

Sommaire

I – Introduction.....	1
A. Oncocytome rénal : Généralités.....	1
B. Place de la biopsie rénale.....	17
C. Chirurgie des oncocytomes.....	20
D. Introduction : version courte.....	21
E. Objectif de l'étude.....	22
II – Matériels et Méthode.....	23
III – Résultats.....	26
IV – Discussion.....	34
V – Conclusion.....	40
VI – Bibliographie.....	41
VII – Annexes.....	53
VIII – Liste des abréviations.....	75

I. Introduction

A. Oncocytome rénal : Généralités

i. Historique

Les premières descriptions de cellules oncocytaires ont été réalisées à partir de tumeurs des glandes salivaires [1]. En 1897, Schaffer a été le premier à décrire ces cellules comme de grandes cellules hypertrophiées et granuleuses [1]. En raison des caractéristiques de leurs noyaux, il les a initialement appelés piknocytes. Ce n'est qu'en 1931 que le terme d'oncocyte a été défini pour la première fois par Hamperl [2]. Ce pathologiste allemand s'est inspiré du mot grec "onkoustai" signifiant littéralement "gonflé" pour dénommer des cellules qui, observées au microscope photonique avec une coloration l'hématoxyline et à l'éosine (HES), possédaient un cytoplasme abondant, éosinophile et finement granuleux et des noyaux réguliers et uniformes, aux rares figures de mitose et avec un nucléole ponctué. Hamperl ne s'est pas contenté de renommer ces cellules, il a montré que ces cellules pouvaient aboutir à des tumeurs et il a émis l'hypothèse que la morphologie de ces cellules était due à une altération dégénérative du cytoplasme [3]. Cette hypothèse a été confirmée une trentaine d'années plus tard avec l'avènement de la microscopie électronique qui a montré l'augmentation du nombre de mitochondries dans le cytoplasme de ces cellules [4]. Ces mitochondries présentaient des anomalies morphologiques [5]. L'augmentation du nombre de mitochondries, pouvant atteindre 30 à 60% du volume cytoplasmique, était responsable de l'aspect gonflé des cellules oncocytiques avec une apparente perte de polarité [6]. Cette augmentation du nombre de mitochondries n'est cependant pas spécifique des tumeurs oncocytaires et a été rapportée dans des pathologies neuromusculaires et thyroïdiennes [7-8].

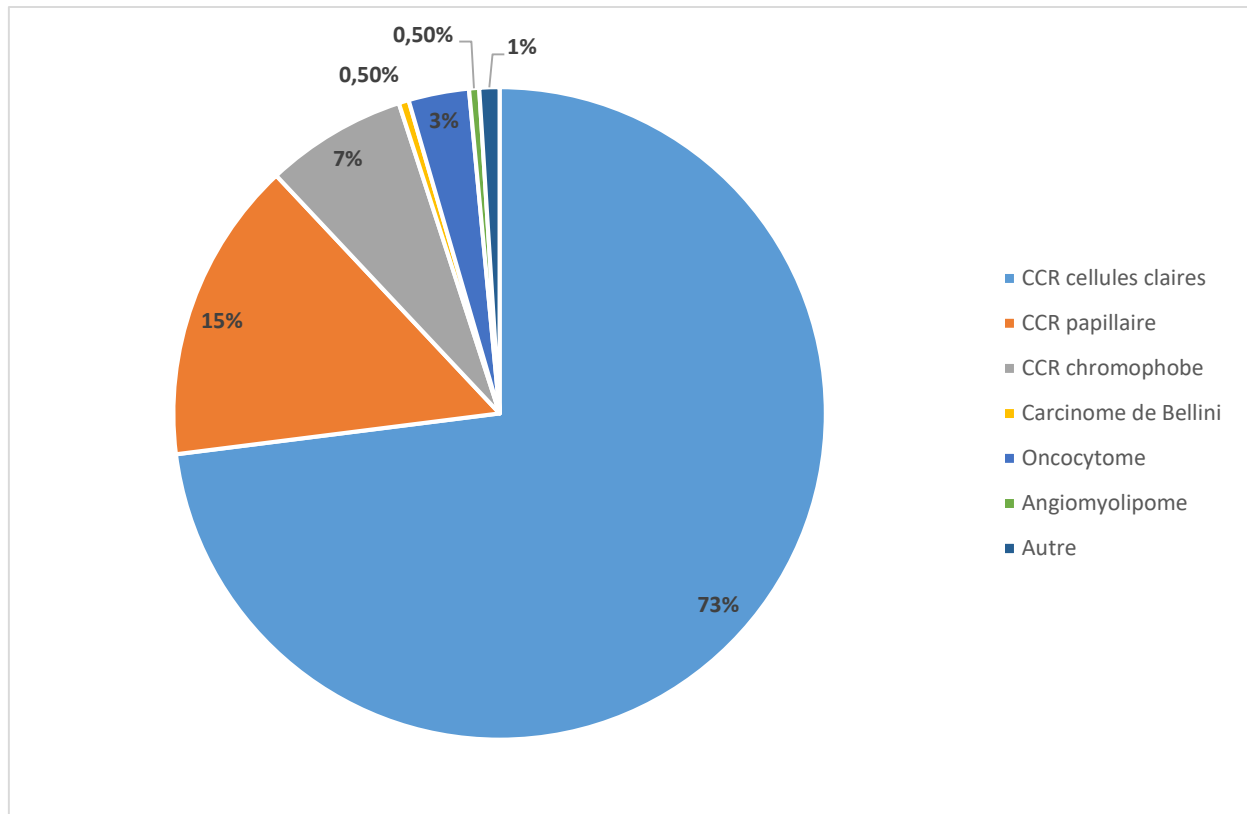
Le terme d'oncocytome a été introduit en 1932 par Jaffe à partir d'observations faites sur une tumeur de la glande parotide [9]. L'oncocytome rénal a été quant à lui décrit pour la première fois par Zippel en 1942 comme une tumeur entièrement composée de grandes cellules à caractère éosinophile appelées oncocytes [10]. Suite à la découverte de cette nouvelle topographie, quelques rares publications sont relatées mais l'oncocytome rénal reste peu rapporté dans la littérature. Il faut attendre 1976 pour que soit publiée par Klein et Valensi la première série de 13 cas, identifiés comme une entité pathologique clinique distincte avec une présentation et une évolution clinique typiquement bénignes [11]. Depuis, de nombreuses séries ont été publiées permettant d'améliorer les connaissances sur cette entité anatomopathologique distincte des autres tumeurs rénales.

ii. Épidémiologie

Les oncocytomes représentent 3 à 7% des tumeurs rénales, et jusqu'à 18% lorsque l'on considère uniquement les petites masses rénales (< 4 cm) (Figure 1) [12-13]. L'incidence des oncocytomes a augmenté au cours des 30 dernières années liée à une meilleure connaissance et reconnaissance de ces entités ainsi que la généralisation des examens d'imagerie augmentant l'incidentalome. Le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans, avec un sexe ratio hommes/femmes de 2:1 [14].

Le pronostic des oncocytomes rénaux est excellent. Une étude rétrospective multicentrique européenne incluant 32 cas d'oncocytome rénaux n'a révélé aucun cas de métastases dans leur cohorte [15]. Après 54 mois de suivi, tous ces patients présentaient une survie spécifique à la maladie de 100% [15].

Figure 1 – Epidémiologie des tumeurs de rein



iii. Facteurs de risque

Trois situations doivent être distinguées : l'oncocytome isolé, l'oncocytose et le syndrome de Birt-Hogg-Dube.

L'oncocytome rénal isolé est la situation la plus fréquente. Les anomalies cytogénétiques décrites sont la perte combinée du chromosome 1 et Y, le réarrangement des bandes 11q12-13, la perte du 14q et du chromosome 19 [16-17]. Cependant, ces anomalies ne sont pas spécifiques de l'oncocytome. La perte du chromosome 1 a été fréquemment retrouvée dans les CCR chromophobes et la perte du 14q augmente en fréquence avec le risque métastatique dans les CCR à cellules claires [18-19]. Des anomalies spécifiques de l'ADN mitochondrial ont

également été mises en évidence [20]. Certains auteurs ont suggéré que ces anomalies de l'ADN mitochondrial soit à l'origine des oncocytomes rénaux [21-22]. Ces anomalies ont également été décrites dans les CCR chromophobes et à cellules claires [23-24].

La deuxième situation est celle du syndrome de Birt-Hogg-Dube. Ce syndrome est lié à la mutation du gène BHD situé sur le bras court du chromosome 17 [25]. Ce syndrome est caractérisé par des lésions cutanées (fibrofolliculomes de la face, du cou et de la partie supérieure du tronc), des kystes pulmonaires, des pneumothorax spontanés ainsi que des CCR chromophobes et des oncocytomes multiples et bilatéraux [26].

La troisième situation est celle de l'oncocytose. Nagashima a rapportait qu'il s'agissait d'un syndrome rare, génétiquement indépendant du syndrome de Birt-Hogg-Dube [27]. Les patients souffrant de ce syndrome développent des oncocytomes multiples et bilatéraux [28]. L'évolution se fait vers la destruction du parenchyme rénal fonctionnel [29] et la survenue de CCR à cellules chromophobes ou de carcinome oncocyttaire. Le carcinome oncocyttaire a été décrit comme une tumeur étant constituée de cellules oncocytiques présentant des signes cellulaires de malignité à type de pléomorphisme [30].

iv. Présentation clinique

Aucune donnée clinique préopératoire ne permet de présager de la nature oncocyttaire d'une tumeur rénale isolée. L'oncocytome rénal est généralement asymptomatique et est diagnostiqué de façon fortuite lors d'un examen de routine à la recherche d'anomalies non urologiques. Près d'1/3 des patients présentent néanmoins des symptômes au moment du diagnostic, qui sont le plus souvent une douleur lombaire et une hématurie [31-32]. Des cas d'oncocytomes révélés par une masse abdominale palpable ont été rapportés mais cette

présentation reste exceptionnelle [33]. L'hypertension paranéoplasique associée à un oncocytome rénal est un syndrome également rapporté dans la littérature [33]. Le traitement de l'oncocytome par thérapie ablative avait permis une normalisation immédiate de l'hypertension artérielle [34].

v. Bilan radiologique

Les oncocytomes rénaux se présentent généralement comme des lésions bien délimitées, de taille variable, souvent > 5 cm chez les patients symptomatiques [35]. Classiquement, il s'agit de masses hypervasculaires avec un lavage tardif, une cicatrice stellaire centrale est observé dans 1/3 des cas, surtout dans les volumineuses tumeurs, mais est non spécifique [36].

La distinction entre les oncocytomes rénaux et les CCR à l'imagerie est difficile. La présence d'un envahissement veineux, de métastase et/ou d'une infiltration des structures adjacentes orientent fortement vers le diagnostic de CCR. Cependant, jusqu'à 32 % des patients ont un CCR concomitant, c'est pourquoi il est important d'évaluer soigneusement les deux reins à l'imagerie [36]. Dans cette partie seront détaillées les caractéristiques principales illustrées des oncocytomes rénaux, avec une attention particulière sur les moyens de distinction disponibles avec les CCR.

Tomodensitométrie (TDM)

L'oncocytome rénale se présente le plus souvent comme une masse homogène. En contraste spontané, la densité est identique à celle du parenchyme rénal adjacent ou discrètement hypodense. Après injection, l'oncocytome se comporte comme une masse solide vascularisée,

avec un rehaussement le plus souvent homogène et légèrement moins marqué que celui du parenchyme rénal sain. Une zone de plus faible densité (12-20 UH), centrale, très finement délimitée, correspondant à la cicatrice stellaire est rapportée dans 1/3 des cas (Figure 2). Cette cicatrice imite la nécrose centrale fréquemment retrouvée dans les CCR et ne peut être facilement différenciée de celle-ci sur une TDM, malgré les progrès du scanner multibarrettes et des coupes fines à haute résolution [37].

Une infiltration tumorale de la graisse périrénale ou une invasion vasculaire ont été rapportés dans les oncocytomes, mais de principe, doivent faire évoquer un CCR en priorité [38-39]. La présence d'un envahissement ganglionnaire régional ou de métastases sont clairement plus typiques des CCR. Les voies excrétrices peuvent être refoulées ou étirées par la tumeur en fonction de sa taille et de sa localisation, mais il n'existe pas d'envahissement rapporté.

Paño et al. ont utilisé la TDM à 4 phases pour différencier les CCR des oncocytomes chez 97 patients [40]. Ils ont constaté qu'une taille tumorale > 4 cm, une importante atténuation de la tumeur après injection et son hétérogénéité étaient des caractéristiques en faveur du CCR par rapport à l'oncocytome [40]. Plus récemment, il a été rapporté que l'utilisation de la radiomique pourrait aider à la distinction scannographique entre oncocytome et CCR chromophile [41]. L'implémentation d'un logiciel de traitement des images a permis de distinguer oncocytome et CCR chromophile avec une excellente précision (aire sous la courbe : 0.964, Sensibilité [Se] : 99%, Spécificité [Sp] : 80%) [41].

Figure 2 – Aspect tomodensitométrique typique d'un oncocytome rénal



Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Les oncocytomes rénaux apparaissent à l'IRM comme des masses bien définies et homogènes, qui sont iso-intenses à légèrement hypo-intenses par rapport au parenchyme rénal adjacent en séquences T1 et T2. Lorsqu'elle est présente, la cicatrice stellaire est hypointense sur les images pondérées en T1 et T2. Contrairement à la TDM, l'IRM peut différencier la cicatrice stellaire de la nécrose tumorale. Cette dernière apparaît hypointense sur les images pondérées en T1 et hyperintense sur les images pondérées en T2, et c'est une caractéristique très importante pour réaliser le diagnostic différentiel entre un oncocytome et les CCR.

Malgré le degré de confiance élevé de l'IRM dans la détection des oncocytomes rénaux, elle ne permet pas de poser un diagnostic spécifique. Ainsi, il n'est pas toujours possible de

différencier l'oncocytome des CCR avec une précision diagnostique de 84%, une sensibilité de 90% et une spécificité de 63% [42-43].

Imagerie nucléaire

La distinction entre oncocytomes rénaux et CCR par SPECT-CT 99mTc-sestamibi est une option prometteuse. Les oncocytomes rénaux se caractérisent par la présence de nombreuses mitochondries denses dans les cellules tumorales [44]. Etant donné l'affinité du 99mTc-MIBI chargé positivement pour le potentiel de charge négative à travers la membrane mitochondriale, une absorption élevée du 99mTc-MIBI dans les cellules oncocytaires avec une charge mitochondriale élevée a été rapportée [45]. Ainsi, les oncocytomes ainsi que les tumeurs hybrides oncocytomes/CCR chromophobe se caractérisent par une captation importante du marqueur, contrairement aux tumeurs rénales malignes. Gorin et al. ont montré que le SPECT-CT au 99mTc-sestamibi identifiait correctement 5 oncocytomes sur 6 (83,3 %) et 2 tumeurs hybrides sur 2 (100 %), résultant en une sensibilité globale de 87,5% [46].

Exceptionnellement, certaines tumeurs papillaires présentent une positivité au sestamibi avec une intensité néanmoins plus faible que les oncocytomes ou les tumeurs hybrides. Ainsi, bien que prometteur, cet examen ne semble pas parfait pour écarter un CCR et surtout, ne permet pas d'éliminer une tumeur hybride.

vi. Anatomopathologie

Histogénèse

L'étiologie des oncocytomes rénaux a été l'objet de nombreuses controverses. Initialement, Klein et Valensi ont théorisé que l'oncocytome rénal proviendrait des tubules proximaux sur la base de la similarité histologique entre les cellules des tubes contournés proximaux et les cellules oncocytaires [11]. Ce concept a été soutenu par certains [46-50] et a été remis en question par d'autres [51-52]. Eble et Hull ont étudié 5 oncocytomes rénaux en microscopie optique et électronique et ont rapporté l'absence de bordure en brosse, la présence de microvillosités, de protubérance de la membrane basale et de profils ovales des mitochondries comme preuve d'une origine tubulaire distale de l'oncocytome rénal [53]. Yoshida et al. ont ensuite étayé cette hypothèse en démontrant l'absence d'expression des antigènes de la membrane de surface des tubules rénaux proximaux, soutenant le concept que l'oncocytome rénal proviendrait d'une région autre que l'épithélium tubulaire proximal [54]. Storkel et al. ont rapporté sur la base d'analyses immunohistochimiques d'oncocytomes rénaux un développement à partir des cellules intercalaires de l'épithélium du canal collecteur [55].

En résumé, grâce à l'évaluation microscopique et ultrastructurale détaillée, couplée à des tests histochimiques et immunologiques plus avancés, la littérature actuelle semble attribuée à l'oncocytome rénal une origine tubulaire distale ou du canal collecteur.

Analyse macroscopique

Les oncocytomes rénaux sont généralement des tumeurs bien circonscrites, non encapsulées, solides, homogènes avec une surface de coupe brun-ambré similaire à la couleur du parenchyme rénal normal et différente de la surface de coupe jaune dorée du CCR à cellules

claires. Une cicatrice stellaire centrale nette est observée dans environ un 1/3 des cas, en particulier dans les tumeurs de grande taille (Figure 3).

Un total de 3,7% des oncocytomes présentent une extension dans la veine rénale ou l'une de ses branches, qui doit faire éliminer de principe un CCR chromophile [56]. L'extension vasculaire tumorale des oncocytomes n'aurait pas d'impact pronostique. Dans une étude portant sur 109 cas d'oncocytomes, 3.7% présentaient une extension vasculaire tumorale, et aucun patient n'a présenté de récurrence locale (suivi moyen de 3,8 ans) [57]. En 2016, dans une série de 16 patients ayant un oncocytome rénal avec invasion vasculaire, il n'a été rapporté aucun cas de rechute ou de métastase chez quinze patients (suivi moyen de 29,9 mois), et un patient est décédé de cause inconnue [58].

La taille d'un oncocytome rénal peut varier d'un petit nodule solide à de larges masses rénales mimant un CCR à un stade avancé [59]. Jusqu'à 13% des patients présentent plusieurs oncocytomes et le caractère bilatéral a été rapporté jusqu'à 5% des cas [60]. Une hémorragie intra-tumorale peut être rencontrée dans 20% des cas tandis que la présence de nécrose est rare et doit faire évoquer un CCR en priorité [61].

Figure 3 – Aspect macroscopique d'un oncocytome rénal



Microscopie optique

L'examen histologique réalisé sur des coupes de tissu tumoral colorées à l'HES est la première et la plus importante étape de l'approche diagnostique des tumeurs rénales. Elle fournit des informations précieuses sur les caractéristiques cellulaires, nucléaires, cytoplasmiques, stromales et du réseau vasculaire, ainsi que sur le schéma de croissance.

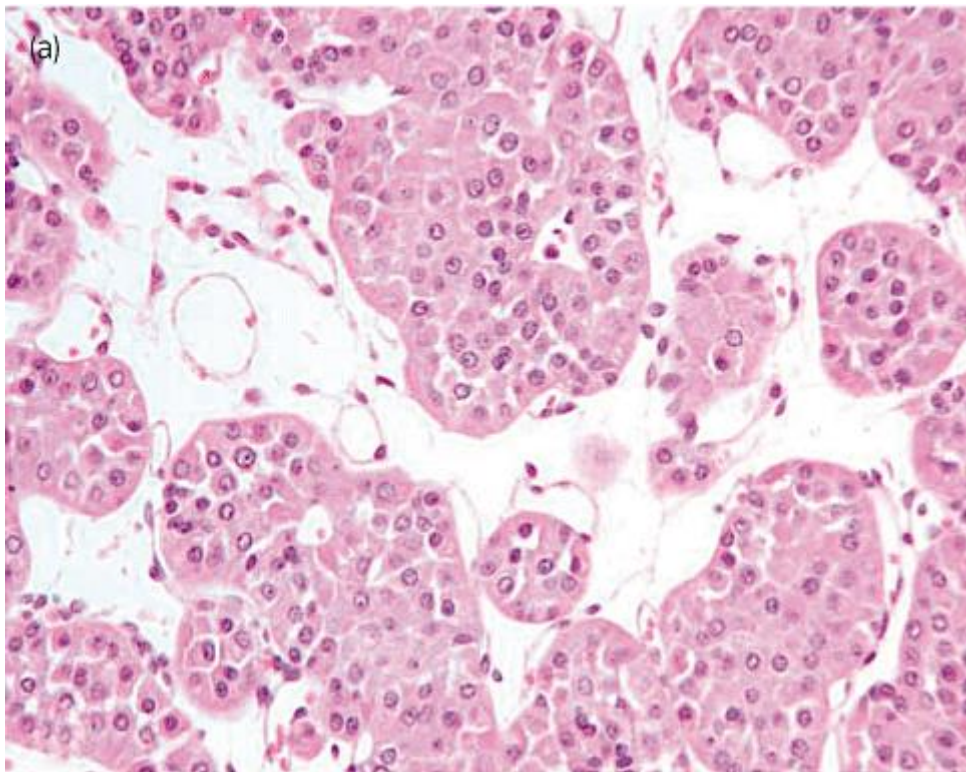
L'oncocytome rénal est composé d'oncocytes qui sont de grandes cellules avec un cytoplasme granuleux intensément éosinophile. Cet aspect est lié à l'accumulation d'un nombre important de mitochondries dans le cytoplasme, de l'absence de glycogène et d'un faible contenu lipidique [62]. Les mutations du génome codant pour les protéines nucléaires et mitochondriales devraient en théorie provoquer un profond dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, entraînant l'élimination de ces mitochondries par mitophagie, une forme sélective d'autophagie. Cependant, ce phénomène d'autophagie est défectueux dans l'oncocytome rénal. L'accumulation des mitochondries défectueuses dans le cytoplasme des oncocytes conduirait au développement de l'oncocytome.

L'oncocytome rénal a un aspect morphologique bien défini. Les cellules sont généralement disposées en nids/alvéoles compacts et solides (modèle de croissance acinaire) et/ou en cordons, tubules et feuilletts de trabécules (disposition tubulokystique) qui sont séparés par un stroma lâche œdémateux, fibreux ou hyalinisé (Figure 4).

Certaines présentations sont parfois plus atypiques, rendant le diagnostic plus difficile chez un observateur peu entraîné à la lecture des oncocytomes [62]. Une architecture papillaire et kystique peut se produire dans les oncocytomes rénaux, qui peuvent être composés d'oncocytes de taille régulière ou parfois de petites cellules basophiles. En cas de doute au diagnostic devant une morphologie atypique, des explorations supplémentaires, telles que la

microscopie électronique, l'analyse chromosomique et l'immunohistochimie, peuvent aider à rétablir le diagnostic.

Figure 4 – Coupe histologique d'un oncocytome rénal



Immunohistochimie

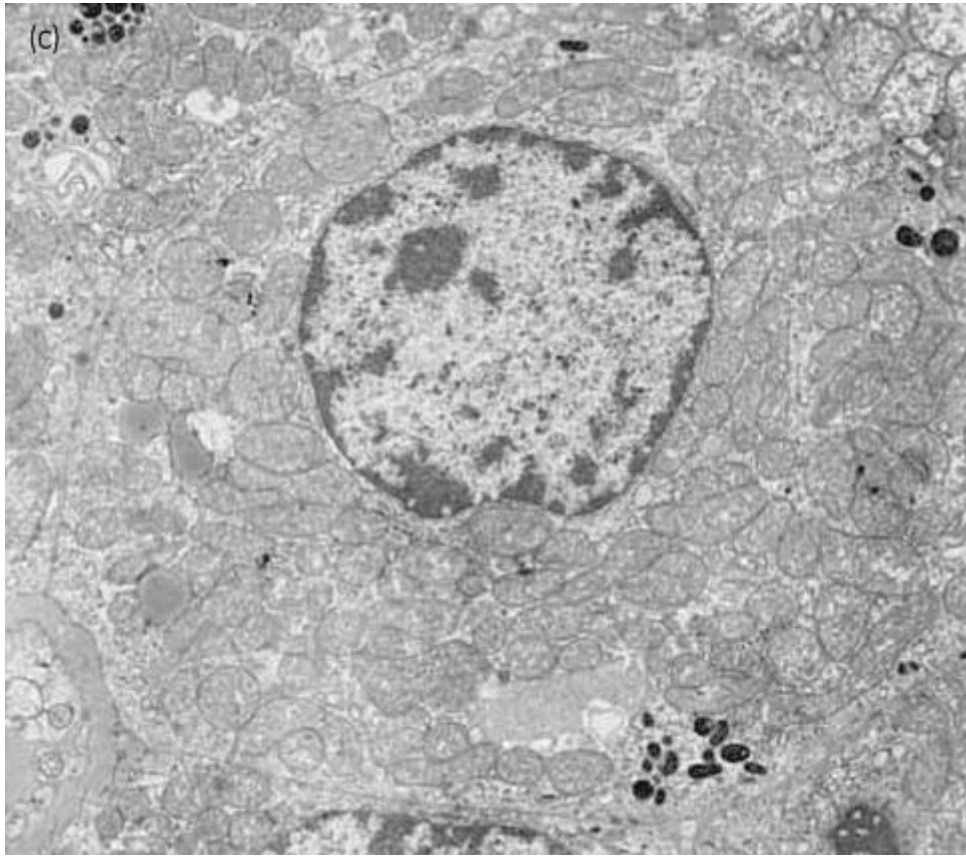
Le profil immunohistochimique des oncocytomes rénaux montre un marquage positif pour CD117 (KIT), e-cadhérine et S100A, et une négativité pour la vimentine. Une coloration minimale est observée pour la cytokératine 7 (CK7), contrairement aux cicatrices stellaires qui présentent une coloration accrue.

Le spectre des tumeurs oncocytaires s'est étendu ces dernières années avec l'apparition de plusieurs nouvelles entités. Un nouveau concept de tumeur faiblement oncocyttaire (*low oncocytic tumor* (LOT)) a été décrit, dans lequel les tumeurs ressemblent essentiellement à des oncocytomes, mais expriment une positivité pour la CK7 et une négativité pour le CD117. Néanmoins, ces tumeurs sont également bénignes, sans rechute ni progression rapportées [63]. Une autre entité récemment décrite est le concept de tumeur oncocyttaire de haut grade (*high-grade oncocytic* (HOT)) qui présente une croissance imbriquée ou tubulaire comme l'oncocytome classique avec des cellules uniformes et de grande taille. Elles ne présentent jamais de noyaux de type raisinoïde (comme le CCR chromophile), mais ont des nucléoles prédominants (grade 3 de l'ISUP). Elles expriment normalement le CD117, mais seulement la moitié d'entre elles expriment le CK7 [64].

Microscopie électronique

La microscopie électronique peut également être utile et parfois plus rentable que de multiples colorations immunohistochimiques. Généralement, les oncocytomes présentent des mitochondries abondantes et des microvésicules absentes (Figure 5), tandis que les CCR chromophobes présentent de nombreuses microvésicules et des mitochondries périphériques ou anormales [65].

Figure 5 – Oncocyte en microscopie électronique



vii. Diagnostic différentiel

L'oncocytome rénal et le CCR chromophile sont reconnus comme des sous-types histologiques uniques de tumeurs rénales, le premier étant largement accepté comme une tumeur bénigne [13] et le second étant considéré comme une histologie favorable du CCR [66]. L'aspect classique du CCR chromophile présente peu de similitudes avec l'oncocytome. Cependant, il est bien connu que la variante éosinophile peut compliquer le diagnostic différentiel [67]. Plusieurs techniques précédemment décrites ont été explorées pour différencier ces deux entités, incluant les colorations histochimiques, l'immunohistochimie,

les anomalies chromosomiques, les tests moléculaires et la microscopie électronique. Cependant, les critères diagnostiques et les outils à utiliser en pratique courante ne sont toujours pas communément admis. Une étude récente a évalué les pratiques anatomopathologiques les plus couramment utilisées et admises [61]. Un questionnaire d'évaluation des pratiques a été envoyé à 17 anatomopathologistes. Un fort consensus existait pour exclure le diagnostic d'oncocytome si plus d'une figure mitotique est identifiable. Les techniques de coloration les plus couramment utilisées étaient les suivantes : cytokératine 7 (94 %), KIT (71 %), vimentine (65 %), fer colloïdal (59 %), CD10 (53 %) et AMACR (41 %). Pour les tumeurs présentant des caractéristiques mixtes ou non concluantes, la plupart des participants utilisent une catégorie de diagnostic intermédiaire (82%) qui ne permet pas de déterminer si la tumeur est bénigne ou maligne, généralement "néoplasie oncocytaire" ou "tumeur à cellules oncocytaires" ou "tumeur hybride".

Le tableau 1 résumé les principales caractéristiques radiologiques et histologiques permettant de différencier un oncocytome des CCR.

Tableau 1 – Diagnostic différentiel entre un oncocytome et un CCR

Outil diagnostique	En faveur d'un oncocytome	En faveur d'un CCR
Imagerie		
Tomodensitométrie (TDM)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Homogène ▪ Localisé ▪ Cicatrice stellaire ▪ Prise de contraste homogène 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Envahissement ganglionnaire ▪ Métastase ▪ Nécrose tumorale ▪ Prise de contraste hétérogène
Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumeur iso- ou légèrement hypo-intense T1 et T2 ▪ Cicatrice stellaire hypo-intense T1 et T2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumeur iso-intense T1, hyper-intense T2 ▪ Composante kystique ▪ Nécrose tumorale hypo-intense T1 et hyper-intense T2
Sestamibi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fixation forte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fixation nulle ou faible
Anatomopathologie		
Aspect macroscopique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surface de coupe brun ambré 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surface de coupe jaune doré
Aspect microscopique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Noyau rond et régulier ▪ Cytoplasme uniformément granuleux ▪ Marquage fin apical ou faible à la coloration de Hale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Noyau irrégulier, pseudo-inclusion intranucléaire ▪ Cytoplasme hétérogène ▪ Marquage intense à la coloration de Hale
Immunohistochimie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KIT, e-cadherine, S100A positifs ▪ Vimentine négatif 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KIT négatif ▪ Vimentine positif
Microscopie électronique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mitochondries abondantes ▪ Microvésicules absentes ou faible 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mitochondries périphériques ou anormales ▪ Nombreuses microvésicules

B. Place de la biopsie rénale

i. Recommandations

La place de la ponction-biopsie rénale (PBR) dans les tumeurs du rein est précisée dans les recommandations françaises [68] et européennes [69]. Chaque panel a émis une recommandation forte pour réaliser une biopsie avant traitement ablatif ou systémique, ou lorsque les résultats sont susceptibles d'influencer la décision thérapeutique [68-69]. Concernant les petites masses rénales, les recommandations européennes préconisent une PBR lorsque la surveillance active est envisagée (grade de recommandation faible) [69]. Pour les recommandations françaises, en cas de petite tumeur rénale, il est recommandé d'informer le patient de la possibilité de faire une biopsie, de ses complications et de ses limites diagnostiques [68]. Une mention spéciale est faite sur le caractère médico-légal de la biopsie, qui pourrait éviter un certain nombre d'exérèses pour tumeurs bénignes [70].

Ainsi, dans le bilan des petites masses rénales, les recommandations françaises semblent élargir les critères d'indications de la PBR, alors que les recommandations européennes ne se positionnent pas.

ii. Analyse de la littérature et le cas des oncocytomes rénaux

La plupart des petites masses rénales sont actuellement asymptomatiques et diagnostiquées de manière fortuite [71]. L'hypothèse selon laquelle la grande majorité des petites tumeurs rénales diagnostiquées fortuitement seraient des CCR a conduit à des attitudes interventionnistes avec les traitements chirurgicaux en première ligne. Cette conduite a également été soutenue par les controverses liées à la pratique des biopsies rénales qui ont

été associées à un risque important d'échec avec matériel inexploitable, une précision diagnostique variable ainsi qu'un faible impact sur la prise de décision [72].

La situation semble s'être inversée au cours des dernières années. Dans les centres expérimentés, la PBR a un rendement diagnostique, une spécificité et une sensibilité élevés pour le diagnostic de malignité. Dans une méta-analyse récente, la sensibilité et la spécificité des biopsies pour le diagnostic de malignité étaient respectivement de 99,1% et 99,7% [73]. En cas de première PBR non contributive et de suspicion persistance de malignité, une seconde biopsie permet de rétablir le diagnostic dans une proportion élevée de cas (83-100%) [74]. La précision diagnostique des PBR pour le diagnostic histologique est bonne. Le taux de concordance sur pièce chirurgicale est de 90,3% [73]. L'évaluation du grade de la tumeur sur les biopsies reste difficile. La précision globale de la classification nucléaire était faible (62,5%) dans la méta-analyse, mais s'est améliorée de manière significative (87%) en utilisant un système simplifié à deux niveaux (haut grade vs bas grade) [73].

Parallèlement, avec l'augmentation des diagnostics fortuits de petites masses rénales, un nombre important de tumeurs réséquées présentent finalement des caractéristiques bénignes [75]. Dans une étude rétrospective incluant 143 patients suspects de CCR à l'imagerie, non soumis à une biopsie préopératoire, l'analyse histologique des pièces opératoires a rapporté 23 cas de tumeurs bénignes (16.1%) [75]. Plus récemment, Kim et al. ont examiné la prévalence de tumeurs bénignes sur l'analyse des pièces opératoires de 18 060 néphrectomies partielle [70]. La prévalence de tumeurs bénignes dans la cohorte était de 30.9%. De plus, dans cette étude américaine menée sur une période allant de 2007 à 2014, la chirurgie pour tumeur bénigne s'est traduite par un surcout total de 90 millions de dollars

[70]. Le cout médian de la chirurgie pour tumeur bénigne estimé par patient était de 9923 dollars [70].

Le regain d'intérêt de la PBR ces dernières années a été associé à une diminution de la chirurgie pour tumeur bénigne, et donc une diminution de la morbidité associée, à court et à long terme. Dans une étude rétrospective et multicentrique, Richard et al. ont évalué si les centres qui réalisaient une PBR systématique avant prise de décision thérapeutique avaient des taux de bénignité différents sur pièce opératoire des centres chez qui la PBR était réalisée uniquement de manière sélective [76]. Un total de 542 petites masses rénales ont été inclus chez 516 patients. Le taux global de tumeur bénigne était de 11% après chirurgie. La probabilité de résultats bénins à l'examen anatomopathologique était significativement plus faible dans les centres où des biopsies étaient effectuées systématiquement (5 % contre 16 %, $p < 0.001$) [76].

Les performances diagnostiques de la PBR restent débattues lorsque le compte-rendu de l'anatomopathologiste évoque une tumeur oncocytaire. Dans une méta-analyse récente, Patel et al. ont évalués le degré de concordance entre la PBR et la pièce opératoire des tumeurs oncocytaires opérés [77]. Au total, 46 patients ayant un diagnostic de tumeur oncocytaire (48 tumeurs oncocytaires chez 46 patients) à la PBR ont été analysés. Seuls 31 des 48 tumeurs oncocytaires (64.6%) étaient des oncocytomes sur la pièce opératoire finale. Les autres histologies étaient : CCR chromophobes (6/48, 12.5%), CCR à cellules claires (5/48, 10.4%), CCR non classifié (1/48, 2.1%), tumeur hybride (3/48, 6.3%), et adénome papillaire (2/48, 4.2%). Cette étude est critiquable sur plusieurs points. Les principales limites étaient l'absence d'évaluation anatomopathologique centralisée des PBR, et l'absence d'évaluation de l'expérience des anatomopathologistes ayant réalisés l'examen des biopsies. De plus, le

résultat des biopsies rapporté était celui de tumeur oncocytaire, et non d'oncocytome. Les cas présentant des caractéristiques non conventionnelles et difficiles à caractériser sont généralement étiquetés comme "tumeur oncocytaire". Ainsi, cette étude évalue seulement la corrélation PBR-pièce opératoire des tumeurs oncocytaires. La corrélation des oncocytomes retrouvés à la PBR n'est pas rapportée. Cette publication a été citée par toutes les recommandations en vigueur. Ainsi, à tort, on attribue à la PBR une faible capacité d'identification des oncocytomes rénaux vrais, par ambiguïté entre les termes « oncocytome » et « tumeur oncocytaire ».

Les similitudes histologiques de l'oncocytome rénal avec d'autres tumeurs oncocytaires a créé un clivage parmi les uropathologistes quant à la question de savoir s'il est préférable, après une biopsie, de poser un diagnostic pur et simple d'oncocytome ou d'utiliser une terminologie plus générale, celle de "tumeur oncocytaire" [61]. En effet, il est parfois difficile de différencier un oncocytome d'un CCR, surtout sur les échantillons limités fourni par la biopsie.

C. Chirurgie des oncocytomes

La prise en charge contemporaine des oncocytomes rénaux a été récemment rapportée par Neves et al., qui ont analysés les résultats de la chirurgie des oncocytomes rénaux à l'échelle d'une nation [78]. Parmi les 32130 chirurgies rénales enregistrées en Angleterre sur une période de quatre ans, 1202 (3.7%) cas avaient un diagnostic final d'oncocytome sur la pièce opératoire. La taille tumorale médiane était de 4.1 cm (1-25). Seuls 35 patients (2.9%) avaient eu une biopsie préopératoire. La néphrectomie élargie était la chirurgie la plus couramment pratiquée (683 patients, 56.8%). Une complication postopératoire précoce a été enregistrée

chez 243 patients (20.2%), incluant 48 complications majeures (Clavien-Dindo ≥ 3). La mortalité à 60 jours était de 0.4% (5 décès).

En se rappelant que les oncocytomes sont des tumeurs bénignes à l'histoire naturelle indolente, les résultats de cette étude soulèvent plusieurs débats. Le premier, déjà abordé, est celui de la place des PBR dans le bilan des masses rénales. Dans cette étude, seul 2.9% des patients avaient eu un diagnostic histologique avant chirurgie. Il est probable qu'une plus large utilisation de la biopsie aurait pu éviter un nombre important de chirurgie pour tumeur bénigne. La seconde critique que l'on peut adresser est le recours majoritaire à la néphrectomie élargie pour traiter des tumeurs qui étaient à posteriori bénignes. La chirurgie d'une tumeur bénigne, quel qu'en soit l'indication, devrait idéalement favoriser les techniques d'épargne néphronique. Enfin, le taux de complication $> 20\%$ et la survenue de décès en période post-opératoire devrait sérieusement remettre en question l'indication première d'une chirurgie sans diagnostic histologique préopératoire.

Cette étude apparaît à contre-courant, au moment où certaines équipes commencent à rapporter leurs séries de cas montrant la faisabilité de la surveillance active (SA) des oncocytomes rénaux prouvés à la biopsie. Cependant, le faible pouvoir discriminant des PBR entre les oncocytomes et les tumeurs du spectre oncocyttaire plaident encore en faveur d'une prise en charge interventionniste.

D. Introduction : version courte

Avec l'augmentation des diagnostics fortuits de petites masses rénales, un nombre important de tumeurs réséquées présentent finalement des caractéristiques bénignes. L'incidence des tumeurs bénignes dans les petites masses rénales atteint 30,9 % et entraîne

rétrospectivement des coûts supplémentaires dus à la chirurgie et aux complications potentielles. Afin de réduire la chirurgie pour tumeur bénigne et la morbidité, à court et long terme, associée à ces procédures, la biopsie de la masse rénale a connu un regain d'intérêt ces dernières années. Il est de plus en plus évident que la biopsie de la masse rénale est d'une bonne précision pour le diagnostic des petites masses rénales et que son utilisation systématique à grande échelle est associée à une diminution de la chirurgie pour les tumeurs bénignes.

Les oncocytomes rénaux sont des tumeurs bénignes qui représentent 3 à 7 % de toutes les masses rénales solides et jusqu'à 18 % si l'on considère uniquement les petites masses rénales. Pendant de nombreuses années, le diagnostic des oncocytomes rénaux était basé sur l'examen anatomopathologique des pièces opératoires en raison du faible taux de biopsie préopératoire. Pour réduire le surtraitement et la morbidité liée à la chirurgie, la surveillance active (SA) des oncocytomes rénaux prouvés par biopsie a été proposée. Cependant, bien que la biopsie se soit avérée précise dans le diagnostic de la masse rénale, son impact réel sur la gestion de la masse rénale et la faisabilité de la SA à long terme sont encore débattus.

E. Objectif de l'étude

Afin d'améliorer nos prises de décision concernant la prise en charge des oncocytomes rénaux, nous avons conduit une revue systématique de la littérature et méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer les bénéfices et risques de la SA des oncocytomes rénaux prouvés à la biopsie.

II. Matériel et Méthodes

i. Protocole et Enregistrement

Nous avons conduit une revue systématique et méta-analyse de la littérature conformément aux directives PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) [79]. Le protocole de recherche défini a priori a été soumis sur PROSPERO.

ii. Stratégie de recherche

Une recherche bibliographique a été réalisée du 26 au 28 septembre 2021 dans les bases de données PubMed/Medline, Scopus et Web of Science. La recherche a été menée avec des termes de recherche définis selon l'approche Population, Intervention, Comparaison et Résultats (PICO). Le PICO suivant a été formulé : "Quels sont les avantages et les inconvénients de la surveillance active chez les patients atteints d'oncocytome rénal prouvé par biopsie ?". Aucun comparateur n'était applicable pour cette étude. Les mots-clés suivants ont été utilisés dans notre stratégie de recherche : (oncocytoma OR oncocytic) AND (biopsy OR surveillance) AND (renal OR kidney). Un premier screen a été effectué indépendamment par deux investigateurs sur la base des titres et des résumés des articles afin d'identifier les rapports inéligibles. Les raisons des exclusions ont été notifiées. Les rapports potentiellement pertinents ont été soumis à un examen du texte intégral, et la pertinence des rapports a été confirmée après le processus d'extraction des données. Les désaccords ont été résolus en consultant un troisième co-auteur.

iii. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus les études si elles analysaient des patients atteints d'oncocytome rénal prouvé par biopsie et pris en charge initialement par SA. En cas de duplicatas, nous avons retenu soit la publication de meilleure qualité, soit la plus récente. Les revues, les méta-analyses, les lettres, les éditoriaux, les résumés de congrès, les réponses aux auteurs, les cases report et les articles non anglophones ont été exclus. Aucune restriction sur la date de publication n'a été appliquée.

iv. Extraction des données et analyse

Deux auteurs ont effectué un premier tri indépendant sur la base des titres et des résumés, et ont noté la cause de l'exclusion des rapports inéligibles. Ces deux auteurs ont extrait indépendamment les variables suivantes des études incluses : nom du premier auteur, année de publication, pays de recherche, conception de l'étude, période de recrutement des patients, nombre de patients inclus, taille médiane de la tumeur initiale (mm), suivi médian (mois), protocole de SA, croissance de la tumeur (mm/an), taux de conversion en traitement définitif (taux, indications, facteurs de risque et corrélation entre la pièce opératoire si le traitement définitif était la chirurgie), complications et fonction rénale (entre les patients restés sous SA et ceux ayant eu un traitement définitif), la survie sans métastase et la survie globale. Toutes les divergences concernant l'extraction des données ont été résolues par consensus avec un troisième co-auteur.

v. Evaluation du risque de biais

Le risque de biais (RoB) des études incluses a été évalué selon l'outil "Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions (ROBINS-I)" [80]. ROBINS-I est l'outil recommandé par la revue Cochrane pour les études non randomisées interventionnelles.

De plus, deux examinateurs ont évalué indépendamment le RoB en utilisant cinq facteurs de confusion qui ont été identifiés a priori : intervalle entre deux examens radiologiques, type d'imagerie, raison du passage de la SA au traitement définitif, différenciation de l'oncocytome des autres tumeurs oncocytaires et croissance annuelle de la tumeur.

Les résumés et représentations graphiques de l'évaluation du RoB ont été générés à l'aide du Cochrane Review Manager 5.4 (RevMan 5.4 ; The Cochrane Centre, Copenhague, Danemark). Le niveau de RoB global a été jugé comme présentant un risque "faible", "peu clair" ou "élevé".

vi. Analyses statistiques

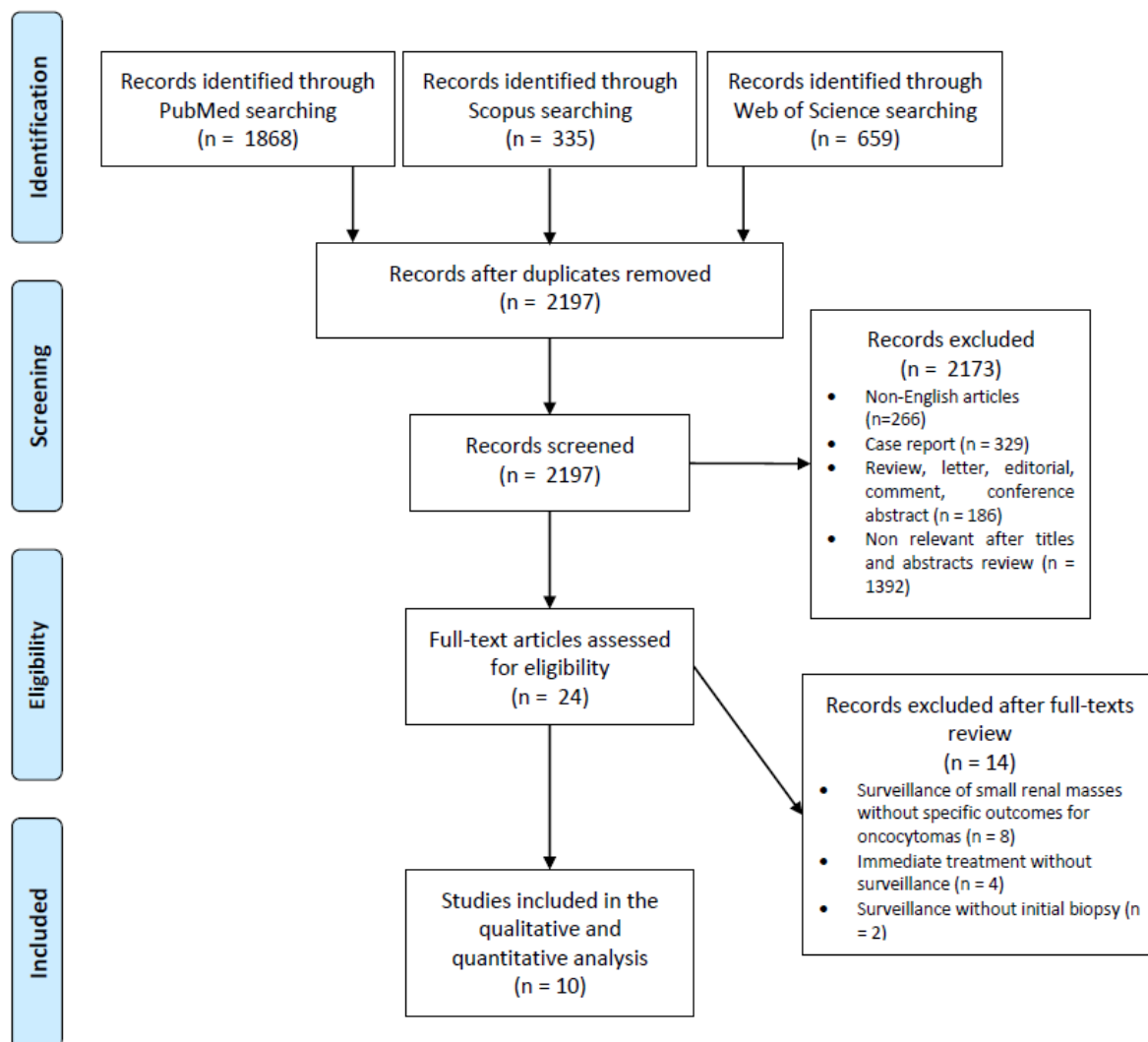
Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 4.0.2 de R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). Les mesures d'intérêt comprenaient la taille initiale de la tumeur (mm), le taux de croissance annuel (mesuré en mm/an) et la durée du suivi (mois). Pour rapporter ces résultats, la fonction "metamedian" de R méta-analyse les tailles d'effet spécifiques à l'étude en appliquant la méthode de la médiane pondérée des médianes dans des contextes à un échantillon unique, comme décrit par McGrath et al [81]. Les cas de métastases et de décès, toutes causes confondues, ont été extraits des articles sélectionnés sous forme de nombres et de pourcentages.

III. Résultats

i. Sélection des études

Le processus de sélection des études est décrit dans le diagramme PRISMA (Figure 6). Au total, 2 862 rapports initiaux ont été identifiés. Après la suppression des doublons, un premier *screen* des titres et des résumés, et l'examen du texte intégral, 10 études ont été retenues pour l'analyse qualitative et quantitative [82-91].

Figure 6 – Diagramme PRISMA



ii. Caractéristiques des études

Les caractéristiques de base des études incluses sont présentées dans le tableau 1. Toutes les études incluses (n=10) étaient rétrospectives. Parmi celles-ci, six étaient des études non comparatives, une a rapporté une comparaison entre la SA et la néphrectomie partielle, et trois entre l'oncocytome et d'autres CCR. La taille des échantillons variait de 15 à 98 cas, soit un total de 633 patients, la taille initiale de la tumeur variait de 15 à 34 mm, et le suivi médian variait de 29 à 43 mois.

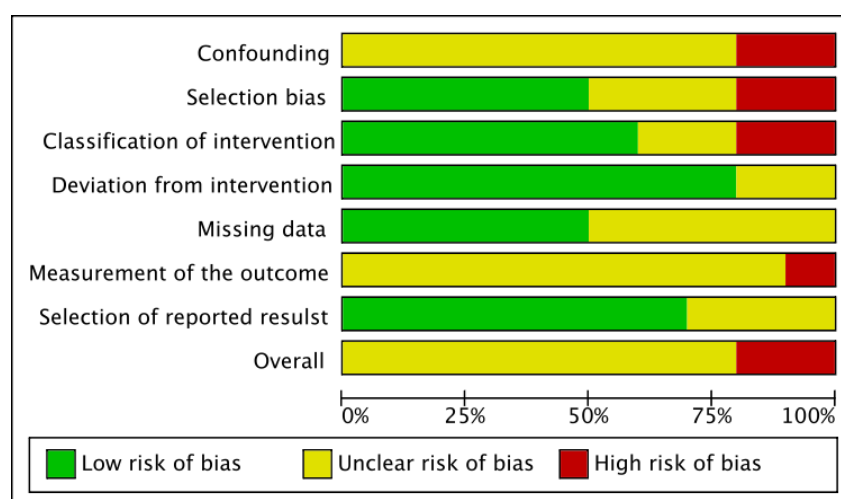
Tableau 2 – Caractéristiques des études incluses évaluant la SA dans les oncocytomes rénaux prouvés à la biopsie

Auteur	Année	Pays	Type d'étude	Période d'étude	Nombre de patients inclus	Taille tumorale médiane initiale (mm)	Durée de suivi médiane (mois)
Neuzillet et al.	2005	France	Retrospective	1998-2004	15	34	40.1
Kawaguchi et al.	2011	Canada	Retrospective	2004-2010	29	26	40
Kurup et al.	2012	US	Retrospective	2000-2009	25	15	33
Richard et al.	2016	Canada	Retrospective	2003-2014	79	N/A	43
Liu et al.	2016	Australie	Retrospective	2000-2014	53	30	34
Alderman et al.	2016	US	Retrospective	2006-2013	96	28	33
Miller et al.	2018	US	Retrospective	2003-2016	78	N/A	39.8
Neves et al.	2021	UK	Retrospective	2012-2019	98	34	29
Deledalle et al.	2021	France	Retrospective	2010-2016	89	26	36
Meagher et al.	2021	US	Retrospective	2006-2018	71	26	35.3

iii. Evaluation des biais

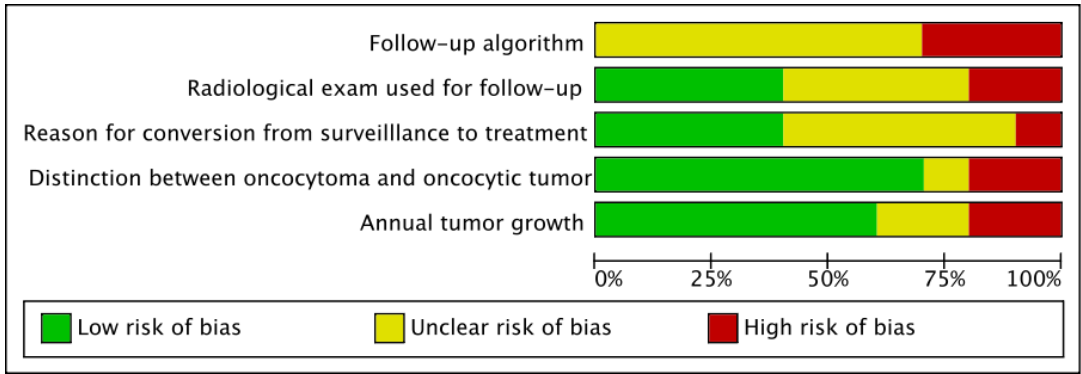
L'évaluation du RoB est résumée dans la figure 2 (en utilisant l'outil ROBINS-I) et la figure 3 (en utilisant les cinq facteurs de confusion définis a priori). Toutes les études ont été jugées avoir un RoB modéré à élevé en utilisant l'outil ROBINS-I. De même, le RoB utilisant les cinq facteurs de confusion a montré un RoB peu clair ou élevé pour la plupart des domaines évalués.

Figure 7 – Evaluation du risque de biais en utilisant l'outil ROBINS-1



	Confounding	Selection bias	Classification of intervention	Deviation from intervention	Missing data	Measurement of the outcome	Selection of reported result	Overall
alderman 2016	●	?	?	+	?	?	?	●
Deledalle 2021	?	+	+	+	+	?	+	?
Kawagushi 2011	?	+	+	+	+	?	+	?
Kurup 2012	?	●	●	?	?	●	?	?
Liu 2015	?	+	+	+	?	?	+	?
meagher 2018	?	●	+	?	?	?	+	●
Miller 2018	●	?	●	+	+	?	+	?
Neuzillet 2005	?	+	+	+	+	?	+	?
Neves 2021	?	?	?	+	+	?	+	?
Richard 2016	?	+	+	+	?	?	?	?

Figure 8 – Evaluation du risque de biais en utilisant les facteurs de confusion définis a priori



	Follow-up algorithm	Radiological exam used for follow-up	Reason for conversion from surveillance to treatment	Distinction between oncocytoma and oncocytic tumor	Annual tumor growth
alderman 2016	?	?	?	+	?
Deledalle 2021	?	+	+	+	+
Kawagushi 2011	?	?	?	-	+
Kurup 2012	-	+	?	?	+
Liu 2015	-	+	+	+	+
meagher 2018	?	?	?	-	?
Miller 2018	?	-	?	+	-
Neuzillet 2005	?	-	+	+	-
Neves 2021	?	?	+	+	+
Richard 2016	-	+	-	+	+

iv. Conversion de la SA à un traitement définitif

Six études incluant 433 patients ont rapporté les taux de conversion de la SA en traitement définitif [82][83][84][87][88][89]. Dans les études regroupées, le suivi médian était de 34,5 (IC 95% 30,6-38,4) mois. La proportion de patients ayant eu une intervention différée après une période initiale de SA variait entre 5 et 40 %. L'analyse des données regroupées indique un taux de conversion global de 17,3 % (n=75). Chez les patients en SA, le taux de conversion estimé pour un traitement définitif était de 6 % par an. Les traitements définitifs ont consisté en 35 thérapies ablatives et 40 interventions chirurgicales. Le type de thérapie ablatrice (radiofréquence ou cryoablation) et de chirurgie (néphrectomie partielle ou radicale) utilisé n'a pas été signalé dans toutes les études, ce qui empêche une comparaison précise de la fréquence des traitements définitifs utilisés.

Les indications de conversion ont été rapportées dans 5 études [82][83][87][88][89], portant sur un total de 49/334 patients ayant eu un traitement définitif. Les indications détaillées rapportées pour la conversion étaient les suivantes : croissance rapide de la tumeur (n=32/49, 65%), souhait du patient (n=6/49, 13%), apparition de symptômes (n=5/49, 10%), changement de la forme de la tumeur (n=4/49, 8%), et volume important de la tumeur au départ (>100 et 87 mm, n=2/49, 4%).

Trois études ont évalué les facteurs de risque de conversion un traitement définitif [82][87][89]. L'âge au moment du diagnostic était corrélé à la probabilité d'un traitement définitif dans les trois études (Deledalle et al. [82] : 61 vs 69 ans, p=0,002 ; Neuzillet et al. [87] : 45,5 vs 65,6 ans, p=0,001 ; Liu et al. [89] : 52 vs 65 ans, p=0,02). Les autres facteurs identifiés étaient un indice de comorbidité de Charlson plus faible (4 vs 2 ; p<.01) et un taux de croissance tumorale plus élevé pendant le suivi (3.8 vs 1.5 mm/an ; p<.001) selon Deledalle et

al [82], et une taille tumorale plus importante au moment du diagnostic (50 mm vs 27.3 mm, $p=0.02$) selon Neuzillet et al [87].

Cinq études ont comparé la concordance pathologique entre la biopsie initiale de la masse rénale et l'analyse finale de la pièce opératoire [82][84][87][88][89] incluant 34 patients. Parmi ceux-ci, 31 cas chirurgicaux ont été confirmés comme étant des oncocytomes, deux avaient une tumeur hybride, et dans un cas, l'anatomopathologiste ne pouvait pas exclure un CCR de bas grade avec des caractéristiques oncocytaires. Les données regroupées indiquent que le taux de concordance entre la biopsie et la pièce opératoire était de 91,1 %.

v. Croissance tumorale

Le taux de croissance annuel d'un oncocytome a été rapporté dans sept études, incluant 451 patients [82][83][85][88][89][90][91]. La taille tumorale maximale initiale médiane regroupée était de 25,8 mm (IC 95 % : 17-34,6). Le taux de croissance médian regroupé était de 1,55 mm/an [IC 95 % : 0,9 à 2,2 mm/an] avec une hétérogénéité modérée entre les études (les taux de croissance médians allaient de 1 à 2,7 mm/an). La distribution des taux de croissance a été rapportée dans quatre études (265 patients et 276 tumeurs) [82][88][89][91]. La taille de la tumeur a diminué dans 38 cas (13,8 %), un taux de croissance de 0 à 5 mm/an a été rapporté dans 199 tumeurs (72,1 %), et un taux de croissance > 5 mm/an a été rapporté dans 39 cas (14,1 %).

Trois études ont évalué les facteurs associés à la croissance tumorale [82][83][91]. Deux études n'ont pas réussi à identifier les facteurs prédictifs de croissance [82][91] tandis que Richard et al. ont trouvé que la taille initiale de la tumeur était associée à la croissance de la

tumeur dans une analyse multivariée [83]. Cependant, cette analyse a été menée dans une cohorte de tumeurs oncocytaires (oncocytome et CCR chromophile) [83].

vi. Fonction rénale chez les patients en SA vs traités

Les résultats sur la fonction rénale ont été rapportés dans deux études [85][86]. Meagher et al. ont comparé les résultats de la fonction rénale chez les patients sous SA et ceux ayant eu une néphrectomie partielle (NP) [86]. Deux cent quatre-vingt-quinze patients ont été analysés (224 PN/71 SA, suivi médian de 37,4 mois). Les deux groupes avaient un DFG similaire (SA 79,6 vs PN 77, $p=0,96$) et une taille de tumeur similaire (SA 2,6 vs PN 2,9 cm, $p=0,10$) à l'inclusion. Le DFG moyen aux dernières nouvelles était plus bas dans le groupe SA (64,3 vs PN 70,5 mL/min/1,73m², $p=0,03$), avec un taux plus élevé d'insuffisance rénale chronique < 60 mL/min/1,73m² (28,2% vs 12,1%, $p<0,001$). Miller et al. ont comparé, dans une cohorte de tumeurs oncocytaires rénaux, le déclin de la fonction rénale à 1 et 3 ans de suivi par rapport à la fonction rénale de base (%), en fonction du traitement utilisé [85]. La fonction rénale après traitement était plus faible pour les patients ayant eu une néphrectomie élargie à 1 (78,5 % du DFG) et 3 (77,4 % du DFG) ans par rapport à la NP (94,2 % et 96,6 %), la thérapie ablative (90,0 % et 94,2 %) et la SA (99,6 % et 95,9 %) ($p<0,01$).

vii. Complications chez les patients en SA vs traités

Meagher et al. ont comparé les taux de complication chez les patients sous SA par rapport aux patients traités [86]. Un taux de complication plus élevé a été observé dans le groupe NP (45/224, 20%) que dans le groupe SA (7/71, 9,9%), mais la différence n'était pas significative ($p=0,051$). Les complications de haut grade ont été enregistrées uniquement dans le groupe

NP (10/224, 4,5 %). Dans la série de Deledalle et al [82], aucune complication n'a été rapportée chez les patients qui sont restés sous SA alors que trois complications majeures ont été enregistrées chez 3/24 (13%) patients qui ont eu un traitement définitif.

viii. Protocole de SA

Le protocole de SA a été décrit dans cinq études [82][83][87][89][91]. Les examens IRM, échographie et TDM ont été respectivement utilisés dans trois [82][83][91], quatre [82][83][87][89] et cinq protocoles [82][83][87][89][91]. La fréquence des examens radiologiques variait selon les études : tous les 3 à 6 mois [83], 6 à 12 mois [87][89][91], ou au moins une fois par an [82].

ix. Résultats oncologiques

Cinq études ont évalué la survie sans métastase, incluant 395 patients [82][83][84][85][89]. Après un suivi médian groupé de 35 (IC 95 % 31-39) mois, aucune métastase n'a été enregistrée.

La survie globale a été rapportée dans deux études [83][88]. Après un suivi médian groupé de 35,4 (intervalle 21,7-49) mois chez 177 patients, 6 décès (3,4 %) non liés à l'oncocytome ont été enregistrés.

IV. Discussion

i. Principaux résultats et interprétation

La prise en charge idéale de l'oncocytome rénal fait l'objet d'un débat permanent, en particulier avec la pratique accrue de la biopsie prétraitement et la connaissance croissante de son histoire naturelle indolente. Pour répondre à cette question, nous avons réalisé la première revue systématique et méta-analyse analysant les avantages et les inconvénients de la SA des oncocytomes rénaux prouvés par biopsie.

La SA semble être oncologiquement sûre. Aucun décès lié à un oncocytome ni aucune métastase à distance n'ont été signalés dans les études incluses. Le concept de SA diffère du concept de *watchful waiting* car un nombre significatif de patients ont eu un traitement définitif après une période initiale de SA. Le taux de conversion global était de 17,3 %, mais une grande hétérogénéité a été observée parmi les études incluses, allant de 5 à 40 %. Ces résultats soulignent l'absence de consensus concernant les critères qui indiquent un traitement définitif. Dans toutes les études, la croissance rapide de la tumeur était le principal critère pour indiquer un traitement définitif. Le seuil pour définir la croissance rapide de la tumeur n'a pas été rapporté et semblait subjectif dans certaines études [82-83] alors qu'un seuil de 5 mm/an a été utilisé dans d'autres [87-89]. Cette approche pourrait être intéressante pour traiter la tumeur dans une fenêtre où une technique d'épargne néphronique est encore possible. A l'inverse, l'indication d'un traitement définitif basé uniquement sur la croissance tumorale est discutable. Certaines données comparant les taux de croissance entre différentes histologies de tumeur rénale suggèrent que les taux de croissance des CCR et des oncocytomes ne sont pas différenciables [83,92-93]. De plus, les données regroupées indiquent que le taux de concordance entre la biopsie et le l'anatomopathologie finale était

de 91,1 %, soulignant qu'un grand nombre de traitements définitifs chez les patients présentant une croissance tumorale rapide auraient pu être évités. Ces résultats sont différents de ceux rapportés par Patel et al, qui ont montré que seulement 31 des 48 (64,6 %) tumeurs oncocytaires à la biopsie de la masse rénale se sont avérés être des oncocytomes à l'examen anatomopathologique final [77]. La similarité histologique de l'oncocytome rénal avec d'autres lésions oncocytaires a créé une division parmi les pathologistes quant à savoir si un diagnostic direct d'oncocytome (avec des caractéristiques typiques sur l'échantillon de biopsie) est préférable après la biopsie ou si une terminologie plus générale, telle que celle de tumeur oncocyttaire, devrait être utilisée. Ces différences entre "oncocytome" et "tumeurs oncocytaires" ajoutent de la confusion dans le domaine de l'oncocytome rénal car de nombreuses études ne font aucune distinction entre ces entités, ce qui pourrait expliquer la corrélation variable décrite entre les biopsies et les anatomopathologies finales.

Les décisions de traitement sont notoirement complexes, en particulier pour les patients présentant un oncocytome diagnostiqué de manière fortuite à un stade asymptomatique. Le risque de méconnaître une tumeur hybride ou un CCR et l'impact psychologique d'un diagnostic de tumeur et d'une surveillance prolongée doivent être mis en balance avec la morbidité potentielle associée à un traitement définitif. Sans surprise, l'anxiété du patient conduisant à l'arrêt de la SA était impliquée dans 13% des indications de traitement définitif. Alors que le choix du patient est une question cruciale et bien étudiée dans d'autres cancers comme le cancer de la prostate [94-95], aucune donnée n'a été rapportée dans la gestion de l'oncocytome rénal. Pour améliorer la prise de décision, les patients doivent être informés que la SA d'un oncocytome prouvé par biopsie est sûre et qu'aucune progression à distance n'a été rapportée à ce jour, et qu'une intervention différée est possible en cas d'évolution atypique. À l'inverse, les patients qui optent pour la SA doivent savoir que la biopsie de

tumeurs rénales est associée à une certaine incertitude en raison de la difficulté à les différencier des autres néoplasmes rénaux oncocytaires.

La sécurité oncologique associée à la SA des oncocytomes doit être mise en balance avec le risque de détérioration de la fonction rénale. Maegher et al. ont montré que la SA était associée à un développement plus élevé de maladies rénales chroniques de novo que la chirurgie d'épargne néphronique [86]. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les critères de sélection pour déterminer si une surveillance ou une chirurgie sera appliquée n'ont pas été rapportés par les auteurs. En outre, deux études ont comparé les résultats fonctionnels rénaux de la SA au traitement immédiat des petites masses rénales [96-97]. Les deux études ont montré que la SA avait des résultats fonctionnels similaires à ceux de la NP. De futures études bien conçues avec des définitions claires des critères d'inclusion pour chaque bras de traitement sont nécessaires pour répondre à cette question.

La progression radiologique ne peut être évaluée qu'avec une imagerie appropriée. Cependant, il n'existe pas de consensus fondé sur des preuves concernant le type et le rythme de l'imagerie de suivi. À la lumière des protocoles publiés, le SA repose généralement sur un examen radiologique au moins annuel, en alternant entre la TDM et un examen non irradiant comme l'échographie ou l'IRM. Le risque de métastases des oncocytomes rénaux est encore pratiquement inconnu. Cependant, le scanner thoracique n'a pas été inclus dans les protocoles de SA, ce qui peut conduire à une sous-estimation du risque de métastase. Ce risque existerait notamment en cas d'erreur de diagnostic lors de la biopsie initiale entre oncocytome et CCR chromophile. Dans la présente revue, aucun cas de métastase à distance n'a été trouvé parmi les 395 patients extraits de cinq études différentes. En revanche, nous disposons de données rassurantes provenant de l'étude prospective non randomisée multi-

institutionnelle Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) qui a recruté 497 patients atteints de petites masses rénales. Aucun des patients ayant choisi la SA n'a développé de maladie métastatique ou n'est décédé au cours du suivi [98].

Toutes les études ont été publiées sur une période relativement longue (1998-2019), au cours de laquelle les indications de la biopsie rénale ont pu varier considérablement. De plus, l'inclusion des patients dans un protocole de SA était laissée à la discrétion des cliniciens dans la plupart des études incluses, sans critères d'éligibilité définis a priori, ce qui augmente le risque de biais de sélection. Enfin, toutes les études ont été menées dans des pays occidentaux, ce qui limite potentiellement la généralisation à d'autres contextes de soins.

ii. Limites des études et de la revue

Plusieurs limites doivent être reconnues. Premièrement, la quantité et la qualité des données disponibles sur la SA des oncocytomes rénaux prouvés par biopsie restent limitées. Étant donné la conception non comparative et rétrospective de la plupart des études incluses, les données sommaires rapportées dans cette revue sont aussi probablement biaisées. L'absence de suivi à long terme est également une limite commune à toutes les études incluses dans cette revue, ce qui empêche les cliniciens d'informer les patients de la sécurité à long terme de la SA à des fins de prise de décision. Cependant, elles représentent les seules données actuellement disponibles dans la littérature pour informer au mieux nos patients.

Patel et al. ont montré dans leur méta-analyse de 205 biopsies de masses rénales oncocytaires que la valeur prédictive positive du diagnostic d'oncocytome à la biopsie était de 67% [77]. Cependant, si l'on considère les études individuellement, le taux de confirmation du diagnostic d'oncocytome sur la pièce opératoire finale variait de 25% à 100% [77]. Cette grande

hétérogénéité soulève le rôle important de l'interprétation par les anatomopathologistes. Dans la présente revue, les données concernant l'expérience des pathologistes étaient rares. Par conséquent, des essais à grande échelle bien conçus avec un examen centralisé des lames pathologiques sont nécessaires pour confirmer les résultats de la présente étude.

iii. Implications pour la pratique et les futures recherches

Cette revue montre que la biopsie des oncocytomes rénaux évite un traitement définitif immédiat et permet de maintenir la plupart des patients sous SA à moyen terme. Des études incluant un suivi prolongé sont nécessaires pour évaluer la sécurité à long terme de la SA dans les oncocytomes prouvés par biopsie. Afin de pouvoir comparer la SA et le traitement immédiat, les études futures devraient également fournir une évaluation médico-économique, ainsi que la qualité de vie rapportée par les patients.

Bien qu'une biopsie systématique prétraitement ait le potentiel de réduire la chirurgie pour tumeur bénigne, il a été démontré que même les centres qui pratiquent les PBR en routine ont toujours un niveau non nul de chirurgie pour tumeur bénigne [76]. Le principal facteur de risque rapporté pour le passage au traitement définitif était le jeune âge au moment du diagnostic [82,87,89]. Le traitement définitif peut encore être indiqué chez les jeunes patients ayant une longue espérance de vie et ne souhaitant pas être soumis à une surveillance rigoureuse tout au long de leur vie. Dans ce cas, le diagnostic d'oncocytome par biopsie doit privilégier une technique d'épargne néphronique lorsque cela est possible.

Définir des critères standardisés pour l'arrêt de la SA est indispensable. Le seuil de 5 mm/an pour définir un taux de croissance rapide et indiquer ensuite un traitement définitif est basé principalement sur des preuves de faible niveau [87]. Un seuil biologique ou radiologique plus

pertinent pourrait devenir la norme. A titre d'exemple, un seuil de taux de croissance pourrait déclencher une nouvelle biopsie ou une nouvelle modalité d'imagerie avant de discuter des options de traitement. Le TEP/TDM au 99mTc-sestamibi a le potentiel d'épargner à un nombre important de patients des procédures invasives [45-46]. Avant sa mise en œuvre clinique, des études de plus grande envergure sont nécessaires pour mieux définir la précision diagnostique de cette imagerie et sa place exacte dans le protocole de SA.

V. Conclusion

La SA d'un oncocytome rénal prouvé par biopsie est une alternative faisable et sûre au traitement immédiat, avec un taux de conversion cumulé à moyen terme de 17,3 %. Cependant, les études incluses présentaient un risque élevé de biais et les données de suivi à long terme font défaut. Pour améliorer la prise de décision, les préférences et les attentes des patients doivent également être prises en compte.

Bibliographie

- [1] Schaffer, J. Beiträge zur Histologie menschlicher Organe. IV. Zunge. V. Mundhöhle-Schlundkopf. VI. Oesophagus. VII. Cardia. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Math.-naturw. Cl., Wien, 1897, 66, Pt. 3, 353-455.
- [2] Hamperl, H. Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie menschlicher Speicheldrüsen. Z Mikroskop Anat Forsch 1931 ;27:1-55.
- [3] Hamperl, H. Über das Vorkommen von Onkozyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten. Virchows Arch 1936 298:327-375.
- [4] Olen E, Hansen LS. The eosinophilic cells of the parathyroid (oxyphil cells), salivary (oncocytes), and thyroid (Hürthle cells) glands. Light and electron microscopic observations. Lab Invest 1962 ;11:933-941
- [5] Tandler B, Hutter RVP, Erlandson RA. Ultrastructure of oncocytoma of the parotid gland. Lab Invest 1970 ;23:567-580
- [6] Carlsson B, Domeij S, Helander HF. A quantitative ultrastructural study of a parotid oncocytoma. Arch Pathol Lab Med 1979 ;103:471-474
- [7] Dimauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakargawa M, Devivo DC. Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 1985 ;17:521-538
- [8] Lennox B. The large-cell small acinar thyroid tumor of Langerhans and the incidence of related cell groups in the human thyroid. J Pathol Bacteriol 1948 ;60:295-305
- [9] Jaffe RH. Adenolymphoma (oncocytoma) of parotid gland. Am. J. Cancer, 1932 ; 16 : 1415-1423.

- [10] Zippel. Zur Kenntnis der Oncocytoeme. Virchows Arch A Pathol Anat 1942;308:360–82.
- [11] Klein MJ, Valensi QJ. Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features. A clinicopathologic study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. Cancer. 1976 Aug;38(2):906-14.
- [12] P.A. Humphrey. Oncocytoma of the kidney. J Urol, 187 (5) (2012), pp. 1854-1855
- [13] 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. 2016 Jul;70(1):93-105.
- [14] Fan YH, Chang YH, Huang WJ, Chung HJ, Chen KK. Renal oncocytoma: Clinical experience of Taipei Veterans General Hospital. J Chin Med Assoc. 2008;71:254–258.
- [15] Romis L, Cindolo L, Patard JJ, et al. Frequency, clinical presentation and evolution of renal oncocytomas: multicentric experience from a European database. Eur Urol. 2004 Jan;45(1):53-7; discussion 57.
- [16] Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol. 2003 Jul;18(3):935-42.
- [17] Steiner G, Sidransky D. Molecular differential diagnosis of renal carcinoma: from microscopes to microsatellites. Am J Pathol. 1996 Dec;149(6):1791-5.
- [18] Bugert P, Kovacs G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. Am J Pathol. 1996 Dec;149(6):2081-8.
- [19] Kovacs A, Kovacs G. Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinomas. Genes Chromosomes Cancer. 1992 Apr;4(3):267-8.

- [20] Kovacs G, Welter C, Wilkens L, Blin N, Deriese W. Renal oncocytoma. A phenotypic and genotypic entity of renal parenchymal tumors. *Am J Pathol.* 1989 May;134(5):967-71.
- [21] Simonnet H, Demont J, Pfeiffer K, et al. Mitochondrial complex I is deficient in renal oncocytomas. *Carcinogenesis.* 2003 Sep;24(9):1461-6.
- [22] Welter C, Kovacs G, Seitz G, Blin N. Alteration of mitochondrial DNA in human oncocytomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989 Sep;1(1):79-82.
- [23] Kovacs A, Storkel S, Thoenes W, Kovacs G. Mitochondrial and chromosomal DNA alterations in human chromophobe renal cell carcinomas. *J Pathol.* 1992 Jul;167(3):273-7.
- [24] Simonnet H, Alazard N, Pfeiffer K, et al. Low mitochondrial respiratory chain content correlates with tumor aggressiveness in renal cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 2002 May;23(5):759-68.
- [25] Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet.* 2001 Oct;69(4):876-82.
- [26] Weirich G, Glenn G, Junker K, et al. Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):335-40.
- [27] Nagashima Y, Mitsuya T, Shioi KI, et al. Renal oncocytosis. *Pathol Int.* 2005 Apr;55(4):210-5.
- [28] Katz DS, Gharagozloo AM, Peebles TR, Oliphant M. Renal oncocytomatosis. *Am J Kidney Dis.* 1996 Apr;27(4):579-82.

- [29] Leroy X, Lemaitre L, De La Taille A, et al. Bilateral renal oncocytosis with renal failure. Arch Pathol Lab Med. 2001 May;125(5):683-5.
- [30] Vecchioli Scaldazza C, Morosetti C. Oncocytic cells and parenchymal tumors of the kidney. Arch Esp Urol. 1996 Jun;49(5):538-44.
- [31] Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Renal oncocytoma: a clinicopathological analysis of 45 consecutive cases. BJU Int. 2005 Dec;96(9):1275-9.
- [32] Romis L, Cindolo L, Patard JJ, et al. Frequency, clinical presentation and evolution of renal oncocytomas: multicentric experience from a European database. Eur Urol. 2004 Jan;45(1):53-7; discussion 57.
- [33] Dey S, Noyes SL, Uddin G, Lane BR. Palpable Abdominal Mass is a Renal Oncocytoma: Not All Large Renal Masses are Malignant. Case Rep Urol. 2019 Aug 8;2019:6016870.
- [34] Jayaratna I, Munver R, Disick G, Han MW, Sawczuk I. Paraneoplastic hypertension associated with renal oncocytoma: management with cryoablation. Urology. 2009 Jan;73(1):209.e9-11.
- [35] Sasaguri K, Takahashi N, Gomez-Cardona D, et al. Small (< 4 cm) Renal Mass: Differentiation of Oncocytoma From Renal Cell Carcinoma on Biphasic Contrast-Enhanced CT. AJR Am J Roentgenol. 2015 Nov;205(5):999-1007.
- [36] Sankineni S, Brown A, Cieciera M, Choyke PL, Turkbey B. Imaging of renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2016 Mar;34(3):147-55.

- [37] Mistry R, Manikandan R, Williams P, Philip J, Littler P, Foster CS, Parsons KF. Implications of computer tomography measurement in the management of renal tumours. *BMC Urol*. 2008 Nov 4;8:13.
- [38] Williamson SR. Renal Oncocytoma With Perinephric Fat Invasion. *Int J Surg Pathol*. 2016 Oct;24(7):625-6.
- [39] Wobker SE, Przybycin CG, Sircar K, Epstein JI. Renal oncocytoma with vascular invasion: a series of 22 cases. *Hum Pathol*. 2016 Dec;58:1-6.
- [40] Paño B, Macías N, Salvador R, Torres F, Buñesch L, Sebastià C, Nicolau C. Usefulness of MDCT to Differentiate Between Renal Cell Carcinoma and Oncocytoma: Development of a Predictive Model. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Apr;206(4):764-74.
- [41] Li Y, Huang X, Xia Y, Long L. Value of radiomics in differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Oct;45(10):3193-3201.
- [42] Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*. 2008 Jul-Aug;28(4):985-1003.
- [43] Young JR, Coy H, Kim HJ, et al. Performance of Relative Enhancement on Multiphasic MRI for the Differentiation of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (RCC) From Papillary and Chromophobe RCC Subtypes and Oncocytoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Apr;208(4):812-819.
- [44] Johnson NB, Johnson MM, Selig MK, Nielsen GP. Use of electron microscopy in core biopsy diagnosis of oncocytic renal tumors. *Ultrastruct Pathol*. 2010 Aug;34(4):189-94.

- [45] Rowe SP, Gorin MA, Gordetsky J, et al. Initial experience using 99mTc-MIBI SPECT/CT for the differentiation of oncocytoma from renal cell carcinoma. Clin Nucl Med. 2015 Apr;40(4):309-13.
- [46] Gorin MA, Rowe SP, Baras AS, et al. Prospective Evaluation of (99m)Tc-sestamibi SPECT/CT for the Diagnosis of Renal Oncocytomas and Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumors. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):413-6.
- [47] Pearse HD, Houghton DC. Renal oncocytoma. Urology. 1979 Jan;13(1):74-7.
- [48] Johnson JR, Thurman AE, Metter JB, Bannayan GA. Oncocytoma of kidney. Urology. 1979 Aug;14(2):181-5.
- [49] Mitchell KM, Shilkin KB. Renal oncocytoma. Pathology. 1982 Jan;14(1):75-80.
- [50] Merino MJ, Livolsi VA. Oncocytomas of the kidney. Cancer. 1982 Nov 1;50(9):1852-6.
- [51] van der Walt JD, Reid HA, Risdon RA, Shaw JH. Renal oncocytoma. A review of the literature and report of an unusual multicentric case. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1983;398(3):291-304.
- [52] Sarkar, E., Ejeckam, G. C., McCaughey, W. T. E. and Tolnai, G. Oncocytic tumors of the kidney (so-called "renal oncocytomas"). Abstract. Lab. Invest., 40: 282, 1979.
- [53] Eble JN, Hull MT. Morphologic features of renal oncocytoma: a light and electron microscopic study. Hum Pathol. 1984 Nov;15(11):1054-61.
- [54] Yoshida SO, Imam A, Olson CA, Taylor CR. Proximal renal tubular surface membrane antigens identified in primary and metastatic renal cell carcinomas. Arch Pathol Lab Med. 1986 Sep;110(9):825-32.

- [55] Störkel S, Pannen B, Thoenes W, Steart PV, Wagner S, Drenckhahn D. Intercalated cells as a probable source for the development of renal oncocytoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1988;56(3):185-9.
- [56] Thierry S, Kammerer-Jacquet SF, Dugay F, et al. Oncocytome avec thrombus dans la veine rénale : à propos d'un cas [Oncocytoma with a thrombus into the renal vein: A case report]. *Prog Urol*. 2017 Jan;27(1):1-2. French.
- [57] Trpkov K., Yilmaz A., Uzer D., Dishongh K.M., Quick C.M., Bismar T.A., et al. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features: problematic features in oncocytoma *Histopathology* 2010;57:893-906.
- [58] Wobker S.E., Przybycin C.G., Sircar K., Epstein J.I. Renal oncocytoma with vascular invasion: a series of 22 cases. *Hum Pathol* 2016;58 : 1-6.
- [59] Giunchi F, Fiorentino M, Vagnoni V, et al. Renal oncocytosis: a clinicopathological and cytogenetic study of 42 tumours occurring in 11 patients. *Pathology*. 2016 Jan;48(1):41-6.
- [60] Sankineni S, Brown A, Cieciera M, Choyke PL, Turkbey B. Imaging of renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2016 Mar;34(3):147-55.
- [61] Williamson SR, Gadde R, Trpkov K, et al. Diagnostic criteria for oncocytic renal neoplasms: a survey of urologic pathologists. *Hum Pathol*. 2017 May;63:149-156.
- [62] Yusenko MV. Molecular pathology of renal oncocytoma: a review. *Int J Urol*. 2010 Jul;17(7):602-12.
- [63] Trpkov K, Williamson SR, Gao Y, et al. Low-grade oncocytic tumour of kidney (CD117-negative, cytokeratin 7-positive): a distinct entity? *Histopathology*. 2019 Aug;75(2):174-184.

- [64] He H, Trpkov K, Martinek P, et al. "High-grade oncocytic renal tumor": morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 14 cases. *Virchows Arch*. 2018 Dec;473(6):725-738.
- [65] Johnson NB, Johnson MM, Selig MK, Nielsen GP. Use of electron microscopy in core biopsy diagnosis of oncocytic renal tumors. *Ultrastruct Pathol*. 2010 Aug;34(4):189-94.
- [66] G. Paner, M.B. Amin, H. Moch, S. Störkel. Chromophobe renal cell carcinoma. H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright, V.E. Reuter (Eds.), *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*, International Agency for Research on Cancer, Lyon (2016), pp. 27-28
- [67] Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J Pathol*. 1988 Aug;155(4):277-87.
- [68] Bensalah K, Bigot P, Albiges L, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : prise en charge du cancer du rein [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: management of kidney cancer]. *Prog Urol*. 2020 Nov;30(12S):S2-S51. French.
- [69] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol*. 2019 May;75(5):799-810.
- [70] Kim JH, Li S, Khandwala Y, Chung KJ, Park HK, Chung BI. Association of Prevalence of Benign Pathologic Findings After Partial Nephrectomy With Preoperative Imaging Patterns in the United States From 2007 to 2014. *JAMA Surg*. 2019 Mar 1;154(3):225-231.
- [71] Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998 Feb;51(2):203-5.

- [72] Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*. 2008 Oct;180(4):1257-61; discussion 1261.
- [73] Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*. 2016 Apr;69(4):660-673.
- [74] Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):1007-13.
- [75] Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006; 68: 737–40.
- [76] Richard PO, Lavallée LT, Pouliot F, et al. Is Routine Renal Tumor Biopsy Associated with Lower Rates of Benign Histology following Nephrectomy for Small Renal Masses? *J Urol*. 2018 Oct;200(4):731-736.
- [77] Patel HD, Druskin SC, Rowe SP, Pierorazio PM, Gorin MA, Allaf ME. Surgical histopathology for suspected oncocytoma on renal mass biopsy: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2017 May;119(5):661-666.
- [78] Neves JB, Withington J, Fowler S, et al. Contemporary surgical management of renal oncocytoma: a nation's outcome. *BJU Int*. 2018 Jun;121(6):893-899.
- [79] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
- [80] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919.

- [81] McGrath S, Zhao X, Qin ZZ, Steele R, Benedetti A. One-sample aggregate data meta-analysis of medians. *Stat Med*. 2019 Mar 15;38(6):969-984.
- [82] Deledalle FX, Ambrosetti D, Durand M, et al. Active Surveillance for Biopsy Proven Renal Oncocytomas: Outcomes and Feasibility. *Urology*. 2021 Jun 1:S0090-4295(21)00453-2.
- [83] Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Evans AJ, Timilsina N, Finelli A. Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. *J Urol*. 2016 Mar;195(3):581-6.
- [84] Alderman MA, Daignault S, Wolf JS Jr, et al. Categorizing renal oncocytic neoplasms on core needle biopsy: a morphologic and immunophenotypic study of 144 cases with clinical follow-up. *Hum Pathol*. 2016 Sep;55:1-10.
- [85] Miller BL, Mankowski Gettle L, Van Roo JR, et al. Comparative Analysis of Surgery, Thermal Ablation, and Active Surveillance for Renal Oncocytic Neoplasms. *Urology*. 2018 Feb;112:92-97.
- [86] Meagher MF, Lane BR, Capitanio U, et al. Comparison of renal functional outcomes of active surveillance and partial nephrectomy in the management of oncocytoma. *World J Urol*. 2021 Apr;39(4):1195-1201.
- [87] Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Nahon O, Coulange C. Follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous tumor biopsy. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1181-5.
- [88] Neves JB, Varley R, Agnesi S, et al. Growth and renal function dynamics of renal oncocytomas in patients on active surveillance. *BJU Int*. 2021 May 28.
- [89] Liu S, Lee S, Rashid P, et al. Active surveillance is suitable for intermediate term follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous core biopsy. *BJU Int*. 2016 Oct;118 Suppl 3:30-34.

- [90] 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*. 2011 Oct;186(4):1218-22.
- [91] Kurup AN, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int*. 2012 Nov;110(10):1444-8.
- [92] Uzosike AC, Patel HD, Alam R, et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. *J Urol*. 2018 Mar;199(3):641-648.
- [93] Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):425-31.
- [94] Timilshina N, Komisarenko M, Martin LJ, et al. Factors Associated with Discontinuation of Active Surveillance among Men with Low-Risk Prostate Cancer: A Population-Based Study. *J Urol*. 2021 Oct;206(4):903-913.
- [95] Thurtle D, Jenkins V, Freeman A, et al. Clinical Impact of the Predict Prostate Risk Communication Tool in Men Newly Diagnosed with Nonmetastatic Prostate Cancer: A Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*. 2021 Sep 4:S0302-2838(21)01933-3.
- [96] Danzig MR, Ghandour RA, Chang P, et al. Active Surveillance is Superior to Radical Nephrectomy and Equivalent to Partial Nephrectomy for Preserving Renal Function in Patients with Small Renal Masses: Results from the DISSRM Registry. *J Urol*. 2015 Oct;194(4):903-9.
- [97] 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*. 2010 Jul 1;116(13):3119-26.

[98] 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*. 2015 Sep;68(3):408-15.

Benefits and Harms of Active Surveillance for Biopsy Proven Renal Oncocytoma: a Systematic Review and Meta-analysis

Michael Baboudjian^{1,2}, Daniel Moser³, Takafumi Yanagisawa³, Bastien Gondran-Tellier¹, Shahrokh F Shariat³, Eric Lechevallier¹, Benjamin Pradere³, Romain Boissier¹

Abstract

Context: Active surveillance (AS) of biopsy-proven renal oncocytomas may reduce overtreatment, but the risk of missing hybrid tumors at biopsy argues for early intervention.

Objective: To conduct a systematic review and meta-analysis to assess the benefits and harms of AS in biopsy-proven renal oncocytoma.

Evidence acquisition: A systematic review according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) was conducted. We systematically searched PubMed, Scopus, and Web of Science databases from September 26 to 28, 2021 to select studies analyzing outcomes of AS in patients with biopsy-proven renal oncocytoma. The "metamedian" package of R version 4.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used to calculate the pooled medians.

Evidence synthesis: A total of 10 studies with 633 patients met our inclusion criteria and were included for analysis. After a median follow-up of 34.5 (CI 95% 30.6-38.4) months, the overall conversion rate from AS to definitive treatment was 17.3% (n=75/433, 6 studies). The pooled pathological agreement between the initial renal mass biopsy and the surgical pathology report was 91.1%. Main indications reported for crossover were rapid tumor growth and

patient wish. The pooled median growth rate was 1.55 mm/year [95% CI 0.9-2.2 mm/year. No metastases or deaths related to oncocytoma have been reported.

Conclusions: Annual tumor growth of biopsy-proven renal oncocytoma is low. AS is oncologically safe with favorable compliance of patients. Crossover to definitive treatment revealed a good concordance between biopsy and final pathology. To improve decision making, patient preferences and expectations must be taken into account.

Patient summary: In this study, we examined the benefits and harms of active surveillance (AS) in biopsy-proven oncocytoma. Based on the available data, AS appears oncologically safe and may represent a promising alternative to immediate treatment; as such, AS should be discussed with patients for decision making.

Introduction

With increasing incidental diagnosis of small renal masses (SRMs), a significant number of resected tumors ultimately have benign features [1]. The incidence of benign tumor in SRM reach 30.9% and retrospectively lead to extra cost due to surgery and potential complications [2]. To reduce surgery for benign tumors and the potential for short-term and long-term morbidity associated with these procedures, renal mass biopsy (RMB) for SRMs has gained renewed interest in recent years. There is growing evidence that RMB has good accuracy for diagnosis of SRMs and that widespread routine use of RMB is associated with decreased surgery for benign tumors [3-4].

Renal oncocytomas are benign tumors accounting for 3 to 7% of all solid renal masses and up to 18% when only SRMs are considered [5]. For many years, the diagnosis of renal oncocytomas was based on pathology after excision due to the low rate of preoperative RMB [6]. To reduce overtreatment and surgery-related morbidity [7], active surveillance (AS) in biopsy-proven renal oncocytoma has been proposed. However, although RMB has been shown to be accurate in diagnosing renal mass, the actual impact of RMB on renal mass management and the feasibility of long-term AS are still debated [8].

To improve the decision-making concerning management of renal oncocytoma, we conducted a systematic review and meta-analysis to assess the benefits and harms of AS in biopsy-proven renal oncocytoma.

Evidence acquisition

Protocol and registration

We conducted a systematic review in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines [9]. A protocol was submitted to PROSPERO.

Search strategy

A literature search was conducted from September 26 to 28, 2021 in PubMed/Medline, Scopus, and Web of Science databases. The research was conducted with search terms defined using the Population, Intervention, Comparison, and Outcomes (PICO) approach. The following PICO was formulated: “What are the benefits and harms of active surveillance in patients with biopsy-proven oncocytoma?”. No comparator was applicable for this study. The following keywords were used in our search strategy: (oncocytoma OR oncocytic) AND (biopsy OR surveillance) AND (kidney OR renal). Initial screening was performed independently by two investigators based on the titles and abstracts of the article to identify ineligible reports. Reasons for exclusions were noted. Potentially relevant reports were subjected to a full-text review, and the relevance of the reports was confirmed after the data extraction process. Disagreements were resolved by consultation with a third co-author.

Inclusion and Exclusion Criteria

We included studies if these analyzed patients with biopsy-proven renal oncocytoma managed with AS. In case of duplicate publications, either the higher-quality or the most recent publication was selected. Reviews, meta-analyses, letters, editorials, meeting

abstracts, authors' replies, case reports, and non-English articles were excluded. No restriction on the publication date was applied.

Data Extraction and Analysis

Two review authors (M.B and D.M) performed an independent initial screening based on the titles and abstracts, and noted the cause of exclusion of ineligible reports. These two authors independently extracted the following variables from the included studies: first author's name, publication year, country of research, study design, period of patient recruitment, number of patients included, baseline median tumor size (mm), median follow-up (mo), AS protocol, tumor growth (mm/year), conversion to definitive treatment (rate, indications, risk factors, and correlation between RMB and surgical pathology whether partial or radical nephrectomy was performed), complications and renal function (between patients who remained under AS vs those who underwent definitive treatment), metastasis-free survival and overall survival. All discrepancies regarding data extraction were resolved by consensus with a third co-author (R.B).

Study Risk of Bias Assessment

The risk of bias (RoB) of included studies was evaluated according to the "Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions (ROBINS-I)" tool [10]. ROBINS-I is the recommended tool to be used in Cochrane Reviews for non-randomized studies of interventions.

In addition, two reviewers independently assessed the RoB using five confounding factors which were identified a priori: interval between two radiological exams, type of imaging,

reason for crossover from AS to definitive treatment, oncocytoma is differentiated from other oncocytic tumors, and annual tumor growth.

RoB summary and graph figures were generated using the Cochrane Review Manager 5.4 (RevMan 5.4; The Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark). The overall RoB level was judged as “low,” “unclear,” or “high” risk.

Data Analysis

All analyses were performed using R Version 4.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Measures of interest included initial tumor size (mm), annual growth rate (measured in mm/year), and duration of follow-up (month). To report this outcomes, the “metamedian” package in R meta-analyzes the study-specific effect sizes by applying the weighted median of medians method in one-sample contexts, as described by McGrath et al [11]. The rates of metastasis and death from any cause were extracted as numbers and proportions from the selected articles.

Evidence synthesis

Study Selection and Characteristics

The study selection process is outlined in the PRISMA flow diagram (Figure 6). A total of 2,862 initial searches were identified. After duplicate removal, title and abstract screening, and full-text review, 10 studies were included for qualitative and quantitative analysis [12-21].

The baseline characteristics of the included studies are presented in the Table 2. All studies included (n=10) were retrospective. Of these, six were non comparative studies, one reported comparison between AS and partial nephrectomy, and three between oncocytoma and other RCCs. Sample sizes ranged from 15 to 98 cases including a total of 633 patients, baseline tumor size varied from 15 to 34 mm, and the median follow-up varied between 29 and 43 months.

Risk of Bias in Studies

RoB assessment are summarized in the Figure 7 (using ROBINS-I tool) and Figure 8 (using the five confounding factors defined a priori). All studies were judged to have moderate to high RoB using the ROBINS-I tool. Similarly, the RoB using the five confounding factors showed unclear or high RoB for most domains assessed.

Conversion from AS to Definitive Treatment

Six studies including 433 patients reported the conversion rates from AS to definitive treatment [12][13][14][17][18][19]. In the pooled studies, the median follow-up was 34.5 (CI 95% 30.6-38.4) months. The proportion of patients undergoing delayed intervention after an

initial AS period ranged between 5 and 40%. Analysis of pooled data indicate an overall conversion rate of 17.3% (n=75). In patients under AS, the estimated conversion rate for definitive treatment was 6% per year. Definitive treatments consisted in 35 ablative therapies, and 40 surgeries. The type of ablative therapy (radiofrequency or cryoablation) and surgery (partial or radical nephrectomy) used was not reported in all studies, preventing accurate comparison of the frequency of definitive treatments used.

Indications for conversion were reported in 5 studies [12][13][17][18][19], involving a total of 49/334 patients who underwent definitive treatment. Detailed indications reported for conversion were: rapid tumor growth (n=32/49, 65%), patient wish (n=6/49, 13%), onset of symptoms (n=5/49, 10%), change in tumor shape (n=4/49, 8%), and large tumor volume at baseline (>100 and 87 mm, n=2/49, 4%).

Three studies assessed risk factors for crossover to definitive treatment [12][17][19]. Age at diagnosis correlated with the likelihood of definitive treatment in all three studies (Deledalle et al. [12]: 61 vs 69 years, p=0.002; Neuzillet et al. [17]: 45.5 vs 65.6 years, p=0.001; Liu et al. [19]: 52 vs 65 years, p=0.02). Other factors identified were a lower Charlson comorbidity index (4 vs. 2; p<.01) and a higher tumor growth rate during follow-up (3.8 vs 1.5 mm/year; p<.001) according to Deledalle et al. [12], and a larger tumor size at diagnosis (50 mm vs 27.3 mm, p=0.02) according to Neuzillet et al [17].

Five studies compared the pathological agreement between the initial renal mass biopsy and the surgical pathology report [12][14][17][18][19] including 34 patients. Of these, 31 surgical cases were confirmed as oncocytoma, two had a hybrid tumor, and in one case the pathologist could not exclude a low-grade RCC with oncocytic features. The pooled data indicate that the concordance rate between the biopsy and surgical pathology report was 91.1%.

Tumor Growth

Annual tumor growth rate was reported in seven studies, including 451 patients [12][13][15][18][19][20][21]. The pooled median initial maximum tumor size was 25.8 mm (95% CI 17-34.6). The pooled median growth rate was 1.55 mm/year [95% CI 0.9 to 2.2 mm/year] with moderate heterogeneity between studies (median growth rates ranged from 1 to 2.7 mm/year). Growth rate distribution was reported in four studies (265 patients and 276 tumors) [12][18][19][21]. Tumor size decreased in 38 cases (13.8%), a growth rate of 0-5mm/year was reported in 199 tumors (72.1%), and a growth rate >5mm/year was reported in 39 cases (14.1%).

Three studies evaluated factors associated with tumor growth [12][13][21]. Two studies failed to identify predictive factors of growth [12][21] while Richard et al. found that initial tumor size was associated with tumor growth in multivariate analysis [13]. However, this analysis was conducted in a cohort of oncocytic neoplasm (oncocytoma and chromophobe RCC) [13].

Renal Function in Patients under AS vs Treated

This outcome has been addressed in two studies [15][16]. Meagher et al. compared renal function outcomes in patients under AS vs those who underwent partial nephrectomy (PN) [16]. Two hundred and ninety-five patients were analyzed (224 PN/71 AS, median follow-up 37.4 months). Both groups had similar eGFR (AS 79.6 vs. PN 77, $p=0.96$) and tumor size (AS 2.6 vs. PN 2.9 cm, $p=0.10$) at baseline. Mean eGFR at last follow-up was lower in AS group (64.3 vs. PN 70.5 mL/min/1.73m², $p=0.03$), with higher rate of de novo eGFR < 60 mL/min/1.73m² (28.2% vs. 12.1%, $p<0.001$). Miller et al. compared, in a cohort of renal oncocytic neoplasms, the decline in renal function at 1 and 3 years of follow-up compared with baseline renal

function (%), according to the treatment used [15]. Renal function following treatment was lower for patients who underwent radical nephrectomy at 1 (78.5% GFR) and 3 (77.4% GFR) years vs PN (94.2% and 96.6%), ablation (90.0% and 94.2%), and AS (99.6% and 95.9%) ($p<0.01$).

Complication in Patients under AS vs Treated

Meagher et al. compared complication rates in patients under AS vs treated [16]. A higher rate of complication was observed in the PN group (45/224, 20%) than in the AS group (7/71, 9.9%), but the difference did not reach statistical significance ($p=0.051$). High grade complications were recorded only in the PN group (10/224, 4.5%). In the series of Deledalle et al. [12], no complication has been reported in patients who remained under AS while three major complications were recorded in 3/24 (13%) patients who had definitive treatment.

AS Protocol

AS protocol was described in five studies [12][13][17][19][21]. MRI, US, and CT exams were respectively used in three [12][13][21], four [12][13][17][19], and five protocols [12][13][17][19][21]. The frequency of radiological examinations varied between studies: every 3 to 6 months [13], 6 to 12 months [17][19][21], or at least once a year [12].

Oncological outcomes

Five studies assessed metastasis free-survival, including 395 patients [12][13][14][15][19].

After a pooled median follow-up of 35 (95% CI 31-39) months, no metastasis was recorded.

Overall survival was reported in two studies [13][18]. After a pooled median follow-up of 35.4 (range 21.7-49) months in 177 patients, 6 deaths (3.4%) unrelated to oncocytoma were recorded.

Discussion

Main findings and Interpretation of the Results

The ideal management of renal oncocytoma is an ongoing debate, especially with the increased practice of pretreatment RMB and the growing knowledge of its indolent natural history. To address this question, we conducted the first systematic review and meta-analysis analyzing the benefits and harms of AS in biopsy-proven renal oncocytoma.

AS appears to be oncologically safe. No oncocytoma-related deaths or distant metastases were reported in the included studies. The concept of AS differs from the concept of watchful waiting as a significant number of patients underwent definitive treatment after an initial AS period. The pooled conversion rate was 17.3% but high heterogeneity was observed among included studies, ranging from 5 to 40%. These findings underscore the lack of consensus regarding criteria that indicate definitive treatment. Across studies, fast tumor growth was the main indication for indicate definitive treatment. The threshold for defining rapid tumor growth was unreported and appeared subjective in some studies [12-13] while a threshold of 5 mm/year was used in others [17-19]. This approach could be interesting to treat the tumor in a window where a nephron sparing technique is still possible. Conversely, the indication of definitive treatment based solely on tumor growth is questionable. There is some data comparing growth rates between different histologies which suggested that growth rates for RCC and oncocytomas are not distinguishable [13,22-23]. In addition, the pooled data indicate that the concordance rate between biopsy and surgical pathology report was 91.1%, highlighting that a large number of definitive treatments in patients with rapid tumor growth could have been avoided. These results are different from those reported by Patel et al., who showed that only 31 of 48 (64.6%) oncocytic neoplasms on renal mass biopsy were found to

be oncocytomas on surgical pathology [8]. The pathologic similarity of renal oncocytoma to other oncocytic lesions has created a division among pathologists as to whether a direct diagnosis of oncocytoma (with typical features on the biopsy specimen) is preferable after biopsy or whether more general terminology, such as oncocytic neoplasm, should be used. These differences between "oncocytoma" and "oncocytic neoplasms" add confusion in the field of renal oncocytoma as many studies makes no distinction between these entities which could explain the variable correlation described between the RMBs and surgical reports.

Treatment decisions are notoriously complex, especially for patients with incidentally diagnosed oncocytoma. The risk of missing hybrid tumors and the psychological impact of a tumor diagnosis and prolonged surveillance must be weighed against the potential morbidity associated with definitive treatment. Unsurprisingly, patient anxiety leading to discontinuation of AS was involved in 13% of indications for definitive treatment. While patient choice is a crucial and well-studied issue in other cancers such as prostate cancer [24-25], no data have been reported in the management of renal oncocytoma. To improve decision making, patients should be informed that AS of biopsy-proven oncocytoma is safe with no reported distant progression to date, and that deferred intervention is possible in case of atypical evolution. Conversely, patients opting for AS should be aware that renal tumor biopsy is associated with uncertainty due to the difficulty of differentiating them from other oncocytic renal neoplasms.

The oncologic safety associated with oncocytoma surveillance must be weighed against the risk of deteriorating renal function. Maegher et al. showed that AS was associated with a higher development of de novo chronic kidney disease than nephron-sparing surgery [16]. However, these results should be interpreted with caution because the selection criteria for

determining whether surveillance or surgery will be applied were not reported by the authors. Moreover, two studies compared the renal functional outcomes of AS with immediate treatment for SRMs [26-27]. Both studies showed that AS had similar functional outcomes to partial nephrectomy. Future well-designed studies with clear definitions of inclusion criteria for each treatment arm are needed to address this question.

Radiological progression can only be assessed with appropriate imaging. However, there are no evidence-based guidelines on follow-up imaging method and intensity. In light on published protocols, AS is generally based on a radiological exam at least once a year, alternating between CT and a non-irradiating exam such as US or MRI. The risk of metastasis of renal oncocytomas is still virtually unknown. However, chest CT has not been included in AS protocols, which may lead to an underestimation of the risk of metastasis. This risk would exist in particular in case of misdiagnosis at the initial biopsy between oncocytoma and chromophobe RCC. In the present review, no cases of distant metastasis were found among the 395 patients extracted from five different studies. In line, we do have some reassuring data from the prospective non-randomized multi-institutional Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) study which enrolled 497 patients with SRMs. No patients who selected AS developed metastatic disease or died during the follow-up [28].

Limitations of the review and included studies

This review has several limitations. First, the quantity and quality of available data on AS of biopsy-proven renal oncocytomas remain limited. Given the non-comparative and retrospective design of most included studies, the summary data reported in this review are also probably biased. Lack of long-term follow-up is also a common limitation of all studies

included in this review, preventing clinicians from informing patients of the long-term safety of AS for decision-making purposes. However, they represent the only data currently available in the literature to best inform our patients.

All studies were published over a relatively long time frame (1998–2019), during which the indications for RMB may have varied considerably. Moreover, the inclusion of patients in an AS protocol was left to the discretion of clinicians in most of the included studies, with no a priori defined eligibility criteria, increasing the risk of selection bias. In addition, all studies were conducted in western countries, which potentially limits the generalizability to other healthcare settings.

Patel et al. showed in their meta-analysis of 205 biopsies of oncocytic renal masses that the positive predictive value of the diagnosis of oncocytoma on biopsy was 67% [8]. However, when individual studies were considered, the confirmation rate on the final surgical specimen for the diagnosis of oncocytoma varied widely, from 25% to 100% [8]. This great heterogeneity raises the important role of interpretation by pathologists. In the present review, data regarding pathologist experience were scarce. Therefore, well-designed large-scale trials with a centralized review of pathologic slides are required to confirm the findings of the present study.

Implications for practice and future research

This review shows that biopsy of renal oncocytomas avoids immediate definitive treatment and allows most patients to be kept under AS in medium-term. Longer follow-up studies are required to assess the long-term safety of AS in biopsy-proven oncocytomas. For the

comparison purpose between AS and immediate treatment, future investigations should also provide medico-economic evaluation, and patients' reported quality of life.

Although routine RMB has the potential to reduce surgery for benign tumors, it has been shown that even centers that routinely perform RMB still have a non-zero level of surgery for benign tumors [3]. The main risk factor reported for crossover to definitive treatment was young age at diagnosis [12,17,19]. Definitive treatment may still be indicated in young patients with a long life expectancy who do not wish to be submitted into lifelong and stringent surveillance. In this case, the diagnosis of oncocytoma with RMB should favor a nephron-sparing technique whenever possible.

Define standardized criteria for discontinuing active surveillance is mandatory. The threshold of 5 mm/year to define a rapid growth rate and subsequently indicate definitive treatment is based primarily on low-level evidence [17]. A more relevant biological or radiological threshold could become the standard. For example, a growth rate threshold could trigger a repeat biopsy or a new imaging modality before discussing treatment options.

Recently, increasing evidence has shown that technetium-99m (^{99m}Tc)-sestamibi is a promising tool for differentiating renal oncocytomas and hybrid oncocytic/chromophobe tumors from other RCCs [28]. Given the affinity of positively charged ^{99m}Tc-MIBI for the negative charge potential across the mitochondrial membrane, high uptake of ^{99m}Tc-MIBI in oncocytic cells with a high mitochondrial load has been reported [29]. Gorin et al. showed that ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT correctly identified 5 of 6 (83.3%) oncocytomas and 2 of 2 (100%) hybrid tumors, resulting in an overall sensitivity of 87.5% [30]. This molecular imaging has the potential to spare a significant number of patients from invasive procedures such as ablative

therapy and surgery. Before clinical implementation, larger studies are needed to further define the diagnostic accuracy of this imaging and its exact place in the AS protocol.

Conclusion

Active surveillance of biopsy-proven renal oncocytoma is a safe and feasible alternative to immediate treatment with a cumulative mid-term crossover rate of 17.3%. However, the included studies had a high risk of bias and long-term follow-up data are lacking. To improve decision making, patient preferences and expectations must be taken into account.

References

- [1] Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006; 68: 737–40.
- [2] Kim JH, Li S, Khandwala Y, Chung KJ, Park HK, Chung BI. Association of Prevalence of Benign Pathologic Findings After Partial Nephrectomy With Preoperative Imaging Patterns in the United States From 2007 to 2014. *JAMA Surg.* 2019 Mar 1;154(3):225-231.
- [3] Richard PO, Lavallée LT, Pouliot F, Komisarenko M, Martin L, Lattouf JB, Finelli A. Is Routine Renal Tumor Biopsy Associated with Lower Rates of Benign Histology following Nephrectomy for Small Renal Masses? *J Urol.* 2018 Oct;200(4):731-736.
- [4] Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016 Apr;69(4):660-673.
- [5] Abdessater M, Kanbar A, Comperat E, et al. Renal Oncocytoma: An Algorithm for Diagnosis and Management. *Urology.* 2020 Sep;143:173-180.
- [6] Neves JB, Withington J, Fowler S, et al. Contemporary surgical management of renal oncocytoma: a nation's outcome. *BJU Int.* 2018 Jun;121(6):893-899.
- [7] Haifler M, Copel L, Sandbank J, et al. Renal oncocytoma--are there sufficient grounds to consider surveillance following prenephrectomy histologic diagnosis. *Urol Oncol.* 2012 Jul-Aug;30(4):362-8.
- [8] Patel HD, Druskin SC, Rowe SP, Pierorazio PM, Gorin MA, Allaf ME. Surgical histopathology for suspected oncocytoma on renal mass biopsy: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2017 May;119(5):661-666.

- [9] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
- [10] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919.
- [11] McGrath S, Zhao X, Qin ZZ, Steele R, Benedetti A. One-sample aggregate data meta-analysis of medians. *Stat Med*. 2019 Mar 15;38(6):969-984.
- [12] Deledalle FX, Ambrosetti D, Durand M, et al. Active Surveillance for Biopsy Proven Renal Oncocytomas: Outcomes and Feasibility. *Urology*. 2021 Jun 1:S0090-4295(21)00453-2.
- [13] Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Evans AJ, Timilsina N, Finelli A. Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. *J Urol*. 2016 Mar;195(3):581-6.
- [14] Alderman MA, Daignault S, Wolf JS Jr, et al. Categorizing renal oncocytic neoplasms on core needle biopsy: a morphologic and immunophenotypic study of 144 cases with clinical follow-up. *Hum Pathol*. 2016 Sep;55:1-10.
- [15] Miller BL, Mankowski Gettle L, Van Roo JR, et al. Comparative Analysis of Surgery, Thermal Ablation, and Active Surveillance for Renal Oncocytic Neoplasms. *Urology*. 2018 Feb;112:92-97.
- [16] Meagher MF, Lane BR, Capitanio U, et al. Comparison of renal functional outcomes of active surveillance and partial nephrectomy in the management of oncocytoma. *World J Urol*. 2021 Apr;39(4):1195-1201.
- [17] Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Nahon O, Coulange C. Follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous tumor biopsy. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1181-5.

- [18] Neves JB, Varley R, Agnesi S, et al. Growth and renal function dynamics of renal oncocytomas in patients on active surveillance. *BJU Int.* 2021 May 28.
- [19] Liu S, Lee S, Rashid P, et al. Active surveillance is suitable for intermediate term follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous core biopsy. *BJU Int.* 2016 Oct;118 Suppl 3:30-34.
- [20] 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.* 2011 Oct;186(4):1218-22.
- [21] Kurup AN, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int.* 2012 Nov;110(10):1444-8.
- [22] Uzosike AC, Patel HD, Alam R, et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. *J Urol.* 2018 Mar;199(3):641-648.
- [23] Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol.* 2006 Feb;175(2):425-31.
- [24] Timilshina N, Komisarenko M, Martin LJ, et al. Factors Associated with Discontinuation of Active Surveillance among Men with Low-Risk Prostate Cancer: A Population-Based Study. *J Urol.* 2021 Oct;206(4):903-913.
- [25] Thurtle D, Jenkins V, Freeman A, et al. Clinical Impact of the Predict Prostate Risk Communication Tool in Men Newly Diagnosed with Nonmetastatic Prostate Cancer: A Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2021 Sep 4:S0302-2838(21)01933-3.

- [26] Danzig MR, Ghandour RA, Chang P, et al. Active Surveillance is Superior to Radical Nephrectomy and Equivalent to Partial Nephrectomy for Preserving Renal Function in Patients with Small Renal Masses: Results from the DISSRM Registry. *J Urol*. 2015 Oct;194(4):903-9.
- [27] 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*. 2010 Jul 1;116(13):3119-26.
- [28] 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*. 2015 Sep;68(3):408-15.
- [29] Johnson NB, Johnson MM, Selig MK, Nielsen GP. Use of electron microscopy in core biopsy diagnosis of oncocytic renal tumors. *Ultrastruct Pathol*. 2010 Aug;34(4):189-94.
- [30] Rowe SP, Gorin MA, Gordetsky J, et al. Initial experience using 99mTc-MIBI SPECT/CT for the differentiation of oncocytoma from renal cell carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2015 Apr;40(4):309-13.
- [31] Gorin MA, Rowe SP, Baras AS, et al. Prospective Evaluation of (99m)Tc-sestamibi SPECT/CT for the Diagnosis of Renal Oncocytomas and Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumors. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):413-6.

Liste des abréviations

CCR	Carcinome à Cellules Rénale
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
NP	Néphrectomie partielle
PBR	Ponction-Biopsie Rénale
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses
RoB	Risque de biais
SA	Surveillance active
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
TDM	Tomodensitométrie