second, given the administrative nature of the SEER-Medicare dataset detailed imaging information regarding anatomic complexity<sup>31-33</sup> of the tumour was not available and the inclusion of such predictor into our model was not possible.

Moreover, the current cohort includes patients over 65 years of age only and such age distribution may be interpreted as a limitation, because the presence of relevant comorbidities might significantly affect life expectancy in case of younger patients also<sup>81</sup>. However, the current age category (>65 years) represents the main target population, where competing OCM exert his maximal toll with respect to CSM. Additionally, it also makes our results applicable to the elderly, who are the main candidates for OBS, because of their high surgical risk and their limited life expectancy<sup>54,192</sup>. Finally, external validation of the proposed model represent is required to confirm clinical applicability.

In consequence, despite these limitations, the current model is the best available benchmark for competing-mortality risk assessment after SUR or OBS for patients with T1 kidney cancer, and represents the first attempt to provide an objective basis for clinical decision-making when the choice between SUR and OBS needs to be addressed.



## **Conclusion**

When the risk of CSM and the competing risk of OCM are evaluated, the benefit of SUR over OBS appears highly dependent on several host and cancer characteristics and specifically, is maximal in younger and healthier patients with larger tumours and marginal in older and sicker patients with smaller tumours. The proposed model can aid clinical decision-making providing crucial and objective information with respect to CSM and OCM risk that can be used to elect elderly patients with T1 kidney cancer for SUR or OBS.

## **Figure legends**

**Figure 1.** Smoothed cumulative incidence plot depicting cancer-specific mortality (red) and other-cause mortality (blue) in 11,192 patients treated with surgery or observation for T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2011.

**Figure 2.** Nomogram predicting 5-year cancer-specific mortality and other-cause mortality in 11,192 patients treated with surgery or observation for T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2011. Total point values are independently calculated for each cause of death and then applied to the corresponding probability scale at the bottom of the figure. To obtain nomogram-derived probability of CSM and OCM: (1) Locate patient values at each axis; (2) draw a vertical line to the Point axis to determine how many points are attributed for each variable value; (3) total the points for all variables; (4) locate the sum on the Total Point line to assess the individual probability of CSM and OCM.

**Supplemental Figure 1.** Calibration plot depicting the relationship between predicted and observed 5-year cancer-specific mortality and other cause mortality (blue) in 11,192 patients treated with surgery or observation for T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2011.

**Table 1.** Descriptive characteristics of 11,192 patients diagnosed with T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2007.

<b>Variable</b>	<b>Surgery (n=9,070)</b>	<b>Observation (n=2,122)</b>	<b>P value</b>
<b>Age, years</b>			<0.0001
Median	74	77	
IQR	70-78	71-83	
<b>Gender</b>			<0.0001
Male	4853 (54)	1275 (60)	
Female	4217 (46)	847 (40)	
<b>Race</b>			<0.0001
Caucasian	7709 (85)	1695 (80)	
African American	792 (9)	284 (13)	
Other	569 (6)	143 (7)	
<b>CCI</b>			<0.0001
Median	2.1	1.4	
IQR	0-3.5	0-3.5	
<b>Renal medical history</b>			0.03
No AKI or CKD	8543 (94)	1972 (93)	
History of AKI of CKD	527 (6)	150 (7)	
<b>Tumor size, mm</b>			0.01
Median	36	35	
IQR	27-50	25-50	
<b>Histology</b>			<0.0001
Clear cell	3700 (41)	351 (17)	
Papillary	799 (9)	87 (4)	
Chromophobe	384 (4)	36 (2)	
RCC (subtype unspecified)	3681 (41)	1450 (68)	
Others	506 (6)	198 (9)	
<b>Year of diagnosis</b>			<0.0001
1991 - 2000	2593 (24)	736 (29)	
2001 - 2003	2592 (24)	484 (19)	
2004 - 2005	2893 (26)	675 (27)	
2006 - 2007	2905 (26)	645 (25)	

Data presented as frequencies and percentages unless otherwise specified.

IQR: Interquartile range.

CCI: Charlson comorbidity index.

AKI: Acute Kidney Injury.

CKD: Chronic Kidney Disease.

**Table 2.** Competing risk regression analysis predicting cancer specific and other cause mortality in 11,192 patients diagnosed with T1 kidney cancer, Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare, 1991–2007.

Predictors	Multivariable analysis predicting CSM		Multivariable analysis predicting OCM	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
<b>Treatment</b>				
Observation	1.00 (Ref.)	-	1.00 (Ref.)	-
Surgery	0.46 (0.4-0.53)	<0.0001	0.66 (0.61-0.72)	<0.0001
<b>Age, years</b>	1.05 (1.04-1.06)	<0.0001	1.06 (1.05-1.07)	<0.0001
<b>Gender</b>				
Male	1.00 (Ref.)	-	1.00 (Ref.)	-
Female	0.95 (0.83-1.09)	0.5	0.83 (0.78-0.89)	<0.0001
<b>Race</b>				
White	1.00 (Ref.)	-	1.00 (Ref.)	-
African American	1.17 (0.94-1.45)	0.2	1.16 (1.04-1.29)	0.01
Other	0.9 (0.67-1.21)	0.5	0.82 (0.71-0.95)	0.01
<b>CCI</b>	1.07 (1.03-1.1)	<0.0001	1.17 (1.15-1.18)	<0.0001
<b>Renal medical history</b>				
No AKI or CKD	1.00 (Ref.)	-	1.00 (Ref.)	-
History of AKI of CKD	0.86 (0.63-1.19)	0.4	1.35 (1.16-1.56)	0.0001
<b>Tumour size, mm</b>	1.03 (1.03-1.03)	<0.0001	1 (1-1)	0.5
<b>Year of diagnosis</b>	0.96 (0.95-0.98)	<0.0001	0.95 (0.94-0.96)	<0.0001

HR: Hazard ratio.

CI: Confidence interval.

CCI: Charlson comorbidity index.

AKI: Acute Kidney Injury.

CKD: Chronic Kidney Disease.

**Supplemental Table 1.** International Classification of Diseases, 9th Revision, and Current Procedural Terminology codes for treatment definitions

<b>Treatment</b>	<b>Procedure Codes (ICD 9)</b>	<b>Procedures Codes (CPT)</b>
<b>RADICAL NEPHRECTOMY</b>	5551	50220,50230,50545,50546
<b>PARTIAL NEPHRECTOMY</b>	554	50240,50280,50290,50543
<b>LOCAL TUMOR ABLATION</b>	5532,5533,5534,5535	50541,50542,50250,50592,50593

Figure 1

### 5-year cumulative mortality

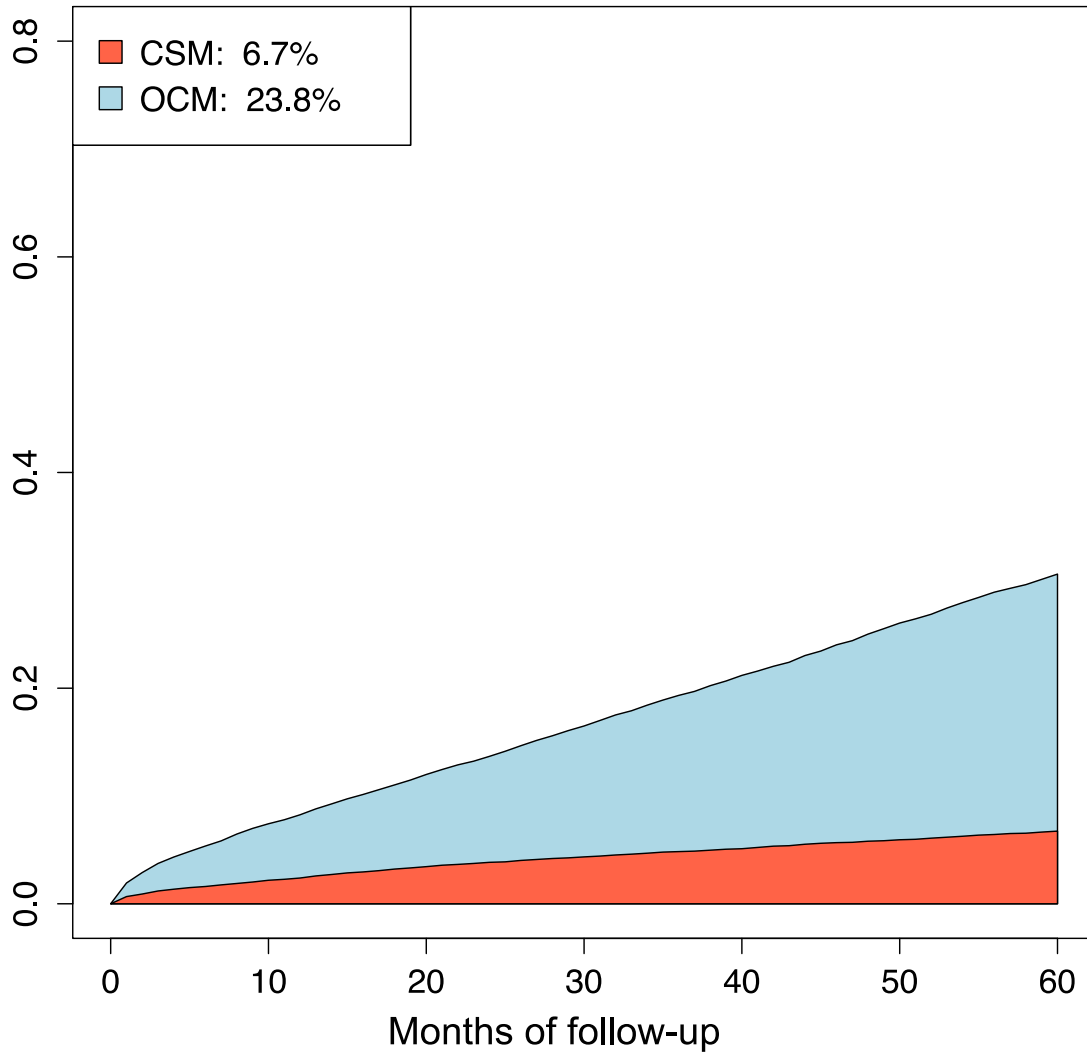
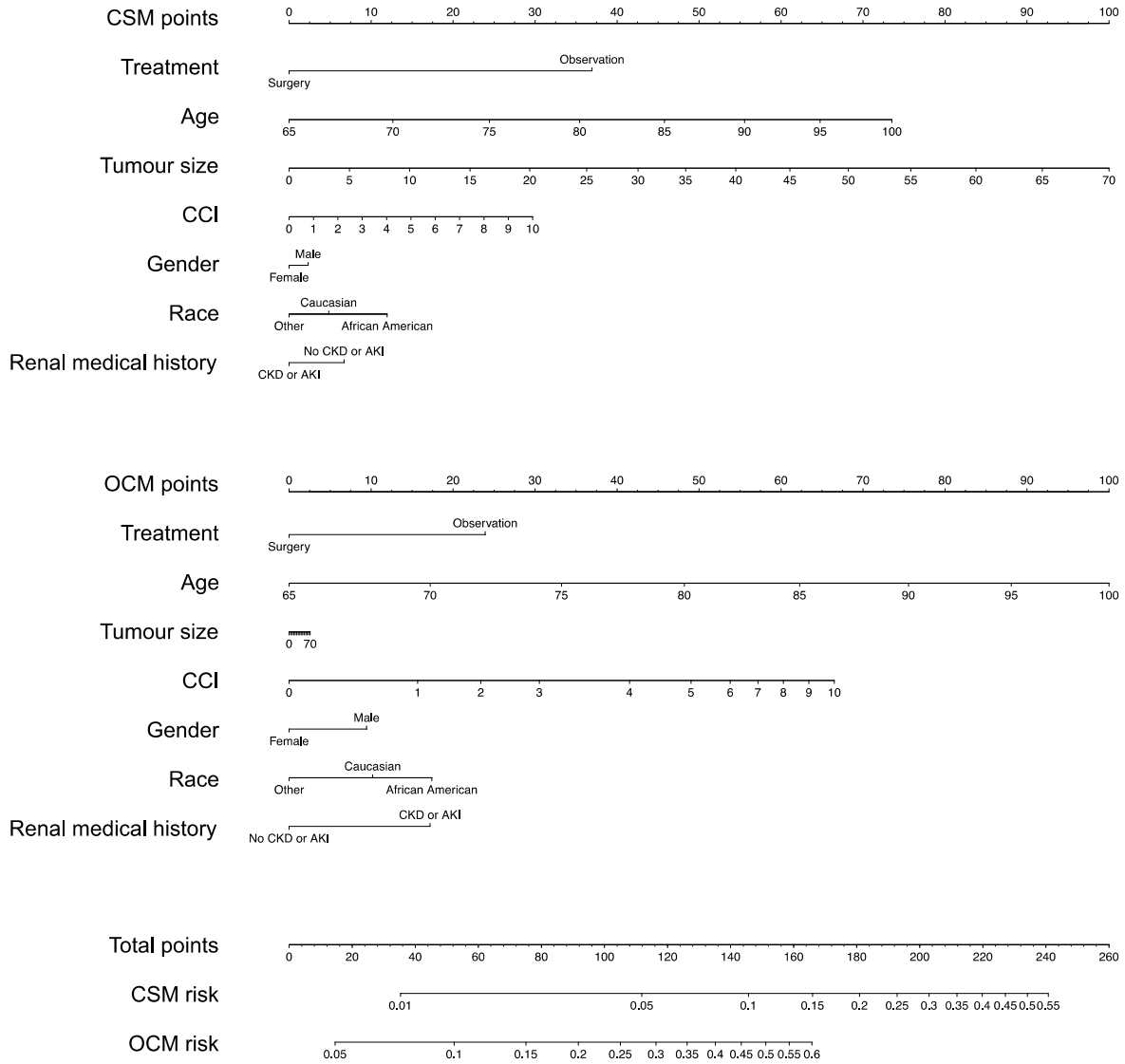
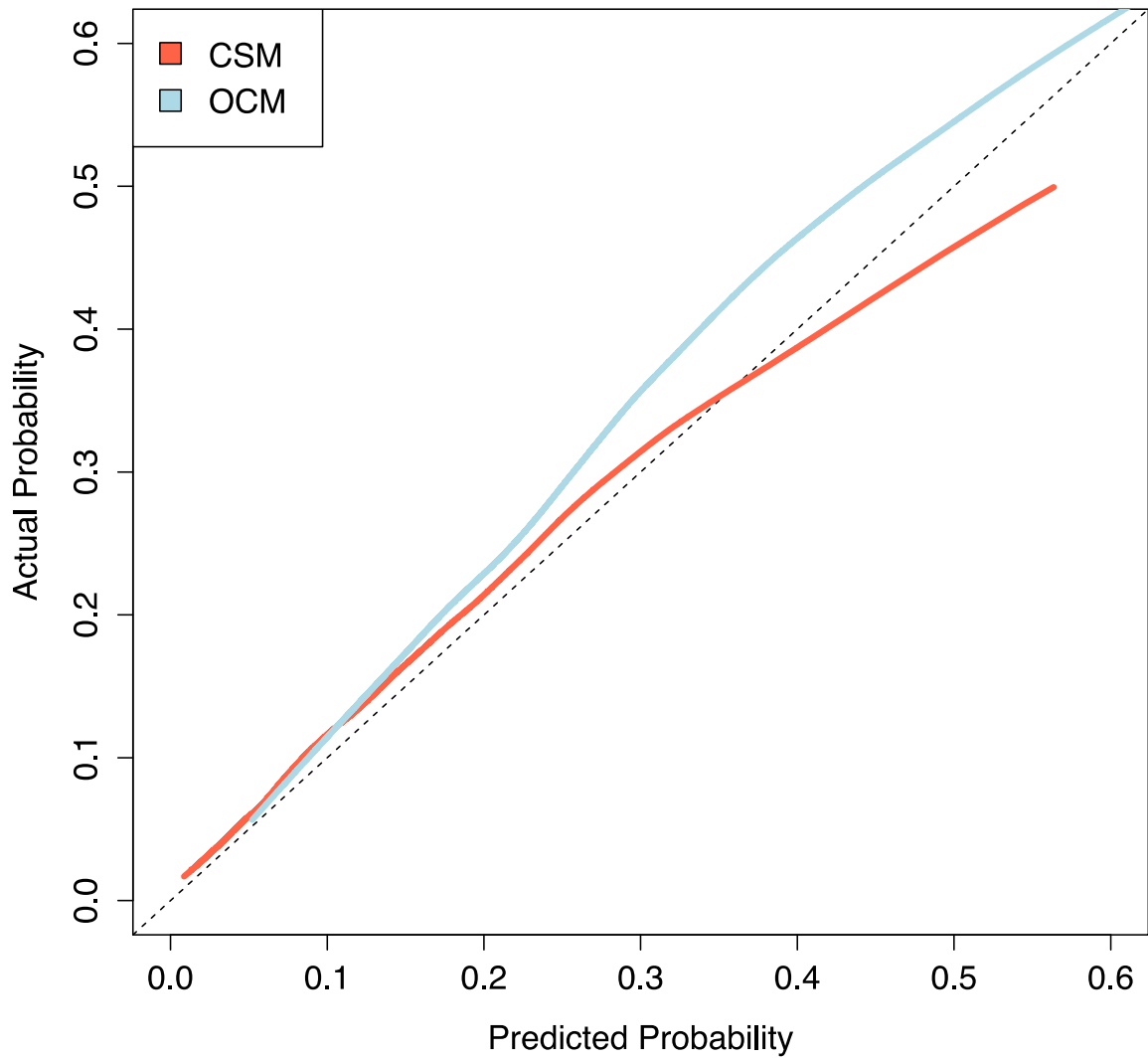


Figure 2



Supplemental Figure 1





SUPPLEMENTAL FILE 1 – RISK CALCULATOR

5-year competing mortality	
Variable	Value
Treatment	
Age	
Tumour Size	
CCI	
Gender	
Race	
Renal Medical History	

<b>CSM risk</b>
<b>OCM risk</b>

## CHAPITRE 7: SYNTHÈSE ET CONCLUSION

La présente thèse a évalué plusieurs aspects du traitement non chirurgical du cancer du rein localisé. Spécifiquement, l'ablation de tumeur et l'observation furent étudiées dans divers contextes et dans 6 études distinctes.

Dans la première étude, une grande base de données américaine d'hospitalisation (NIS) a été utilisée afin de sélectionner toutes les hospitalisations pour ablation de tumeur. Lors de ces hospitalisations, différentes catégories de complications furent étudiées et compilées. Les principales complications étaient les transfusions, les complications hémorragiques et les complications digestives. Environ un patient sur six a subi au moins une complication (15.3%). Dans les analyses multivariées, un âge avancé, un grand nombre de comorbidités et être traité dans un centre à petit volume étaient les caractéristiques associées à un plus grand risque de complications.

Une limitation importante de cette étude est qu'elle étudie les complications chez les patients qui ont été hospitalisés pour l'ablation de tumeur, ce qui n'est pas toujours le cas (procédure qui peut être faite en chirurgie d'un jour). Ainsi, la généralisabilité de cette étude est limitée. De plus, les complications qui pourraient survenir après l'hospitalisation ne sont pas enregistrées. Finalement, les données oncologiques ne sont pas disponibles dans

cette base de données. Les deux premières limitations sont adressées dans la deuxième étude de cette thèse et la dernière, dans la quatrième.

Cette première étude est importante pour le consentement pré-intervention des patients, car elle donne un portrait global des complications intra-hospitalières et nous informe sur les patients plus à risque d'en subir (patients âgés et malades). Finalement, comme déjà mentionné, les ablations de tumeur dans les hôpitaux à petit volume annuel (<10) étaient associées à un plus grand risque de complications. Ainsi, ce genre de résultats encouragent la régionalisation de ces procédures vers les centres à haut volume.

Dans la deuxième étude, les complications après ablation de tumeur percutanée et laparoscopique ont été comparées à l'aide d'un registre de cancer américain (SEER-Medicare). L'avantage de cette base de données est que la capture des complications à plus long terme est possible. Les complications à 30 jours et la mortalité péri-intervention à 90 jours ont été étudiées. Le taux de complications à 30 jours après ablation de tumeur percutanée et laparoscopique étaient de 21 et 25%, respectivement ( $p=0.3$ ). Aucune différence dans la mortalité péri-intervention fut notée. Dans les analyses multivariées, il n'y avait pas de différence dans le risque de complications entre les deux approches et aucun facteur prédicteur de complications ne fut identifié. Cependant, les

patients plus vieux et plus malades étaient associés à une moins grande utilisation de l'ablation de tumeur laparoscopique.

Dans ce genre d'analyses, les analyses multivariées sont très importantes puisqu'un biais de sélection pourrait facilement s'introduire. Par exemple, il semble facile d'imaginer que les patients ayant reçu l'ablation de tumeur laparoscopique soient plus jeunes et moins malades, ce qui prédispose à un moins grand risque de complications. De façon surprenante, dans notre analyse multivariée, aucun prédicteur indépendant des complications ne fut identifié, faisant contraste à notre première étude, où l'âge, les comorbidités et le petit volume d'intervention étaient associés à un plus grand risque de complications. Cette différence entre les deux études pourraient en fait venir du fait de la plus grande homogénéité de la population de la deuxième étude. En effet, la population à l'étude venant du SEER-Medicare sont des patients plus âgés (>66 ans) et plus malades que la population générale.

Aussi, il faut remarquer la différence entre les taux de complications entre les deux études (15.3% dans la première étude et 21-25% dans la deuxième étude). Cette différence provient probablement de la différence entre les deux populations étudiées et, aussi, du fait que la deuxième étude enregistre les complications jusqu'à 30 jours après l'intervention au lieu de l'hospitalisation seulement.

Les principales limitations de cette étude est que, malgré l'inclusion de différentes caractéristiques des tumeurs, la localisation (ou score de complexité) de celles-ci n'était pas disponible. En effet, certains auteurs ont suggéré que le type d'approche de l'ablation de tumeur soit influencé par la position de la masse, comme discuté dans les premiers chapitres de cette thèse<sup>102</sup>. Aussi, le succès immédiat de la procédure (qui n'était pas disponible) aurait pu aider à contrebalancer le risque de complications.

Cette étude est très intéressante et aide les cliniciens à positionner davantage l'ablation de tumeur laparoscopique dans leur algorithme de traitement en décrivant davantage les complications. Cependant, une question persiste: si un patient doit avoir une chirurgie (pour l'ablation de tumeur laparoscopique), pourquoi n'aurait-il pas accès à une néphrectomie partielle? Quoique ce sujet fut déjà discuté dans la présente thèse (Chapitre 2), il est important de rappeler que même si l'approche est similaire, la néphrectomie partielle reste associée à un plus haut taux de complications (Chapitre 2). Ainsi, le choix doit se faire à la lumière de ces résultats, mais aussi avec l'expérience du chirurgien, du radiologiste d'intervention et du centre dans lequel un patient est traité.

Finalement, le fait que les patients plus âgés et plus malades aient eu moins accès à l'ablation de tumeur laparoscopique fait du sens, puisque ce traitement est plus invasif.

Dans la troisième étude, un sondage fut envoyé à tous les urologues de l'association d'urologie du Canada. Les urologues devaient décrire leur profil de pratique sur l'ablation de tumeur. Un taux de réponse de 19.5% fut obtenu. Parmi les urologues ayant répondu au sondage, 56.3% d'entre eux avait accès à l'ablation de tumeur dans leur institution. Ceux qui avaient accès à l'ablation de tumeur travaillent plus souvent dans des centres académiques (69% vs 16%,  $p < 0.001$ ). Les principales raisons pour l'absence d'accès à l'ablation de tumeur étaient le manque d'expertise pour faire la procédure ou le manque de personnel spécialisé (radiologistes d'intervention, etc). Les approches percutanées étaient les plus fréquemment utilisées et les urologues étaient très rarement impliqués dans les procédures.

Un des faits marquants de cette étude est le manque d'accès à l'ablation de tumeur. En effet, 43.7% des urologues répondants n'avaient pas accès à l'ablation de tumeur à leur institution, et seulement 11% d'entre eux y avaient accès via un système de référence établi vers une autre institution. Il s'agit d'une barrière importante pour cette option thérapeutique et doit faire l'objet d'efforts concrets pour y remédier (systèmes de référence, gains d'expertise). Les

urologues sont aussi très peu impliqués dans ces procédures (beaucoup moins qu'aux Etats-Unis). Cela peut découler du fait que les procédures soient majoritairement percutanées. Cependant, les urologues canadiens utilisent beaucoup moins la laparoscopie dans ce contexte que leurs confrères américains.

La principale limitation de l'étude est le taux de réponse (19.5%). Cependant, ce taux de réponse est similaire aux autres sondages du même genre. De plus, les urologues ayant répondu au sondage pourraient être davantage ceux qui ont accès à l'ablation de tumeur, introduisant ainsi un biais. Ainsi, le manque d'accès à l'ablation de tumeur pourrait être sous-estimé dans la présente étude.

Dans la quatrième étude, à l'aide d'une base de données populationnelle, nous avons comparé l'accès à l'ablation de tumeur et à l'observation. De manière intéressante, outre l'âge avancé et une période moins récente, plusieurs caractéristiques subjectives furent associées à une moins grande utilisation de l'ablation de tumeur: être afro-américain, de sexe masculin, de statut socio-économique bas et/ou ne pas être marié. Ces associations ne furent pas détectées lorsqu'une sous-analyse fut faite chez les patients plus âgés et plus malades. En effet, chez ceux-ci, seuls l'âge, les comorbidités et une période moins récente furent associés avec une moins grande utilisation de l'ablation de tumeur.

Il est clair que ces problèmes sont possiblement plus importants aux États-Unis (d'où provient cette base de données) qu'au Canada vu les différences

évidentes dans les systèmes de santé. Cependant, ces données nord-américaines restent très inquiétantes. En effet, ces critères sociodémographiques ne devraient jamais être utilisés comme critères pour un traitement, sauf exception. De plus, puisque chez les plus âgés et malades, ces facteurs ne sont plus aussi importants, il est donc clair que les plus grandes différences sont surtout chez les jeunes. Ces patients plus jeunes et moins malades sont probablement ceux chez qui le traitement pourrait être le plus bénéfique. Afin de tenter de minimiser ces différences, les lignes directrices devraient se baser sur des caractéristiques plus objectives. Aussi, un effort devrait être fait pour doter davantage les cliniciens d'outils pour les appuyer dans leur démarche clinique. Un exemple d'outil qui pourrait être utilisé est celui construit dans la sixième étude de cette thèse. Les principales limitations de cette quatrième étude résident dans le fait que les raisons d'opter pour un traitement ou un autre n'étaient pas connues. Aussi, puisque nous avons utilisé la base de données SEER-Medicare, seuls les patients de plus de 66 ans assurés par Medicare sont inclus. Ainsi, il faut faire attention à la généralisabilité des résultats. Cependant, ces patients font partie des patients les plus souvent sélectionnés pour les traitements non chirurgicaux.

Dans la cinquième étude, la même population fut étudiée afin d'évaluer les issues oncologiques suivant l'ablation de tumeur et l'observation. Puisque des biais de sélection étaient probablement actifs, un appariement 1:1 avec des scores



de propensité fut utilisé afin de diminuer au maximum les différences entre les groupes. Par la suite, des estimés de survie spécifique à 5 ans furent calculés à l'aide d'une méthode dérivée d'une régression de type Poisson et, finalement, une analyse multivariée de type «competing-risks» fut réalisée. À 5 ans, le risque de mortalité due au cancer était de 9.1% et 3.5% suivant l'observation et l'ablation de tumeur, respectivement. Dans l'analyse multivariée, l'ablation de tumeur était associée à une diminution du risque de mortalité de 53% en comparaison à l'observation.

Il est important de mentionner que malgré le fait que plusieurs méthodes statistiques ont été utilisées afin de diminuer les biais entre les deux groupes, ces biais ont possiblement toujours un effet sur les résultats finaux. Cependant, devant l'absence de données prospectives randomisées et dans le contexte où la majorité des données sur l'ablation de tumeur proviennent d'institutions spécialisées, des données populationnelles comme celles-ci révèlent l'efficacité de cette méthode à travers la population générale. En effet, ces résultats supportent l'efficacité de l'ablation de tumeur et renforce le fait que cette option thérapeutique devrait être utilisée lorsqu'un patient y est admissible.

La sixième et dernière étude de cette présente thèse utilise la base de données SEER-Medicare afin de prédire la mortalité due au cancer ou à d'autres causes selon si le patient est opéré ou mis sous observation pour un cancer du

rein localisé T1. Les caractéristiques du modèle multivarié de type «competing-risks» sont ensuite illustrées dans un nomogramme et placées dans un outil pratique (dans lequel un clinicien peut entrer les données du patient et de la tumeur). En effet, après avoir entré ces informations, on peut obtenir une estimation de mortalité spécifique au cancer et due à d'autres causes pour un patient, selon si celui-ci opte pour l'observation ou la chirurgie.

Ce genre d'outil peut avoir une importance cruciale en clinique. Comme mentionnée plus tôt (spécialement dans la quatrième étude), des caractéristiques subjectives peuvent parfois mener à la décision d'opter pour une option thérapeutique au lieu d'une autre. Ainsi, un outil se basant sur des données objectives pourrait grandement aider le clinicien dans sa prise de décision.

La plus grande limitation de cette étude est qu'un certain biais clinique non mesurable (ce qui a mené les cliniciens à traiter ou pas un patient) est sans aucun doute présent. Ainsi, malgré le fait que plusieurs analyses statistiques tentent d'ajuster pour toutes les covariables, on ne peut ajuster de façon complète pour ce qui n'est pas mesurable dans la base de données. Finalement, avant d'utiliser cet outil en clinique, il faut évidemment qu'il soit validé dans la population dans laquelle un clinicien voudrait l'utiliser. Cependant, cette étude représente un effort considérable pour la prise de décision objective entre la chirurgie et l'observation pour le traitement du cancer du rein localisé.

En conclusion, la présente thèse a détaillé plusieurs aspects du traitement non chirurgical du cancer du rein, sous quatre volets: les complications après ablation de tumeur, les profils de pratique du traitement non chirurgical, l'efficacité de l'ablation de tumeur (vs. l'observation) et un outil de décision entre l'observation et la chirurgie.

# ANNEXE

Tableau A1 – Classification pré-opératoire de l’American Society of Anesthesiologists (ASA)<sup>27</sup>

Type de classe	Signification
ASA I	Patient en bonne santé
ASA II	Patient avec maladie systémique légère
ASA III	Patient avec maladie systémique importante qui limite l’activité, mais non incapacitante
ASA IV	Patient avec maladie incapacitante qui met sa vie en danger de façon constante
ASA V	Moribund patient not expected to survive 24 hours with or without an operation
ASA VI	Patient avec décès neurologique, étant opéré pour le prélèvement d’organes
Ajout E	S’il s’agit d’un cas urgent, un E est ajouté après la classe (de I à V)

Tableau AII – Classification des complications chirurgicales de Clavien-Dindo<sup>201</sup>

Grade	Signification
Grade I	Toute déviation du décours post-opératoire ne nécessitant pas de traitement pharmacologique / chirurgical / intervention, etc Certains médicaments sont acceptés (antinauséux, etc)
Grade II	Nécessité de traitements pharmacologiques autre que ceux acceptés dans le Grade I. Transfusion
Grade III	Nécessité de traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique
Grade IIIa	Intervention sans anesthésie générale
Grade IIIb	Intervention sous anesthésie générale
Grade IV	Complications importante menaçant la survie du patient +/- nécessité de soins intensifs ou autres soins importants
Grade IVa	Dysfonction d’un seul organe
Grade IVb	Dysfonction de plusieurs organes
Grade V	Mort du patient
Suffixe	Si le patient a une séquelle de la complication au congé de l’hôpital, on ajoute le suffixe «d» (renforce la nécessité de suivi dans le futur pour mieux évaluer l’impact de la complication).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA. Cancer J. Clin.* Jan-Feb 2015;65(1):5-29.
2. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer: Statistiques canadiennes sur le cancer 2015. Toronto (Ontario) Société canadienne du cancer, 2015. .
3. Chow W-H, Devesa SS, Warren JL, Joseph F Fraumeni J. Rising Incidence of Renal Cell Cancer in the United States. *JAMA.* Jun 05 1999;281(17):1628-1631.
4. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur. Urol.* Mar 2015;67(3):519-530.
5. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* Jul 1 2008;113(1):78-83.
6. Lucca I, Klatter T, Fajkovic H, de Martino M, Shariat SF. Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer. *Nature reviews. Urology.* Oct 2015;12(10):585-592.
7. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature reviews. Urology.* May 2010;7(5):245-257.
8. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. Reply to Wentao Liu, Xiaokun Zhao, Zhaohui Zhong's Letter to the Editor re: Marcus G. Cumberbatch, Matteo Rota, James W.F. Catto, Carlo La Vecchia. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042>. *Eur. Urol.* Sep 9 2015.
9. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet.* 2008;371(9612):569-578.
10. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B. Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men. *N. Engl. J. Med.* 2000;343(18):1305-1311.
11. Sanfilippo KM, McTigue KM, Fidler CJ, et al. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. *Hypertension.* May 2014;63(5):934-941.
12. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nature reviews. Urology.* May 2010;7(5):277-285.

13. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat. Rev. Cancer*. Jan 2015;15(1):55-64.
14. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C, Campbell MF, Walsh PC. *Campbell-Walsh Urology*. Eleventh edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
15. Vira MA, Novakovic KR, Pinto PA, Linehan WM. Genetic basis of kidney cancer: a model for developing molecular-targeted therapies. *BJU Int*. May 2007;99(5 Pt B):1223-1229.
16. Shuch B, Bratslavsky G, Shih J, et al. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int*. Jun 2012;109(11):1600-1606.
17. North SA, Canadian Kidney Cancer F, Basappa N, et al. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. May-Jun 2015;9(5-6):164-170.
18. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med*. Nov 5 2015;373(19):1814-1823.
19. Bousiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N. Engl. J. Med*. Nov 3 2016;375(18):1767-1778.
20. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med*. Nov 5 2015;373(19):1803-1813.
21. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin. Urol. Oncol*. Nov 1996;14(4):216-222.
22. Moreira DM, Gershman B, Lohse CM, et al. Paraneoplastic syndromes are associated with adverse prognosis among patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy. *World J. Urol*. Feb 25 2016.
23. Sacco E, Pinto F, Sasso F, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol. Int*. 2009;83(1):1-11.
24. Klabunde CN, Potosky AL, Legler JM, Warren JL. Development of a comorbidity index using physician claims data. *J. Clin. Epidemiol*. Dec 2000;53(12):1258-1267.
25. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med. Care*. Feb 1998;36(1):8-27.
26. Sharabiani MTA, Aylin P, Bottle A. Systematic Review of Comorbidity Indices for Administrative Data. *Med. Care*. Dec 2012;50(12):1109-1118.
27. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. <https://http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Accessed 2017-02-12.

28. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* Dec 1982;5(6):649-655.
29. Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Evaluation of chemotherapeutic agents. Edited by: MacLeod CM. 1949, New York: Columbia University Press, 191-205.
30. Edge S, Byrd D, Compton C. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag. 2010.
31. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J. Urol.* Sep 2009;182(3):844-853.
32. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur. Urol.* Nov 2009;56(5):786-793.
33. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J. Urol.* May 2010;183(5):1708-1713.
34. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol.* Jul 2016;70(1):93-105.
35. Deng FM, Melamed J. Histologic variants of renal cell carcinoma: does tumor type influence outcome? *Urol. Clin. North Am.* May 2012;39(2):119-132, v.
36. Chevarie-Davis M, Riazalhosseini Y, Arseneault M, et al. The morphologic and immunohistochemical spectrum of papillary renal cell carcinoma: study including 132 cases with pure type 1 and type 2 morphology as well as tumors with overlapping features. *Am. J. Surg. Pathol.* Jul 2014;38(7):887-894.
37. Kyriakopoulos CE, Chittoria N, Choueiri TK, et al. Outcome of Patients With Metastatic Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: Results From the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Clin. Genitourin. Cancer.* Sep 23 2014.
38. Trudeau V, Larcher A, Sun M, et al. Comparison of oncologic outcomes between sarcomatoid and clear cell renal cell carcinoma. *World J. Urol.* Feb 22 2016.
39. Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, et al. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int.* Mar 2015;115(3):405-411.

40. Kim T, Zargar-Shoshtari K, Dhillon J, et al. Using Percentage of Sarcomatoid Differentiation as a Prognostic Factor in Renal Cell Carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer*. Dec 9 2014.
41. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. Mar 2001;25(3):275-284.
42. Nguyen DP, Vilaseca A, Vertosick EA, et al. Histologic subtype impacts cancer-specific survival in patients with sarcomatoid-variant renal cell carcinoma treated surgically. *World J. Urol*. Apr 2016;34(4):539-544.
43. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J. Urol*. Aug 2012;188(2):391-397.
44. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol*. Oct 1982;6(7):655-663.
45. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, Campbell SC. Renal mass biopsy--a renaissance? *J. Urol*. Jan 2008;179(1):20-27.
46. Volpe A, Finelli A, Gill IS, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur. Urol*. Sep 2012;62(3):491-504.
47. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur. Urol*. Apr 18 2015.
48. Patel HD, Johnson MH, Pierorazio PM, et al. Diagnostic Accuracy and Risks of Biopsy in the Diagnosis of a Renal Mass Suspicious for Localized Renal Cell Carcinoma: Systematic Review of the Literature. *J. Urol*. May 2016;195(5):1340-1347.
49. Smaldone MC, Corcoran AT, Uzzo RG. Active surveillance of small renal masses. *Nature reviews. Urology*. May 2013;10(5):266-274.
50. Johnson DC, Vukina J, Smith AB, et al. Preoperatively misclassified, surgically removed benign renal masses: a systematic review of surgical series and United States population level burden estimate. *J. Urol*. Jan 2015;193(1):30-35.
51. Bagrodia A, Darwish OM, Rapoport Y, Margulis V. Risk prediction in the management of small renal masses. *Curr. Opin. Urol*. Sep 2012;22(5):347-352.
52. Osawa T, Hafez KS, Miller DC, et al. Age, Gender and R.E.N.A.L. Nephrometry Score do not Improve the Accuracy of a Risk Stratification Algorithm Based on Biopsy and Mass Size for Assigning Surveillance versus Treatment of Renal Tumors. *J. Urol*. Mar 2016;195(3):574-580.



53. Jewett M.A.S., Rendon R., Lacombe L. et al. Canadian Guidelines for Management of the Small Renal Mass (SRM), April 2015, available at: [https://http://www.cua.org/themes/web/assets/files/smr\\_guideline\\_board\\_approved\\_27\\_04\\_2015.pdf](https://http://www.cua.org/themes/web/assets/files/smr_guideline_board_approved_27_04_2015.pdf).
54. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur. Urol.* May 2015;67(5):913-924.
55. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. 2014:1-50, available at: <http://www.nccn.org>.
56. Novic A.C., Campbell S.C., Beldegrun, A. et al., Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass, 2009, updated in 2010. Available at: <https://http://www.auanet.org/education/guidelines/renal-mass.cfm>.
57. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *J. Urol.* Aug 2013;190(2):407-416.
58. Breau RH, Crispen PL, Jenkins SM, Blute ML, Leibovich BC. Treatment of patients with small renal masses: a survey of the American Urological Association. *J. Urol.* Feb 2011;185(2):407-413.
59. Khan AA, Shergill IS, Quereshi S, Arya M, Vandal MT, Gujral SS. Percutaneous needle biopsy for indeterminate renal masses: a national survey of UK consultant urologists. *BMC Urol.* 2007;7:10.
60. Bandi G, Hedican SP, Nakada SY. Current practice patterns in the use of ablation technology for the management of small renal masses at academic centers in the United States. *Urology.* Jan 2008;71(1):113-117.
61. Patel SR, Abel EJ, Hedican SP, Nakada SY. Ablation of small renal masses: practice patterns at academic institutions in the United States. *J. Endourol.* Feb 2013;27(2):158-161.
62. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur. Urol.* Jul 2011;60(1):39-44.
63. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer.* Feb 15 2012;118(4):997-1006.
64. Herr HW. Surgical management of renal tumors: a historical perspective. *Urol. Clin. North Am.* Nov 2008;35(4):543-549; v.
65. Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J. Urol.* Mar 2005;173(3):705-708.
66. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *J. Urol.* Jan 1999;161(1):33-34; discussion 34-35.
67. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. *Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer.* Rockville (MD)2016.

68. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Urol.* May 6 2016.
69. Kim SP, Murad MH, Thompson RH, et al. Comparative Effectiveness for Survival and Renal Function of Partial and Radical Nephrectomy for Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Urology.* Oct 2012.
70. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for Management of the Clinical T1 Renal Mass. *The Journal of Urology.* Oct 01 2009;182(4):1271-1279.
71. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* Jun 2007;51(6):1606-1615.
72. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol.* May 2011;59(4):543-552.
73. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal Function After Nephron-sparing Surgery Versus Radical Nephrectomy: Results from EORTC Randomized Trial 30904. *Eur. Urol.* Mar 2014;65(2):372-377.
74. Hellenthal NJ, Mansour AM, Hayn MH, Schwaab T. Renal cell carcinoma in octogenarians: nephron sparing surgery should remain the standard of care. *J. Urol.* Feb 2011;185(2):415-420.
75. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur. Urol.* Apr 2015;67(4):683-689.
76. Lane BR, Campbell SC, Demirjian S, Fergany AF. Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease. *J. Urol.* May 2013;189(5):1649-1655.
77. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, Hafez KS, Gore JL, Miller DC. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA.* Apr 18 2012;307(15):1629-1635.
78. Sun M, Trinh QD, Bianchi M, et al. A non-cancer-related survival benefit is associated with partial nephrectomy. *Eur. Urol.* Apr 2012;61(4):725-731.

79. Kowalczyk KJ, Choueiri TK, Hevelone ND, et al. Comparative effectiveness, costs and trends in treatment of small renal masses from 2005 to 2007. *BJU Int.* Aug 2013;112(4):E273-280.
80. Smaldone MC, Egleston B, Uzzo RG, Kutikov A. Does partial nephrectomy result in a durable overall survival benefit in the Medicare population? *J. Urol.* Dec 2012;188(6):2089-2094.
81. Larcher A, Capitanio U, Terrone C, et al. Elective Nephron Sparing Surgery Decreases Other Cause Mortality Relative to Radical Nephrectomy Only in Specific Subgroups of Patients with Renal Cell Carcinoma. *J. Urol.* May 25 2016.
82. Tobert CM, Riedinger CB, Lane BR. Do we know (or just believe) that partial nephrectomy leads to better survival than radical nephrectomy for renal cancer? *World J. Urol.* Jun 2014;32(3):573-579.
83. Shuch B, Hanley J, Lai J, et al. Overall survival advantage with partial nephrectomy: a bias of observational data? *Cancer.* Aug 15 2013;119(16):2981-2989.
84. Network. NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer.1-108.
85. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer.* Mar 2014;14(3):199-208.
86. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Jr., Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology.* Feb 2011;258(2):351-369.
87. Lorber G, Glamore M, Doshi M, Jorda M, Morillo-Burgos G, Leveillee RJ. Long-term oncologic outcomes following radiofrequency ablation with real-time temperature monitoring for T1a renal cell cancer. *Urol Oncol.* Oct 2014;32(7):1017-1023.
88. de Senneville BD, Moonen C, Ries M. MRI-Guided HIFU Methods for the Ablation of Liver and Renal Cancers. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;880:43-63.
89. Morgan MS, Ozayar A, Lucas E, Friedlander JI, Shakir NA, Cadeddu JA. Comparative Effects of Irreversible Electroporation, Radiofrequency Ablation, and Partial Nephrectomy on Renal Function Preservation in a Porcine Solitary Kidney Model. *Urology.* Aug 2016;94:281-287.
90. Hakime A, Hines-Peralta A, Peddi H, et al. Combination of radiofrequency ablation with antiangiogenic therapy for tumor ablation efficacy: study in mice. *Radiology.* Aug 2007;244(2):464-470.
91. Babaian KN, Okhunov Z, Juncal S, et al. Clinical outcomes of patients with nondiagnostic biopsy during cryoablation of small renal masses. *Urology.* Mar 2015;85(3):605-609.
92. Georgiades CS, Rodriguez R. Efficacy and safety of percutaneous cryoablation for stage 1A/B renal cell carcinoma: results of a prospective,

- single-arm, 5-year study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* Dec 2014;37(6):1494-1499.
93. Zargar H, Samarasekera D, Khalifeh A, et al. Laparoscopic vs Percutaneous Cryoablation for the Small Renal Mass: 15-Year Experience at a Single Center. *Urology.* Apr 2015;85(4):850-855.
  94. Kim EH, Tanagho YS, Saad NE, Bhayani SB, Figenshau RS. Comparison of laparoscopic and percutaneous cryoablation for treatment of renal masses. *Urology.* May 2014;83(5):1081-1087.
  95. Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* Mar 2013;63(3):486-492.
  96. Wah TM, Irving HC, Gregory W, Cartledge J, Joyce AD, Selby PJ. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int.* Mar 2014;113(3):416-428.
  97. Lay AH, Faddegon S, Olweny EO, et al. Oncologic Efficacy of Radio Frequency Ablation for Small Renal Masses: Clear Cell vs Papillary Subtype. *J. Urol.* Sep 2015;194(3):653-657.
  98. Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA, et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *Eur. Urol.* Jan 2016;69(1):116-128.
  99. D'Andrea D, Shariat SF, Klatte T. Update on ablative therapies of renal tumors. *Curr. Opin. Urol.* Sep 2016;26(5):410-416.
  100. Larcher A, Fossati N, Mistretta F, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic renal cryoablation as primary treatment for small renal masses. *Urol Oncol.* Jan 2015;33(1):22 e21-29.
  101. Johnson S, Pham KN, See W, Begun FP, Langenstroer P. Laparoscopic cryoablation for clinical stage T1 renal masses: long-term oncologic outcomes at the Medical College of Wisconsin. *Urology.* Sep 2014;84(3):613-618.
  102. Long CJ, Canter DJ, Smaldone MC, et al. Role of tumor location in selecting patients for percutaneous versus surgical cryoablation of renal masses. *The Canadian journal of urology.* Oct 2012;19(5):6417-6422.
  103. White WM, Pickens RB. Editorial comment. *Urology.* Sep 2014;84(3):617-618; discussion 618.
  104. Genson PY, Mourey E, Moulin M, et al. Image-guided percutaneous microwave ablation of small renal tumours: short- and mid-term outcomes. *Quantitative imaging in medicine and surgery.* Oct 2015;5(5):649-655.
  105. Yu J, Liang P, Yu XL, et al. US-guided percutaneous microwave ablation versus open radical nephrectomy for small renal cell carcinoma: intermediate-term results. *Radiology.* Mar 2014;270(3):880-887.

106. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR. Am. J. Roentgenol.* Feb 2013;200(2):461-466.
107. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int.* Aug 2012;110(4):510-516.
108. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, et al. Usefulness of R.E.N.A.L. nephrometry scoring system for predicting outcomes and complications of percutaneous ablation of 751 renal tumors. *J. Urol.* Jan 2013;189(1):30-35.
109. Long JA, Bernhard JC, Bigot P, et al. Partial nephrectomy versus ablative therapy for the treatment of renal tumors in an imperative setting. *World J. Urol.* Aug 6 2016.
110. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur. Urol.* Feb 2015;67(2):252-259.
111. Olweny EO, Park SK, Tan YK, Best SL, Trimmer C, Cadeddu JA. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur. Urol.* Jun 2012;61(6):1156-1161.
112. Larcher A, Meskawi M, Valdivieso R, et al. Comparison of renal function detriments after local tumor ablation or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *World J. Urol.* Jun 6 2015.
113. Larcher A, Sun M, Dell'Oglio P, et al. Mortality, morbidity and healthcare expenditures after local tumour ablation or partial nephrectomy for T1A kidney cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* Sep 17 2016.
114. Larcher A, Fossati N, Tian Z, et al. Prediction of Complications Following Partial Nephrectomy: Implications for Ablative Techniques Candidates. *Eur. Urol.* Jul 20 2015.
115. Kowalczyk KJ, Harbin AC, Choueiri TK, et al. Use of surveillance imaging following treatment of small renal masses. *J. Urol.* Nov 2013;190(5):1680-1685.
116. Nguyen CT, Campbell SC. Salvage of local recurrence after primary thermal ablation for small renal masses. *Expert Rev. Anticancer Ther.* Dec 2008;8(12):1899-1905.
117. Jimenez JA, Zhang Z, Zhao J, et al. Surgical Salvage of Thermal Ablation Failures for Renal Cell Carcinoma. *J. Urol.* Mar 2016;195(3):594-600.
118. Karam JA, Wood CG, Compton ZR, et al. Salvage surgery after energy ablation for renal masses. *BJU Int.* Jan 2015;115(1):74-80.

119. Kowalczyk KJ, Hooper HB, Linehan WM, Pinto PA, Wood BJ, Bratslavsky G. Partial nephrectomy after previous radio frequency ablation: the National Cancer Institute experience. *J. Urol.* Nov 2009;182(5):2158-2163.
120. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* Oct 20 2015;33(30):3379-3385.
121. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* Jan 20 2015;33(3):272-277.
122. Timilshina N, Ouellet V, Alibhai SM, et al. Analysis of active surveillance uptake for low-risk localized prostate cancer in Canada: a Canadian multi-institutional study. *World J. Urol.* Jul 22 2016.
123. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. Five-year Analysis of a Multi-institutional Prospective Clinical Trial of Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses: The DISSRM Registry. *Eur. Urol.* Feb 16 2015.
124. Patel HD, Riffon MF, Joice GA, et al. A Prospective, Comparative Study of Quality of Life among Patients with Small Renal Masses choosing Active Surveillance and Primary Intervention. *J. Urol.* Apr 29 2016.
125. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J. Urol.* May 2010;183(5):1698-1702.
126. Mason RJ, Abdoell M, Trottier G, et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur. Urol.* May 2011;59(5):863-867.
127. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J. Urol.* Aug 2008;180(2):505-508; discussion 508-509.
128. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer.* Jul 1 2009;115(13):2844-2852.
129. Zhang L, Yin W, Yao L, et al. Growth Pattern of Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Patients with Delayed Surgical Intervention: Fast Growth Rate Correlates with High Grade and May Result in Poor Prognosis. *BioMed research international.* 2015;2015:598134.
130. Kawaguchi S, Fernandes KA, Finelli A, Robinette M, Fleshner N, Jewett MA. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. *J. Urol.* Oct 2011;186(4):1218-1222.
131. Welch BT, Brinjikji W, Schmit GD, et al. Evaluation of the Charges, Safety, and Mortality of Percutaneous Renal Thermal Ablation Using the Nationwide Inpatient Sample. *J. Vasc. Interv. Radiol.* Dec 18 2014:1-6.

132. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Evans AJ, Timilsina N, Finelli A. Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. *J. Urol.* Mar 2016;195(3):581-586.
133. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* Apr 2014;15(4):e170-177.
134. Swaminath A, Chu W. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of medically inoperable primary renal cell carcinoma: Current evidence and future directions. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada.* Jul-Aug 2015;9(7-8):275-280.
135. Walsh L, Stanfield JL, Cho LC, et al. Efficacy of ablative high-dose-per-fraction radiation for implanted human renal cell cancer in a nude mouse model. *Eur. Urol.* Oct 2006;50(4):795-800; discussion 800.
136. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* Nov 2012;24(9):629-639.
137. Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int.* Dec 2012;110(11 Pt B):E737-743.
138. Campbell SP, Song DY, Pierorazio PM, Allaf ME, Gorin MA. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Treatment of Clinically Localized Renal Cell Carcinoma. *Journal of oncology.* 2015;2015:547143.
139. Wang Y, Chen YW, Leow JJ, Levy AC, Chang SL, Gelpi FH. Cost-Effectiveness of Management Options for Small Renal Mass: A Systematic Review. *Am. J. Clin. Oncol.* Jun 17 2016.
140. Bhan SN, Pautler SE, Shayegan B, Voss MD, Goeree RA, You JJ. Active surveillance, radiofrequency ablation, or cryoablation for the nonsurgical management of a small renal mass: a cost-utility analysis. *Ann. Surg. Oncol.* Oct 2013;20(11):3675-3684.
141. Heilbrun ME, Yu J, Smith KJ, Dechet CB, Zagoria RJ, Roberts MS. The cost-effectiveness of immediate treatment, percutaneous biopsy and active surveillance for the diagnosis of the small solid renal mass: evidence from a Markov model. *J. Urol.* Jan 2012;187(1):39-43.
142. Chang SL, Cipriano LE, Harshman LC, Garber AM, Chung BI. Cost-Effectiveness Analysis of Nephron Sparing Options for the Management of Small Renal Masses. *The Journal of Urology.* Jun 2011;185(5):1591-1597.
143. Nepple KG, Yang L, Grubb RL, Strobe SA. Population based analysis of the increasing incidence of kidney cancer in the United States: evaluation of age specific trends from 1975 to 2006. *The Journal of Urology.* Feb 2012;187(1):32-38.

144. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. *Eur. Urol.* Sep 2010;58(3):398-406.
145. Network. NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer.1-35.
146. Joudi FN, Allareddy V, Kane CJ, Konety BR. Analysis of complications following partial and total nephrectomy for renal cancer in a population based sample. *The Journal of Urology.* Jun 2007;177(5):1709-1714.
147. Abouassaly R, Alibhai SM, Tomlinson GA, Urbach DR, Finelli A. The effect of age on the morbidity of kidney surgery. *J. Urol.* Sep 2011;186(3):811-816.
148. Budäus L, Abdollah F, Sun M, et al. Annual surgical caseload and open radical prostatectomy outcomes: improving temporal trends. *The Journal of Urology.* Dec 2010;184(6):2285-2290.
149. Schmitges J, Trinh Q-D, Sun M, et al. Higher perioperative morbidity and in-hospital mortality in patients with end-stage renal disease undergoing nephrectomy for non-metastatic kidney cancer: a population-based analysis. *BJU Int.* Sep 2012;110(6 Pt B):E183-190.
150. Sun M, Abdollah F, Schmitges J, et al. Cytoreductive nephrectomy in the elderly: a population-based cohort from the USA. *BJU Int.* Sep 27 2011;109(12):1807-1812.
151. Yang G, Villalta JD, Meng MV, Whitson JM. Evolving practice patterns for the management of small renal masses in the USA. *BJU Int.* Mar 28 2012;110(8):1156-1161.
152. Choueiri TK, Schutz FAB, Hevelone ND, et al. Thermal Ablation vs Surgery for Localized Kidney Cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database Analysis. *Urology.* Jul 01 2011;78(1):93-98.
153. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int.* Jul 28 2012:no-no.
154. Cooperberg MR, Mallin K, Kane CJ, Carroll PR. Treatment Trends for Stage I Renal Cell Carcinoma. *The Journal of Urology.* Aug 2011;186(2):394-399.
155. Yu H-y, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Hu JC. Use, Costs and Comparative Effectiveness of Robotic Assisted, Laparoscopic and Open Urological Surgery. *The Journal of Urology.* May 2012;187(4):1392-1399.
156. Trinh Q-D, Sun M, Kim SP, et al. The impact of hospital volume, residency, and fellowship training on perioperative outcomes after radical prostatectomy. *Urologic oncology.* Apr 2013.
157. Sun M, Bianchi M, Trinh Q-D, et al. Hospital volume is a determinant of postoperative complications, blood transfusion and length of stay after



- radical or partial nephrectomy. *The Journal of Urology*. Mar 2012;187(2):405-410.
158. Guan W, Bai J, Liu J, et al. Microwave ablation versus partial nephrectomy for small renal tumors: Intermediate-term results. *J. Surg. Oncol.* May 04 2012;106(3):316-321.
  159. Woldrich JM, Palazzi K, Stroup SP, et al. Trends in the surgical management of localized renal masses: thermal ablation, partial and radical nephrectomy in the USA, 1998-2008. *BJU Int.* Apr 07 2013:n/a-n/a.
  160. Warren JL, Klabunde CN, Schrag D, Bach PB, Riley GF. Overview of the SEER-Medicare data: content, research applications, and generalizability to the United States elderly population. *Med. Care.* Aug 2002;40(8 Suppl):IV-3-18.
  161. Miller DC, Saigal CS, Warren JL, et al. External validation of a claims-based algorithm for classifying kidney-cancer surgeries. *BMC Health Serv. Res.* 2009;9:92.
  162. Du XL, Fang S, Coker AL, et al. Racial disparity and socioeconomic status in association with survival in older men with local/regional stage prostate carcinoma: findings from a large community-based cohort. *Cancer.* Apr 15 2006;106(6):1276-1285.
  163. Robert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A, et al. Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. Jul 2004;15(4):442-450.
  164. <http://www.rstudio.com>. 2014;.
  165. Hinshaw JL, Shadid AM, Nakada SY, Hedican SP, Winter I, Thomas C, Lee J, Fred T. Comparison of Percutaneous and Laparoscopic Cryoablation for the Treatment of Solid Renal Masses. *Am. J. Roentgenol.* Oct 2008;191(4):1159-1168.
  166. Finley DS, Beck S, Box G, et al. Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J. Urol.* Aug 2008;180(2):492-498; discussion 498.
  167. Lian H, Guo H, Zhang G, et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology.* Jul 2012;80(1):119-124.
  168. Trudeau V, Becker A, Roghmann F, et al. Local tumor destruction in renal cell carcinoma-An inpatient population-based study. *Urologic oncology.* Feb 2014;32(1):54.e51-57.
  169. Zhuang J, Lian H, Zhao X, et al. The application of PADUA scoring system for predicting complications of laparoscopic renal cryoablation. *Int. Urol. Nephrol.* May 2015;47(5):781-788.
  170. Millman AL, Pace KT, Ordon M, Lee JY. Surgeon-specific factors affecting treatment decisions among Canadian urologists in the management of pT1a

- renal tumours. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. May 2014;8(5-6):183-189.
171. Sun M, Abdollah F, Liberman D, et al. Racial disparities and socioeconomic status in men diagnosed with testicular germ cell tumors: a survival analysis. *Cancer*. Sep 15 2011;117(18):4277-4285.
  172. Enewold L, Zhou J, McGlynn KA, et al. Racial variation in breast cancer treatment among Department of Defense beneficiaries. *Cancer*. Feb 1 2012;118(3):812-820.
  173. Mahal BA, Aizer AA, Ziehr DR, et al. Trends in disparate treatment of African American men with localized prostate cancer across National Comprehensive Cancer Network risk groups. *Urology*. Aug 2014;84(2):386-392.
  174. Inverso G, Mahal BA, Aizer AA, Donoff RB, Chau NG, Haddad RI. Marital status and head and neck cancer outcomes. *Cancer*. Apr 15 2015;121(8):1273-1278.
  175. Becker A, Roghmann F, Trinh QD, et al. Sociodemographic disparities in the treatment of small renal masses. *BJU Int*. Jun 2013;111(8):E274-282.
  176. Patel HD, Kates M, Pierorazio PM, Allaf ME. Race and sex disparities in the treatment of older patients with T1a renal cell carcinoma: a comorbidity-controlled competing-risks model. *Urol Oncol*. Jul 2014;32(5):576-583.
  177. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology*. Feb 2006;67(2):254-259.
  178. Kates M, Whalen MJ, Badalato GM, McKiernan JM. The effect of race and gender on the surgical management of the small renal mass. *Urol Oncol*. Nov 2013;31(8):1794-1799.
  179. Pelletier R, Humphries KH, Shimony A, et al. Sex-related differences in access to care among patients with premature acute coronary syndrome. *CMAJ*. Apr 15 2014;186(7):497-504.
  180. Shuch B, Hofmann JN, Merino MJ, et al. Pathologic validation of renal cell carcinoma histology in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *Urol Oncol*. Jan 2014;32(1):23 e29-13.
  181. Vickers AJ, Sjoberg DD, European U. Guidelines for reporting of statistics in European Urology. *Eur. Urol*. Feb 2015;67(2):181-187.
  182. D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat. Med*. Oct 15 1998;17(19):2265-2281.
  183. Ho D, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw*. 2011;42:511-523.

184. Fine J, Gray R. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496.
185. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*. Jul 1 2010;116(13):3119-3126.
186. Sun M, Becker A, Tian Z, et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. *Eur. Urol*. Jan 2014;65(1):235-241.
187. Chang X, Zhang F, Liu T, et al. Radio frequency ablation versus partial nephrectomy for clinical T1b renal cell carcinoma: long-term clinical and oncologic outcomes. *J. Urol*. Feb 2015;193(2):430-435.
188. Ramirez D, Ma YB, Bedir S, Antonelli JA, Cadeddu JA, Gahan JC. Laparoscopic radiofrequency ablation of small renal tumors: long-term oncologic outcomes. *J. Endourol*. Mar 2014;28(3):330-334.
189. Gill IS, Novick AC, Soble JJ, et al. Laparoscopic renal cryoablation: initial clinical series. *Urology*. Oct 1998;52(4):543-551.
190. Kircher T, Nelson J, Burdo H. The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *N. Engl. J. Med*. Nov 14 1985;313(20):1263-1269.
191. Kutikov A, Egleston BL, Wong YN, Uzzo RG. Evaluating overall survival and competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma using a comprehensive nomogram. *J. Clin. Oncol*. Jan 10 2010;28(2):311-317.
192. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 3.2015. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. Feb 2015;13(2):151-159.
193. Tan HJ, Wolf JS, Jr., Ye Z, Wei JT, Miller DC. Complications and failure to rescue after laparoscopic versus open radical nephrectomy. *J. Urol*. Oct 2011;186(4):1254-1260.
194. Sun M, Bianchi M, Hansen J, et al. Chronic Kidney Disease After Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses: A Retrospective Observational Analysis. *Eur. Urol*. Oct 2012;62(4):696-703.
195. Hu CY, Xing Y, Cormier JN, Chang GJ. Assessing the utility of cancer-registry-processed cause of death in calculating cancer-specific survival. *Cancer*. May 15 2013;119(10):1900-1907.
196. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics*. Mar 2005;61(1):92-105.
197. Lughezzani G, Sun M, Budaus L, Thuret R, Perrotte P, Karakiewicz PI. Population-based external validation of a competing-risks nomogram for patients with localized renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. Jun 20 2010;28(18):e299-300; author reply e301.

198. 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.* Dec 2012;188(6):2077-2083.
199. Rodriguez Faba O, Akdogan B, Marszalek M, et al. Current Status of Focal Cryoablation for Small Renal Masses. *Urology.* Apr 2016;90:9-15.
200. Larcher A, Trudeau V, Sun M, et al. Population-based assessment of cancer specific mortality after local tumour ablation or observation for kidney cancer: a competing risks analysis. *BJU Int.* Sep 19 2015.
201. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* Aug 2004;240(2):205-213.

