



HAL
open science

Concordance entre les signes clinico-radiologiques de suspicion de rupture tumorale de néphroblastome au diagnostic et l'analyse histologique post-chimiothérapie : conséquences sur le choix thérapeutique à propos d'une série monocentrique du CHRU de Nancy

Marie-Amelyne Le Rouzic

► To cite this version:

Marie-Amelyne Le Rouzic. Concordance entre les signes clinico-radiologiques de suspicion de rupture tumorale de néphroblastome au diagnostic et l'analyse histologique post-chimiothérapie : conséquences sur le choix thérapeutique à propos d'une série monocentrique du CHRU de Nancy. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01701081

HAL Id: dumas-01701081

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01701081>

Submitted on 5 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2017

Par

Marie-Amelyne Le Rouzic

Née le 29 juin 1989 à Evry

**CONCORDANCE ENTRE LES SIGNES
CLINICO-RADIOLOGIQUES DE SUSPICION DE
RUPTURE TUMORALE DE NÉPHROBLASTOME AU
DIAGNOSTIC ET L'ANALYSE HISTOLOGIQUE
POST-CHIMIOTHÉRAPIE : CONSÉQUENCES SUR LE
CHOIX THÉRAPEUTIQUE**

**A PROPOS D'UNE SÉRIE MONOCENTRIQUE
DU CHRU DE NANCY**



Président du jury :	Professeur Jean-Pierre Vannier
Directeur de thèse et membre du jury :	Professeur Pascal Chastagner
Membres du jury :	Professeur Stéphane Marret
	Docteur Bruno Filhon

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>urnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PH-PH) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-PH) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Jean-Pierre Vannier

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse,
Pour m'avoir accueillie dans votre service dès mon premier semestre et m'avoir montré la voie de l'onco-hématologie pédiatrique,
Pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mon internat,
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Pascal Chastagner

Pour l'accueil que vous m'avez réservé dans votre service,
Pour l'enseignement que vous dispensez,
Pour la confiance que vous avez placée en moi et le soutien que vous m'offrez,
Pour l'énergie que vous me transmettez pour me pousser à aller toujours plus loin,
Pour avoir dirigé ce travail de thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect. Je me fais une joie de pouvoir continuer de me former à vos côtés.

À Monsieur le Professeur Stéphane Marret

Pour votre grande rigueur et votre enseignement au lit du malade,
Pour la bienveillance dont vous avez toujours fait preuve à mon égard,
Pour avoir accepté de juger mon travail de thèse sans hésiter,
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Bruno Filhon

Pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon premier semestre et au-delà,
Pour l'amitié et la confiance que tu m'as accordées,
Pour le soutien et les conseils que tu m'as offerts au cours de mon internat,
Trouve ici l'expression de mon amitié la plus sincère.

A l'ensemble des équipes médicales avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours de mon internat

Aux médecins du service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Rouen, pour m'avoir accueillie dès mon premier semestre, pour m'avoir encadrée dans mes premières prescriptions et m'avoir guidée au cours de ce stage qui a vu naître ma passion pour cette spécialité.

Aux médecins du service de pédiatrie générale du Centre Hospitalier du Havre et tout particulièrement au Dr Elise Lecointre, pour sa bienveillance, sa grande rigueur, son amitié et nos fous rires partagés : j'espère garder le contact avec toi encore longtemps !

Aux médecins du service de pédiatrie générale du CHU de Rouen, pour la formation dont j'ai pu bénéficier à vos côtés.

Aux médecins du service des urgences pédiatriques du Centre Hospitalier du Havre, quel semestre mémorable passé avec vous ! Merci pour votre bonne humeur, votre enseignement généreux et les souvenirs incroyables que je garde de ce stage. Un grand merci tout particulièrement au Dr Damien Dufour, alias Buzz l'Éclair : merci pour ton amitié et ton soutien !

Aux médecins du service d'hématologie clinique du Centre Henri Becquerel de Rouen, pour m'avoir accueillie chaleureusement pendant six mois dans le monde des adultes, pour m'avoir transmis votre savoir et enrichi mon cursus.

Aux médecins du service de néonatalogie du CHU de Rouen, pour la rigueur exemplaire avec laquelle vous m'avez formée à cette spécialité et pour la générosité de nos échanges. J'adresse ici un merci tout particulier au Dr Caroline Lardennois : merci pour ton enseignement, ton soutien et ton amitié. Tu es un modèle pour moi.

Aux médecins du service de réanimation néonatale et pédiatrique, pour avoir affiné mes connaissances sur ce semestre exigeant.

Aux médecins du service d'onco-hématologie pédiatrique du CHRU de Nancy, pour votre accueil chaleureux, votre enseignement précieux et généreux, votre bienveillance et nos échanges enrichissants qui sont une ressource inestimable pour moi. Je suis ravie de revenir travailler avec vous ! Un merci particulier au Dr Laetitia Callec pour ses conseils et sa bonne humeur et au Dr Ludovic Mansuy, docteur au grand cœur, qui m'a si gentiment accueillie dans l'équipe, qui m'a offert un enseignement rigoureux au lit du malade et auprès de qui je me fais une joie de continuer de me former à cette sur-spécialité exigeante mais passionnante.

Aux chefs de cliniques et assistants

A Bruno, quel plaisir d'avoir travaillé avec toi ! Merci encore pour le compagnonnage que tu m'as accordé sans hésiter depuis mon premier semestre.

A Sophie, tu as été le rayon de soleil de mon internat. De chef, tu es devenue une de mes amies les plus proches et même l'Atlantique n'aura pas eu raison de notre amitié ! Je tiens énormément à toi...

A Anne-Lise, pour ta sympathie et ton enseignement rigoureux de l'hématologie adulte.

A Gaëlle, Emmanuelle, Lise et Lenaig, merci pour nos conversations sincères, vos sourires, votre humour en toute situation, votre envie d'enseigner et votre rigueur professionnelle qui ont été pour moi une source d'inspiration et m'ont aidée à tenir le cap sur ces semestres exigeants.

A Marie J, cointerne, chef de clinique et amie, pour tout ce qu'on a partagé toutes les deux, pour tes conseils avisés et tes encouragements... J'espère qu'on gardera le contact !

A Julie, pour ta discrétion et ta gentillesse.

A toutes les équipes paramédicales, infirmier(e)s, auxiliaires, ASH, psychologues, diététicien(ne)s, kinésithérapeutes, secrétaires, assistantes de recherche clinique

A vous tous qui êtes là, au chevet des patients

A vous tous qui m'avez démontré que soigner, c'est porter, soutenir, guider, écouter

A vous tous qui adoucissez le parcours du patient dans la maladie

Merci pour tout ce que nous avons partagé ensemble, les rires comme les larmes, en passant par les pauses goûters et les cafés salvateurs !

J'adresse ici un merci tout particulier à plusieurs d'entre vous.

A Will, tes compétences et ton expérience ont enrichi mon semestre de réa de manière incontestable. Tu es une personne généreuse et fantastique. Merci pour ton amitié !

A Céline, pour ta douceur et ton sourire constant, pour ton écoute attentive, tes encouragements sincères, ton travail efficace et empathique auprès de nos petits patients et leurs familles. Je n'oublierai jamais le soutien que tu m'as offert au moment où j'en avais le plus besoin.

A Carole Masson, il me faudrait une page entière pour te remercier de tout ce que tu as fait pour moi depuis quatre ans.... Dès le tout premier jour de mon internat, tu m'as apporté soutien et conseils avec gentillesse. Tu as toujours eu à cœur de m'aider, de me pousser à persévérer et tu l'as toujours fait avec joie ! Merci pour tous tes clins d'œil et tes coups de pouce qui m'ont permis de continuer à cheminer malgré les obstacles et certaines traversées du désert.

A l'ensemble des soignants des services d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Rouen et du CHU de Nancy, pour votre accueil et votre bonne humeur, pour nos éclats de rire et vos sourires, pour votre dévouement et l'image de soignants courageux et humains que vous donnez au jour le jour.

Aux clowns du Rire Médecin du service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy, qui viennent égayer nos après-midis deux fois par semaine : merci pour votre enthousiasme, nos moments de folie, nos fous rires ensemble et toutes ces émotions qui transitent grâce à vous...

A mes cointernes, devenus des amis, qui m'accompagnent et me soutiennent au quotidien

A Marie B, sans qui je ne serais certainement pas là où je suis aujourd'hui ! Depuis mon externat, tu as accompagné mes choix et apporté tes conseils bénéfiques pour me guider tout au long de mon parcours. Merci pour cette amitié si précieuse à mes yeux ! Tu es une personne drôle, incroyablement généreuse et j'ai énormément de chance de te compter parmi mes amis...

A Caro, ma grande sœur de pédiatrie, au rire chaleureux, à la bonne humeur constante, à l'énergie débordante, à l'enthousiasme contagieux ! Merci pour ton doux sourire, ta présence et tes mots toujours justes. Tu comptes infiniment pour moi...

A Guigui, présent à mes côtés depuis mon premier semestre... Merci pour tout ce qu'on a pu partager ensemble pendant ces quatre années, en espérant que ça continue encore longtemps !

A Boris, pour notre complicité et notre amitié ! Je tiens énormément à toi !

A Réb et Anne, mes cointernes si spéciales, si géniales ! Quel bonheur d'être tombée sur vous, quel semestre mémorable, quels souvenirs on s'est forgés là ! En découle une amitié à toute épreuve, dont je me considère la première chanceuse ! Merci pour tout...

A Marion, pour tous nos fous rires, nos délires et nos confidences.

« Il y a les amis, il y a la famille, et il y a les amis qui deviennent une famille » : je tiens énormément à vous et j'espère que la distance n'aura pas raison de notre amitié...

A mes cointernes de Nancy

A Imane, pour ton amitié et tes talents de jardinage (dont toi seule comprendra la référence) ! Merci pour tous les fous rires, les délires, les innombrables cafés qu'on a partagés toutes les deux... et vive les ananas !

A Claire S, pour ta bonne humeur constante et ton rire communicatif !

A Claire P et Hélène, pour les clins d'œil complices en staff du mardi et les éclats de rire qu'on a pu échanger.

A Nathan, pour ton amitié, ton sourire en toute circonstance et ton humour à toute épreuve !

Mon semestre d'inter-CHU loin des miens a été embelli grâce à vous !

A mes autres cointernes

A Julie, pour tes blagues improbables, ton sourire contagieux et ton entraide toujours enthousiaste.

A Hortense, pour ta générosité, notre complicité et ton amitié qui compte beaucoup pour moi.

A Kenza, pour ton amitié et le soutien qu'on a pu s'offrir.

A Lili, Pascaline, Lucie A, Lucie G, Anna et Cécé, la dream team de « Méd'G », pour ce semestre avec vous absolument incroyable ! Vous comptez parmi mes meilleurs souvenirs d'internat : nos délires d'équipe et notre complicité m'ont profondément marquée et je ne vous oublie pas... Clochette et Madame Bonheur trônent d'ailleurs toujours dans mon salon !

A Marine, ma cointerne en hématologie à Becquerel, qui a assurément adouci la transition du monde de la pédiatrie vers le monde des adultes le temps d'un semestre...

A tous ceux également qui m'ont croisée durant nos cursus et que je connais moins.

A mes amis de longue date, avec qui j'ai traversé toutes ces années de médecine

A Stéph et Olivier, pour notre amitié partagée depuis les bancs de la P2, pour avoir répondu présents à chaque fois que j'en ai eu besoin (et d'autant plus ces derniers mois), pour nos fous rires et nos soirées sushis à volonté, pour tout ce qu'on partage ensemble depuis bientôt dix ans : un énorme merci ! Plus spécialement pour la thèse : Olivier, merci infiniment pour ton aide précieuse en statistique, la sérénité avec laquelle tu as travaillé et pour toutes tes explications données avec patience, tu m'as bluffée ! Stéph, merci pour tes conseils généreux qui grâce à ton expérience m'ont sauvée de pas mal de galères ! Même si nos chemins s'éloignent quelque peu loin de Rouen, je suis sûre qu'on ne se perdra pas. Vous comptez énormément pour moi !

A Cécé, ma coexterne, mon binôme de confs, ma cointerne, mon amie... Pour notre soutien mutuel à toute épreuve, pour cette belle amitié qui s'enrichit d'année en année, pour nos cafés, notre complicité et nos fous rires. Je tiens tellement à toi !

A Charlotte, mon amie depuis la sixième. Nous avons grandi ensemble, toi et moi, et même si mes études chronophages nous ont quelque peu éloignées, je ne t'oublie pas et tu comptes toujours autant pour moi.

A l'ensemble de mes professeurs, qui m'ont accompagnée sur tout mon parcours

A ceux qui transmettent leur savoir avec passion

A ceux qui m'ont donné la soif d'apprendre et le goût d'enseigner

J'adresse ici un merci particulier à mes professeurs de section internationale au lycée, qui m'ont offert l'opportunité d'un enseignement bilingue, cosmopolite et ouvert sur le monde et dont je mesure chaque jour la chance que j'ai eu d'en bénéficier. Sans oublier **Monsieur Gilles Gayerie**, mon professeur de mathématiques et mon tout premier soutien enthousiaste à l'annonce de mon orientation en fac de médecine : merci pour votre amitié et vos cartes postales qui me font voyager ! J'espère garder le contact avec vous encore longtemps !

A ma famille

A ma mère, sans qui je ne serais pas ce que je suis aujourd'hui. Sans ton soutien, je ne serais pas allée bien loin. Tu m'as appris les valeurs de persévérance, d'empathie et de service aux autres, et je m'efforce tous les jours d'en être à la hauteur. Ton courage et ta force face aux adversités de la vie sont pour moi une source inépuisable d'inspiration. Merci pour tout...

A mon père, pour la fierté que je lis dans tes yeux.

A mes frères, Paul, Sébastien et Pierre, pour notre fratrie si belle et si soudée, pour vos encouragements constants, pour le soutien que je sais pouvoir toujours trouver auprès de vous. Je vous aime !

A mes belles-sœurs, Marie et Nat, pour votre sympathie et votre amitié.

A mes grands-parents, partis trop vite, trop tôt... On ne se prépare jamais vraiment, mais on ne se sépare jamais tout à fait... J'espère que vous êtes fiers de moi...

A ma Juju, ma cousine chérie, avec qui j'ai grandi et qui m'a accompagnée tout au long de mes années d'études, pour nos soirées parisiennes qui me manquent tant !

A mes beaux-parents, Philippe et Dominique, pour votre accueil toujours chaleureux, votre présence, vos petites attentions si touchantes, pour avoir compris mes choix et m'avoir soutenue.

A mes belles-sœurs et beau-frère, Annabelle, Domitille, Nolwenn et Loïc, pour tout ce que nous avons déjà partagé et tout ce qu'il nous reste encore à vivre !

A Nono

Parce qu'il s'est écoulé bien des années depuis les bancs du lycée...

Parce que tu as toujours été là à me soutenir, à me comprendre, à m'épauler sans relâche

Parce que tu as fait mienne la devise « Keep calm and carry on » !

Parce qu'avec toi à mes côtés, l'inconnu est moins effrayant...

Merci pour tout l'amour que tu me donnes,

Je t'aime infiniment !

Dans tous ces remerciements, les mots « sourire » et « soutien » reviennent le plus souvent : je ne puis vous dire à quel point je me sens chanceuse d'être entourée de personnes aussi rayonnantes.

Merci encore à tous !

Table des matières

Résumé	1
Liste des abréviations	2
Liste des figures.....	3
Liste des tableaux	4
INTRODUCTION.....	5
Epidémiologie.....	6
Prédisposition au néphroblastome	7
Facteurs de risque périnataux et environnementaux	7
Formes familiales.....	7
Prédispositions constitutionnelles au néphroblastome.....	8
Cas particulier de la néphroblastomatose.....	9
Présentation clinique.....	10
Signes d'appel.....	10
Examen clinique.....	10
Bilan biologique	11
Bilan d'imagerie	11
Place de la biopsie à l'aiguille	12
Caractéristiques des néphroblastomes métastatiques	13
Aspects anatomo-pathologiques	13
Macroscopie.....	13
Microscopie.....	14
Classification	15
Traitement.....	18
Généralités	18
Facteurs pronostiques.....	18
Facteurs cliniques.....	18

Facteurs biologiques.....	20
Facteurs histologiques	20
Chimiothérapie.....	20
Principes généraux	20
Chimiothérapie pré-opératoire	21
Chimiothérapie post-opératoire.....	22
Chirurgie	22
Radiothérapie	23
Traitement des métastases.....	24
Cas des métastases pulmonaires.....	24
Cas des métastases extra-pulmonaires	25
Prise en charge des rechutes.....	25
Suivi des néphroblastomes.....	26
Surveillance à long-terme.....	26
Suivi des complications liées aux traitements	26
Perspectives à venir.....	27
OBJECTIFS	29
PATIENTS ET MÉTHODES	30
Patients.....	30
Méthodes	30
Données générales.....	30
Analyses statistiques	31
RESULTATS	32
Description de la cohorte générale	32
Caractéristiques générales de la cohorte	32
Caractéristiques tumorales de la cohorte générale	33
Caractéristiques des patients présentant une suspicion de rupture tumorale.....	39

Éléments cliniques en faveur d'une rupture tumorale	39
Éléments scanographiques en faveur d'une rupture tumorale	40
Eléments en faveur d'une rupture tumorale lors de la prise en charge opératoire.....	41
Caractéristiques histologiques	42
Répartition des 28 patients avec suspicion de rupture tumorale du diagnostic à l'analyse histologique.....	44
Concordance entre signes clinico-radiologiques et analyse histologique.....	45
Description des modalités thérapeutiques.....	50
Stade local et radiothérapie	50
Éléments en faveur d'une rupture tumorale et radiothérapie	52
Quels critères pour décider d'une radiothérapie sans rupture histologique?.....	52
Analyse de la survie selon la suspicion ou non de rupture	59
Devenir des patients selon l'administration de radiothérapie ou non en fonction des arguments cliniques, scanographiques et/ou histologiques en faveur d'une rupture	60
Comparaison de la survie des patients classés en stade IIIc (rupture confirmée) contre ceux classés en stade III autre (absence de rupture).....	62
DISCUSSION	66
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	74
ANNEXES	80
ANNEXE A : Chimiothérapie pré-opératoire selon le protocole SIOP 2001	80
ANNEXE B : Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs localisées selon le protocole SIOP 2001.....	81
ANNEXE C : Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs métastatiques selon le protocole SIOP 2001.....	84
ANNEXE D : Critères SIOP-RTSG d'éligibilité à la chirurgie d'épargne néphronique	86
ANNEXE E : Recommandations de suivi au long cours des enfants atteints de tumeur rénale	87

Résumé

Introduction : Selon les critères de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, tout patient présentant une rupture pré-opératoire d'un néphroblastome doit être classé d'emblée en stade IIIc et recevoir une radiothérapie abdominale. La chimiothérapie administrée avant l'exérèse de la tumeur réduit considérablement le volume tumoral et est à l'origine d'une gangue péritumorale qui peut masquer, à l'analyse histologique, une rupture tumorale évidente cliniquement et/ou radiologiquement. Or, aucune recommandation protocolaire n'est prévue dans ce cas.

Objectif : Le but principal de ce travail était d'étudier la concordance des signes clinico-radiologiques en faveur d'une rupture tumorale avec les résultats de l'analyse histologique post-chimiothérapie néo-adjuvante et de décrire les choix thérapeutiques qui en découlaient.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective sur une cohorte monocentrique de patients pris en charge pour un néphroblastome au CHRU de Nancy entre juin 1991 et août 2017.

Résultats : Sur une cohorte de 71 patients, 28 d'entre eux présentaient une suspicion de rupture tumorale au diagnostic. Nous avons mis en évidence une bonne concordance entre la présence de signes cliniques et la présence de signes scanographiques en faveur d'une suspicion de rupture tumorale au diagnostic (coefficient κ : 0,67). En revanche, il existait une concordance médiocre entre ces signes associés et les résultats de l'analyse histologique post-chimiothérapie (coefficient κ : 0,27). Seuls 5 patients avec des signes clinico-radiologiques ont été sur-traités avec de la radiothérapie abdominale alors que la rupture avait été infirmée après relecture nationale de l'analyse histologique. La notion de traumatisme abdominal et la présence d'un épanchement intra-abdominal semblaient être des facteurs ayant guidé la décision collégiale de sur-traitement. La survie n'était pas différente entre les deux groupes de patients avec ou sans suspicion de rupture tumorale au diagnostic.

Conclusion : La relecture histologique nationale permet d'harmoniser la classification des patients mais ne peut suffire à elle seule dans certains tableaux équivoques. Actuellement, le sens clinique et l'expérience professionnelle des praticiens prévalent en cas de tableau évocateur d'une suspicion de rupture tumorale finalement infirmée à l'histologie, en attendant qu'une étude de plus forte puissance permette de définir des critères qui devraient amener à sur-traiter un patient dans ce contexte et d'étudier la survie en conséquence.

Mots-clés : Néphroblastome ; Rupture ; Pédiatrie ; Concordance ; Choix thérapeutique

Liste des abréviations

COG : Children's Oncology Group

CPR : Central Pathology Review

EFS : Event Free Survival, survie sans évènement

GPOH : German Pediatric Oncology Hematology

HAS : Haute Autorité de Santé

NWTS : National Wilms' Tumor Study

OS : Overall Survival, survie globale

RC1 : Première Rémission Complète

RC2 : Seconde Rémission Complète

RN : Restes Néphrogéniques

RTSG : Renal Tumor Study Group

SFCE : Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant

SIOP : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique

Liste des figures

Figure 1. Nombre moyen de cas annuels de cancers de l'enfant en France.....	5
Figure 2. Distribution des tumeurs rénales de l'enfant enregistrées dans le protocole SIOP-RTSG WT 2001	6
Figure 3. Diagramme de flux de l'étude.....	32
Figure 4. Répartition des patients au sein des groupes de risque selon le stade anatomo-pathologique	34
Figure 5. Répartition du volume tumoral avant et après chimiothérapie pré-opératoire selon le groupe histo-pronostique.....	36
Figure 6. Répartition de la triade clinique en faveur d'une rupture tumorale parmi les 22 patients symptomatiques	39
Figure 7. Diagramme de flux des 28 patients, de la suspicion de rupture tumorale à la confirmation histologique	44
Figure 8. Modalités thérapeutiques en fonction du stade histologique	51
Figure 9. EFS à 5 ans de la cohorte générale	59
Figure 10. OS à 5 ans de la cohorte générale	59
Figure 11. EFS à 5 ans des patients selon la suspicion de rupture tumorale ou non.....	60
Figure 12. Devenir des patients classés en stade III local	65

Liste des tableaux

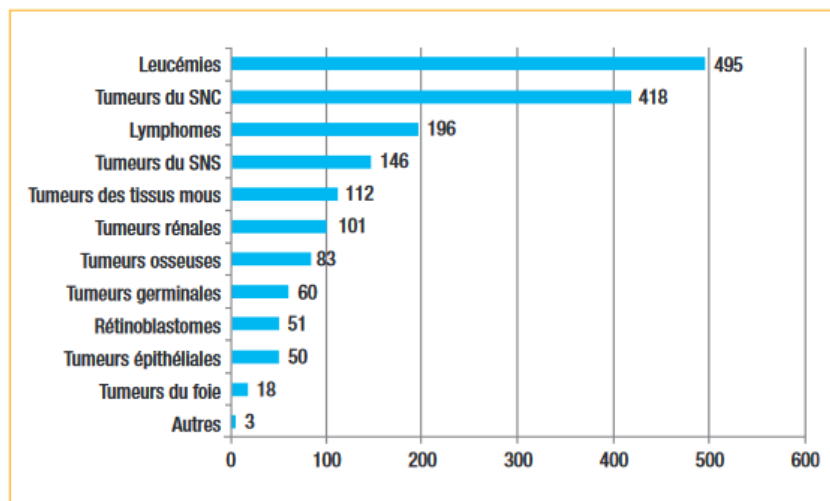
Tableau 1. Classification clinico-pathologique selon les critères SIOP.....	16
Tableau 2. Classification histologique après chimiothérapie pré-opératoire	17
Tableau 3. Indications de la chimiothérapie post-opératoire selon les recommandations actuelles de la SIOP.....	22
Tableau 4. Recommandations actuelles de doses de radiothérapie dans le traitement du néphroblastome de l'enfant	24
Tableau 5. Discordance entre les stades déterminés par la lecture institutionnelle et par la relecture nationale	35
Tableau 6. Comparaison des volumes tumoraux moyens avant et après chimiothérapie pré- opératoire selon le groupe histo-pronostique	36
Tableau 7. Caractéristiques générales de la cohorte	38
Tableau 8. Fréquences des éléments cliniques en faveur d'une rupture tumorale à l'examen clinique parmi les 22 patients symptomatiques.....	39
Tableau 9. Caractéristiques des 24 patients présentant des éléments scanographiques en faveur d'une rupture tumorale.	40
Tableau 10. Répartition des patients selon leurs éléments en faveur d'une rupture au diagnostic	45
Tableau 11. Description des 5 patients présentant une rupture tumorale confirmée à l'histologie.....	46
Tableau 12. Radiothérapie et devenir des patients répartis en fonction de leurs arguments cliniques et/ou scanographiques et/ou histologiques.....	53
Tableau 13. Description des patients présentant des arguments cliniques et/ou scanographiques sans confirmation histologique traités avec ou sans radiothérapie	53
Tableau 14. Description des patients présentant des signes cliniques et scanographiques en faveur d'une rupture, traités ou non par radiothérapie	58
Tableau 15. Répartition des rechutes et des décès dans les deux groupes de patients avec ou sans éléments en faveur d'une rupture, traités avec ou sans radiothérapie abdominale	61

INTRODUCTION

En France, on observe chaque année 1750 nouveaux cas de cancers parmi la population des enfants âgés de 0 à 15 ans. Les progrès majeurs réalisés dans la prise en charge au cours des trente dernières années ont permis d'obtenir une survie à 5 ans d'environ 80% pour l'ensemble des cancers pédiatriques. Néanmoins, ils représentent encore la deuxième cause de mortalité dans cette tranche d'âge, après les accidents, soit environ 20% des décès.

Les tumeurs rénales constituent le 6^{ème} cancer le plus fréquent chez l'enfant après les leucémies, les tumeurs cérébrales, les lymphomes, les neuroblastomes et les sarcomes des tissus mous.

Figure 1. Nombre moyen de cas annuels de cancers de l'enfant en France [1]



Le néphroblastome, ou tumeur de Wilms, est la plus fréquente des tumeurs malignes du rein de l'enfant. Il s'agit d'une tumeur d'origine embryonnaire, évoluant rapidement et responsable de métastases pulmonaires et/ou hépatiques. Elle est caractérisée par une sensibilité remarquable à la chimiothérapie et à la radiothérapie, ce qui explique les améliorations obtenues dans les taux de survie et la diminution de la fréquence des métastases au cours des dernières décennies. La guérison est maintenant obtenue dans près de 90% des cas [2]. L'enjeu actuel est de maintenir voire d'améliorer ces résultats tout en diminuant le poids du traitement, la morbidité et les séquelles qu'il induit.

Epidémiologie

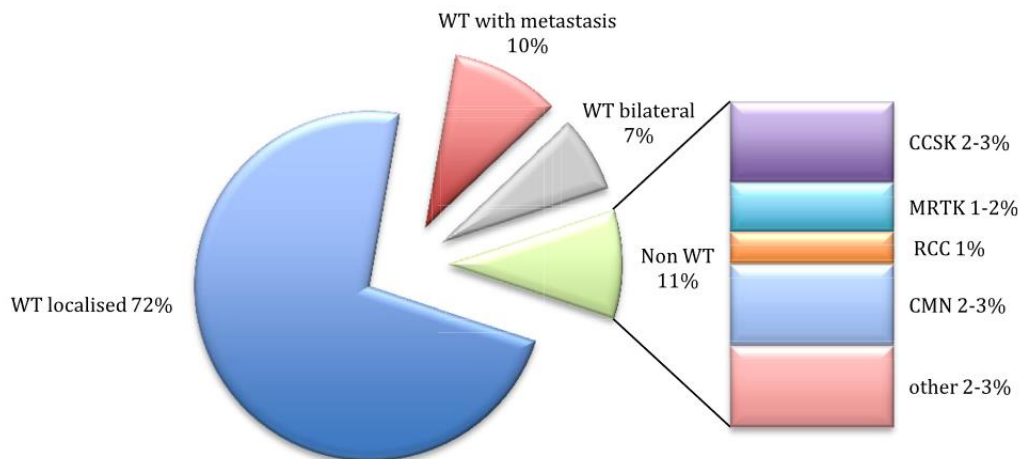
Le néphroblastome représente environ 90% des tumeurs rénales de l'enfant (cf. Figure 2) et constitue 5,8% des cancers observés chez les enfants âgés de moins de 15 ans. L'incidence annuelle est estimée à 9,6 nouveaux cas par an et par million d'enfants âgés de moins de 15 ans en France [1] soit environ 100 nouveaux cas par an avec un sex-ratio de 0,9.

Il s'agit d'une tumeur de la petite enfance avec un âge moyen de 3 ans (1 à 5 ans).

Le néphroblastome est unilatéral dans 93% des cas, dont 89% de formes unifocales. Les formes bilatérales représentent donc environ 7% des cas, avec une présentation synchrone dans deux tiers des cas.

Les formes sporadiques sont les plus fréquentes (90%). Les formes familiales sont rares, moins de 1%. Les formes constitutionnelles représentent quant à elles 10% des cas.

Figure 2. Distribution des tumeurs rénales de l'enfant enregistrées dans le protocole SIOP-RTSG WT 2001 [3]



CCSK : sarcome à cellules claires du rein ; CMN : néphrome mésoblastique congénital ; MRTK : tumeur rhabdoïde maligne du rein ; RCC : carcinome à cellules rénales ; WT : tumeur de Wilms ou néphroblastome

Prédisposition au néphroblastome

Facteurs de risque périnataux et environnementaux

De nombreuses hypothèses ont été avancées quant à divers facteurs de risque potentiels de développer un néphroblastome. Plusieurs méta-analyses ont été effectuées, mettant en évidence des associations statistiquement significatives. Cependant, du fait de la rareté de ce type de tumeur chez l'enfant, ces études souffrent de biais de publication ou de sélection qui rendent difficile une conclusion définitive quant à ces facteurs de risque.

L'hypertension artérielle en cours de grossesse augmenterait de manière significative le risque de développer un néphroblastome dans l'enfance (odds ratio de 1,3, IC95% [0,99-1,72]) [4]. L'hypertension causerait des lésions rénales directes *in utero* et favoriserait une susceptibilité des tubules rénaux aux carcinogènes.

Plusieurs études suggèrent le rôle d'une exposition maternelle aux pesticides dans le développement de cancers pédiatriques tels que le néphroblastome, mais également les leucémies aiguës, le neuroblastome ou encore le sarcome d'Ewing [5, 6].

Un risque augmenté de néphroblastome en cas de macrosomie à la naissance est retrouvé dans 4 à 10% des cas [4]. Ce résultat est cohérent avec d'autres revues de la littérature, et bien que de nombreux facteurs influencent le poids de naissance, notamment des facteurs maternels et nutritionnels, l'augmentation du risque reste significative après ajustement sur l'âge gestationnel.

La prématurité jouerait un rôle dans le développement du néphroblastome du fait d'une interruption de la maturation néphroblastique *in utero*, potentiellement responsable d'une tumorigenèse [7].

Certaines études ont retrouvé un risque augmenté en cas de premier enfant [4, 7, 8]. Ceci pourrait être expliqué par l'influence de la fratrie et le rôle des infections précoces dans la petite enfance comme facteur protecteur du risque de développer un cancer dans l'enfance, ce qui a été déjà démontré dans le cas des leucémies aiguës ou des neuroblastomes [9, 10].

Formes familiales

Les formes familiales de néphroblastome sont très rares (1%) et représentent un groupe hétérogène. Elles ne comportent pas plus de formes bilatérales ni plus d'associations à des

malformations congénitales. La répartition des cas est compatible avec un mode autosomique dominant, à pénétrance variable [11], estimée entre 25 et 60%.

La prédisposition familiale est liée à au moins deux gènes de localisation différente :

- *FWT1* en 17q12
- *FTW2* en 19q13

Prédispositions constitutionnelles au néphroblastome

Les formes constitutionnelles de néphroblastome représentent 10% des cas et se regroupent comme suit :

- Contexte malformatif isolé
 - Des malformations génito-urinaires, telles qu'une cryptorchidie, un hypospadias, une duplication rénale, un rein en fer à cheval, une ambiguïté sexuelle, peuvent être associées dans 5% des néphroblastomes.
 - Une aniridie est présente dans 1% des néphroblastomes et près d'un tiers des enfants aniridiques développeront un néphroblastome dans l'enfance.
 - L'hémi-hypertrophie corporelle est observée dans 2% des cas de néphroblastomes.
 - D'autres anomalies rares peuvent également être retrouvées (microcéphalie, retard mental, cartilage mou et mal ourlé des oreilles, cataracte congénitale, etc.)
- Syndromes de prédisposition avec malformations génito-urinaires
 - *Syndrome WAGR* : syndrome polymalformatif associant une tumeur de **Wilms**, une **Aniridie**, des malformations **Génito-urinaires** et un **Retard mental**, dû à une délétion constitutionnelle de la région 11p13 contenant le gène *WT1*.
 - *Syndrome de Denys-Drash* : syndrome polymalformatif associant des anomalies génito-urinaires pouvant aller jusqu'au pseudohermaphrodisme, la survenue d'un néphroblastome et une sclérose mésangiale diffuse d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale, dû à des mutations constitutionnelles d'un seul allèle du gène *WT1* dites à effet « dominant négatif », avec donc une expression plus sévère que les délétions complètes du gène *WT1* (11p13) du syndrome WAGR.

- *Syndrome de Frasier* : syndrome associant la survenue d'un néphroblastome, des anomalies génito-urinaires et une néphropathie de type sclérose mésangiale, dû à une mutation du site donneur d'épissage de l'intron 9 du gène *WT1*.
- Syndromes de prédisposition avec avance staturale
 - *Syndrome de Wiedmann-Beckwith* : syndrome polymalformatif associant une macroglossie, des anomalies de fermeture de la paroi abdominale (omphalocèle), une viscéromégalie, un hyperinsulinisme avec risque d'hypoglycémie néonatale, une hypertrophie musculaire et une avance de croissance staturo-pondérale pouvant aller jusqu'au gigantisme ou se limiter à une héli-hypertrophie corporelle. Ces enfants peuvent présenter un néphroblastome mais peuvent également développer un hépatoblastome, un corticosurréalome ou encore un rhabdomyosarcome. Ce syndrome est dû à une mutation constitutionnelle de la région 11p15 (gène *WT2*).
 - *Syndrome de Perlman* : syndrome polymalformatif associant une macrocéphalie, un petit nez court avec ensellure, des yeux encavés, des oreilles basses, une macrosomie, une ascite fœtale, une hyperplasie des îlots de Langerhans, une néphroblastomatose et une prédisposition élevée au néphroblastome, de transmission autosomique récessive et dont le gène responsable est situé en 11p15 (gène *WT2*).
 - *Le syndrome de Sotos, le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel et le syndrome de microdélétion 9q22.3* peuvent également être cités.

Cas particulier de la néphroblastomatose

La néphroblastomatose est définie comme la présence diffuse ou multifocale de restes néphrogéniques (RN) dans un ou deux reins, considérés comme des lésions précurseurs de néphroblastome et classés en 2 catégories : les RN périlobaires et les RN intralobaires, que nous décrirons plus en détails dans la partie « Aspects anatomo-pathologiques ». Les RN intralobaires sont associés à des mutations du gène *WT1* tandis que les RN périlobaires sont associés à une perte allélique en 11p15 [12]. Les RN sont des entités histologiques dynamiques qui peuvent évoluer vers différentes étapes alternatives [13] :

- Certains RN peuvent rester quiescents sous forme de territoires microscopiques de cellules blastémateuses.

- Un RN peut mettre en évidence des signes de maturation, de sclérose, d'involution, d'obsolescence voire même évoluer vers une disparition complète.
- Une prolifération hyperplasique de la plupart des cellules d'un RN peut être responsable de la formation de masses rénales tendant à préserver la forme du RN initial.
- Enfin, un RN peut subir une transformation néoplasique de certaines des cellules en son sein, responsable de l'apparition d'un néphroblastome.

Présentation clinique

Signes d'appel

La masse rénale peut être découverte de manière fortuite lors de la palpation abdominale au titre d'une consultation systématique chez l'enfant ou dans le cadre d'une surveillance systématique d'un syndrome de prédisposition. Dans certains cas, ce sont les parents qui ont constaté une voussure abdominale et/ou une augmentation du volume abdominal chez leur enfant.

La douleur abdominale constitue le premier motif de consultation. Une fièvre ou une altération de l'état général (amaigrissement, anorexie) sont également, mais rarement, des symptômes d'appel. L'hématurie macroscopique est également un point d'appel fréquent amenant à consulter.

Exceptionnellement, les parents peuvent être amenés à consulter pour leur enfant en raison de symptômes pulmonaires liés à des métastases pulmonaires, de douleurs abdominales aiguës liées à une rupture tumorale ou encore de l'apparition d'une circulation veineuse collatérale liée à une thrombose de la veine cave inférieure.

Examen clinique

A l'examen clinique, la tumeur est typiquement volumineuse, à développement antérieur, de consistance ferme et lisse. La palpation abdominale peut être sensible voire douloureuse. La cinétique de croissance de la masse est rapide à quelques jours d'intervalle.

Une hypertension artérielle est observée dans 30 à 60% des cas [2] et peut être due à une sécrétion inappropriée de rénine par la tumeur ou à la compression des vaisseaux rénaux.

La recherche de malformations associées s'impose, notamment une héli-hypertrophie corporelle, une aniridie ou des anomalies génito-urinaires qui pourraient orienter vers un syndrome de prédisposition.

L'interrogatoire doit s'attacher à rechercher la notion d'un traumatisme abdominal plus ou moins récent.

Bilan biologique

Il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique du néphroblastome.

Un bilan biologique standard doit être pratiqué à la recherche d'une anémie plus ou moins profonde qui orienterait vers une hémorragie intra-tumorale ou une rupture tumorale. Une hyperleucocytose et un syndrome inflammatoire biologique peuvent être présents et orienter vers une infection associée (surinfection tumorale) ou un diagnostic différentiel (abcès rénal, pyélonéphrite xanthogranulomateuse).

La fonction rénale est le plus souvent normale. Une hypercalcémie sur l'ionogramme sanguin oriente vers une tumeur rhabdoïde rénale plus que vers un néphroblastome.

Le dosage des catécholamines urinaires (HVA, VMA, dopamine urinaire) est indispensable afin d'éliminer un neuroblastome qui reste, par sa fréquence, le principal diagnostic différentiel surtout pour les tumeurs polaires supérieures.

Bilan d'imagerie

Pour les tumeurs rénales, le diagnostic est d'abord radiologique. Le bilan d'imagerie est donc primordial. L'ensemble du bilan radiologique permet de définir :

- Les tumeurs rénales **localisées** (un seul rein atteint, pas de métastases)
- Les tumeurs rénales métastatiques (**stade IV**)
- Les tumeurs rénales bilatérales (**stade V**)
- La présence ou non d'un **thrombus** qui peut remonter jusqu'au niveau du cœur

L'échographie abdominale est le premier examen indispensable : c'est un examen simple, rapide, et non invasif. Elle permet de faire la distinction entre un kyste rénal et une tumeur délimitée par une pseudo-capsule. Elle précise la nature de la masse (kystique, solide ou mixte) et sa taille dans les trois dimensions. Elle explore également le rein controlatéral à la recherche

d'une localisation bilatérale, les axes vasculaires (veine rénale, veine cave inférieure) à la recherche de thrombi, ainsi que le foie, les ganglions rétro-péritonéaux et le reste de la cavité abdominale à la recherche de métastases.

Le scanner abdominal est la meilleure modalité pour juger de la localisation intra-rénale de la tumeur, notamment si celle-ci a détruit la quasi-totalité du rein. Il complète l'échographie, notamment pour éliminer une autre cause de masse rénale non tumorale (abcès rénal, pyélonéphrite xanthogranulomateuse, rein en fer à cheval, dysplasie focale kystique, pyélon surnuméraire, rein multikystique) et pour explorer d'éventuelles extensions intravasculaires avec thrombi associés. Le scanner permet également de repérer la présence de restes néphrogéniques (voir « Aspects anatomo-pathologiques » ci-dessous) dans le rein controlatéral afin de surveiller l'apparition d'une éventuelle tumeur dans celui-ci. Il recherche des signes de saignement intra-tumoral (hyperdensité spontanée sans injection de produit de contraste) et de rupture tumorale (effraction capsulaire, épanchement rétro-péritonéal, hémorragie intra-loge).

La radiographie du thorax est jusqu'alors l'examen de référence pour rechercher d'éventuelles métastases pulmonaires. Dans le protocole SIOP 2001 récemment arrêté, seules les images retrouvées à cet examen définissent les métastases. En cas de métastases visibles à la radio, la réalisation d'un *scanner thoracique* permet de préciser les lésions (localisation et taille). En revanche, si le scanner met en évidence des métastases qui n'étaient pas visibles sur la radiographie thoracique, celles-ci ne sont pas prises en compte dans la stadification pré-opératoire. En effet, deux études américaines du groupe National Wilms' Tumor Study ont démontré que de telles métastases n'altéraient pas le pronostic [14, 15] mais ceci reste soumis à controverses [16, 17]. C'est le contrôle scanographique au décours de la chimiothérapie initiale en pré-opératoire qui déterminera l'attitude ultérieure.

Place de la biopsie à l'aiguille

Les indications de biopsie à l'aiguille fine sont rares et doivent être pesées avec parcimonie en raison du risque potentiel de fissuration voire de rupture avec essaimage des cellules tumorales le long du trajet de ponction. Elles sont décrites dans les recommandations de la SIOP et se limitent à des situations bien définies devant une tumeur non sécrétante difficile à rattacher au rein ou à caractère atypique :

- Par la clinique : âge supérieur à 6 ans, syndrome infectieux fébrile avec hyperleucocytose, pyélonéphrite.

- Par l'imagerie : présence de calcifications, volumineuses adénopathies, parenchyme rénal non visible, masse extra rénale importante, métastases extra-pulmonaires, diagnostic différentiel avec un neuroblastome.
- Par la biologie : hypercalcémie, positivité du dosage des catécholamines urinaires.

Les précautions suivantes doivent être prises : nécessité d'une réalisation sous anesthésie générale, geste sous repérage échographique, calibre de l'aiguille entre 21 et 18G, un à deux passages maximum avec protection du trajet de ponction, toujours par voie postérieure.

La cytologie reste souvent d'interprétation difficile du fait de la fréquente pauvreté du matériel prélevé.

Caractéristiques des néphroblastomes métastatiques

Les formes métastatiques de néphroblastome représentent environ 12% des cas au diagnostic [18].

Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes (80%) et isolées dans 70% des cas. Les autres sites métastatiques sont hépatiques (15%), abdominaux (5%), osseux (3%), ganglionnaires (2%), et d'autres sites comme le cerveau (4%) [2].

Aspects anatomo-pathologiques

Le néphroblastome est une tumeur embryonnaire maligne dérivée du blastème métanéphrique qui réplique l'histologie du rein en développement mais de manière désorganisée [19]. Sa prolifération est extrêmement rapide avec un temps de doublement très court [20].

L'analyse histologique du néphroblastome est réalisée, sauf exceptions détaillées plus loin, après une chimiothérapie pré-opératoire.

Macroscopie

Le néphroblastome se développe généralement à un pôle rénal mais peut également être multifocal, désorganisant et refoulant les éléments anatomiques normaux du rein.

Au diagnostic, la tumeur est souvent volumineuse avec une médiane de 350 cm³ et des extrêmes pouvant dépasser 3000 cm³ [2].

A la coupe, la tumeur est d'aspect hétérogène avec de multiples zones d'allure charnue, nécrotique ou kystique. Une pseudo-capsule entoure la tumeur et la sépare du parenchyme rénal sain. Elle peut être franchie par des cellules tumorales jusque dans la graisse périrénale ou le hile rénal, à travers le sinus du rein et vers les organes adjacents, ou bien se fissurer et se rompre entraînant alors une dissémination des cellules tumorales de manière diffuse dans la loge rénale ou dans la cavité péritonéale.

Un envahissement ganglionnaire est observé dans environ 15% des cas. Une thrombose de la veine rénale peut être associée et peut s'étendre jusqu'à la veine cave inférieure, voire jusque dans l'oreillette droite. Ces thromboses peuvent contenir des cellules tumorales en leur sein.

Microscopie

Le néphroblastome est constitué des trois composantes principales du blastème métanéphrique :

- Le blastème, correspondant à des petites cellules indifférenciées, en architecture nodulaire diffuse et avec chevauchement des noyaux.
- Le stroma conjonctif, composé d'éléments hétérologues variés.
- Le tissu épithélial, correspondant à un épithélium hétérologue, mucineux, malpighien.

Ces différentes composantes sont associées en proportion variable au sein de la tumeur.

La quantification des remaniements post-chimiothérapeutiques permet d'estimer la nécrose tumorale en pourcentage. Si la nécrose est estimée à 100%, on parle de néphroblastome complètement nécrotique. Si elle est estimée à plus de deux tiers, on parle de néphroblastome régressif. Si elle est estimée à moins de deux tiers, on parle de néphroblastome de type épithélial, stromal ou mixte (en prenant en compte le contingent prédominant).

La quantification du blastème en pourcentage est un facteur pronostique important. S'il est estimé à plus de deux tiers, on parle de néphroblastome blastématique prédominant. S'il est estimé à moins de 10%, on parle de néphroblastome épithélial ou stromal (en prenant en compte le contingent prédominant). S'il est estimé entre 10% et deux tiers, on parle de néphroblastome mixte.

L'examen anatomo-pathologique s'attache également à repérer les zones d'anaplasie et à évaluer leur extension (anaplasie focale ou diffuse). L'anaplasie se définit par la présence de figures mitotiques atypiques (multipolaires) avec un élargissement du noyau (au moins trois fois la normale) et un hyperchromatisme marqué [21].

Le parenchyme rénal sain doit également être examiné à la recherche d'îlots tumoraux indépendants, d'une sclérose mésangiale ou de restes néphrogéniques.

Les restes néphrogéniques se définissent par la présence anormale de tissu embryonnaire dans le rein en développement. Lorsque ces lésions sont multiples ou diffuses, on parle de néphroblastomatose. Ces restes néphrogéniques sont considérés comme des précurseurs de néphroblastome et se rencontrent également dans les syndromes de prédisposition au néphroblastome. Elles peuvent soit régresser spontanément ou après traitement, soit se transformer en néphroblastome [22]. Ils sont catégorisés en deux types [19] :

- Les restes néphrogéniques intra-lobaires, retrouvés au centre du rein, ainsi qu'au sein du sinus rénal et des parois des cavités pyélocalicielles et dont les tumeurs dérivées présentent une différenciation histologique majoritairement stromale.
- Les restes néphrogéniques péri-lobaires, retrouvés en périphérie du rein et dont les tumeurs dérivées présentent une différenciation histologique majoritairement blastémeuse ou épithéliale prédominante.

Classification

La classification des tumeurs rénales est déterminée en période post-opératoire à partir du compte-rendu opératoire et anatomo-pathologique.

La classification clinico-pathologique utilisée par le groupe de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) est détaillée dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Classification clinico-pathologique selon les critères SIOP

Stade I : Tumeur non rompue limitée au rein et complètement réséquée

- a. Tumeur limitée au rein ou entourée d'une pseudo-capsule fibreuse si la tumeur dépasse les contours normaux du rein. La capsule rénale ou la pseudo-capsule peut être infiltrée par la tumeur mais n'atteint pas la surface extérieure de cette capsule ou pseudo-capsule et est complètement réséquée.
- b. La tumeur peut faire saillie dans le bassinet et plonger dans l'uretère mais n'infiltré jamais leur paroi.
- c. Les vaisseaux du sinus rénal ne sont pas atteints.
- d. Une atteinte des vaisseaux intra-rénaux peut être présente.

Stade II : Tumeur s'étendant en dehors du rein mais résection totale

- a. La tumeur s'étend au-delà du rein ou pénètre à travers la capsule rénale et/ou la pseudo-capsule fibreuse dans la graisse périrénale mais est complètement réséquée.
- b. La tumeur infiltre le sinus rénal et/ou envahit les vaisseaux lymphatiques ou sanguins en dehors du parenchyme rénal mais est complètement réséquée.
- c. La tumeur infiltre les organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée.

Stade III : Exérèse incomplète, sans métastase hématogène

- a. Excision incomplète de la tumeur qui s'étend au-delà des marges de résection (tumeur persistant macroscopiquement ou microscopiquement en post-opératoire)
- b. Atteinte d'au moins un ganglion abdominal
- c. Rupture tumorale avant ou pendant l'intervention (quels que soient les autres critères)
- d. La tumeur a pénétré à travers la surface du péritoine
- e. Des implants tumoraux sont présents à la surface péritonéale
- f. Thrombus tumoral présent à la marge de résection des vaisseaux et de l'uretère, disséqué ou retiré par petits bouts par le chirurgien
- g. La tumeur a été biopsiée chirurgicalement avant la chimiothérapie pré-opératoire ou avant la néphrectomie.

Stade IV : Métastases hématogènes

Métastases hématogènes (poumon, foie, os, cerveau, ...) ou ganglions lymphatiques métastatiques au-delà de la région abdomino-pelvienne du rein considéré.

Stade V : Atteinte bilatérale

Tumeurs bilatérales révélées au diagnostic. Chaque côté doit être sous-stadé selon la classification ci-dessus.

Concernant la classification histologique (détaillée dans le tableau 2 ci-dessous), le groupe SIOP distingue trois groupes de risque pour adapter le traitement post-opératoire :

- Les néphroblastomes **de faible risque** (qui ne reçoivent aucun traitement post-opératoire)
- Les néphroblastomes **de haut risque** (qui reçoivent un traitement renforcé)
- Les néphroblastomes **de risque intermédiaire** (qui reçoivent un traitement adapté au stade clinico-pathologique).

Tableau 2. Classification histologique après chimiothérapie pré-opératoire

Tumeurs de bas risque :

- *Néphrome mésoblastique (tumeur de Bolande)*
- Néphroblastome kystique partiellement différencié
- Néphroblastome complètement nécrotique

Tumeurs de risque intermédiaire :

- Néphroblastome – type épithélial
- Néphroblastome – type stromal
- Néphroblastome – type mixte
- Néphroblastome – type régressif
- Néphroblastome – type anaplasie focale

Tumeurs de haut risque :

- Néphroblastome – type blastémateux prédominant (vivace après chimiothérapie)
 - Néphroblastome – anaplasie diffuse
 - *Sarcome à cellules claires du rein*
 - *Tumeur rhabdoïde du rein*
-

Le diagnostic anatomo-pathologique du sous-type histologique influence le pronostic et la prise en charge thérapeutique. C'est une étape du diagnostic qui peut être délicate et qui impose une relecture nationale, réalisée par le Groupe de Relecture des Tumeurs du Rein de la Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant (SFCE).

Les néphromes mésoblastiques, les tumeurs rhabdoïdes et les sarcomes à cellules claires du rein ne sont plus considérés comme faisant partie des tumeurs de Wilms et sont traités selon des protocoles dédiés.

Traitement

Généralités

Le traitement du néphroblastome relève d'une prise en charge multidisciplinaire, du diagnostic au suivi, impliquant des oncologues pédiatres, des radiologues, des chirurgiens, des anatomopathologistes, des radiothérapeutes et des néphrologues. Il s'est établi au cours des dernières décennies grâce aux résultats de nombreux protocoles internationaux multicentriques.

A l'heure actuelle, deux stratégies de traitement existent :

- L'attitude européenne recommandée par la *SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)* qui préconise une chimiothérapie pré-opératoire, en dehors d'exceptions particulières.
- L'attitude nord-américaine recommandée par le *COG (Children's Oncology Group)* qui préconise une chirurgie d'emblée, en dehors d'exceptions particulières.

Ces deux groupes coopérateurs ont contribué, par le partage d'expériences et la mise en commun de données, à l'amélioration de la prise en charge de ces enfants. En France, le traitement des patients atteints de néphroblastome est effectué suivant les recommandations de la SIOP sur lesquelles nous nous focaliserons par la suite.

Facteurs pronostiques

Les premières études du COG et de la SIOP ne reconnaissaient qu'un seul critère pronostique qu'était le stade histologique. Au fur et à mesure des études successives, plusieurs facteurs pronostiques ont intégré la stratification du risque, permettant ainsi d'affiner les traitements. Il est cependant important de souligner que ces facteurs pronostiques doivent être évalués dans le contexte des protocoles dans lesquels ils ont été validés, ce qui est notamment pertinent dans le cas du néphroblastome compte-tenu des deux différentes attitudes de traitement menées par le COG et par la SIOP.

Facteurs cliniques

- Age

Chez les patients traités par chimiothérapie pré-opératoire, l'âge apparaît comme un facteur pronostique. Les enfants de moins de 2 ans atteints d'un néphroblastome localisé ont une meilleure survie (OS à 5 ans : 92%) comparés aux patients entre 2 et 4 ans (OS à 5 ans :

88%) et aux patients de plus de 4 ans (OS à 5 ans : 80%). Contrairement à la stratification du risque selon le COG, l'âge n'est pas utilisé comme critère dans celle de la SIOP, le stade et l'histologie étant considérés comme des facteurs pronostiques plus puissants [23].

- Volume tumoral

La diminution du volume tumoral et notamment le volume tumoral final après chimiothérapie pré-opératoire semble avoir un rôle pronostique selon l'expérience allemande du GPOH (German Pediatric Oncology Hematology). En effet, les patients atteints d'un néphroblastome localisé d'histologie intermédiaire et de petit volume (moins de 500 ml) après chimiothérapie pré-opératoire avaient une survie à 5 ans de 93% contre 70% pour les patients dont le volume tumoral était supérieur à ce seuil [24]. Selon l'expérience de la SIOP (protocole SIOP 93-01 et SIOP 2001), un seuil de 500 ml chez les patients présentant un néphroblastome de risque intermédiaire (hors sous-type épithélial et stromal) était associé à une différence significative dans la survie avec une EFS et une OS à 5 ans de 88% et 95% pour les plus petites tumeurs contre 76% et 90% pour les tumeurs les plus larges [23]. Cependant, l'interprétation reste difficile car pour certains sous-types histologiques (prédominance stromale et épithéliale), la réduction du volume tumoral est modeste alors que la survie est satisfaisante. L'hypothèse que la réduction du volume tumoral est un paramètre utile pour évaluer la réponse à la chimiothérapie pré-opératoire et un facteur prédictif sur la survie a été étudiée dans le protocole SIOP 2001 [25].

- Réponses des métastases pulmonaires à la chimiothérapie

Dans l'étude SIOP 93-01 [26], les patients présentant une réponse complète de leurs métastases pulmonaires après chimiothérapie, avec ou sans métastasectomie, avaient une meilleure survie globale que les patients avec une réponse incomplète (OS à 5 ans : 88% contre 48%, $p<0,01$).

- Récidives

Le site de la rechute est un facteur pronostique important. Le pronostic des rechutes pulmonaires isolées est meilleur que celui des autres sites. Les autres facteurs pronostiques sont les suivants : l'histologie, le délai d'apparition de la rechute, la survenue en territoire antérieurement irradié ou non, le nombre de drogues utilisées au préalable (anthracyclines notamment) [27].

Sont considérées comme de bon pronostic les rechutes répondant aux critères suivants :

- Rechute d'histologie favorable, d'un stade I ou II sans envahissement ganglionnaire initial, après traitement par deux drogues (Vincristine et Actinomycine).
- Rechute pulmonaire isolée ou limitée ou rechute locale limitée et en zone non irradiée antérieurement.
- Rechute tardive plus de 12 mois après le diagnostic.

Facteurs biologiques

Certaines altérations moléculaires sont reconnues pour leur rôle pronostique dans le néphroblastome, comme la perte d'hétérozygotie touchant le chromosome 16q et le chromosome 1p [28, 29] dans les néphroblastomes d'histologie de risque favorable, surtout en cas d'association de ces deux altérations. La présence d'un gain de matériel touchant le chromosome 1q est un facteur prédictif majeur de la survie et est associé à un pronostic péjoratif [30, 31]. De même, dans les cas de néphroblastomes de type anaplasique, une perte de matériel touchant le chromosome 17p (comprenant le gène *p53*) et une aberration touchant l'oncogène *N-myc* sont rapportés comme prédictifs d'une moins bonne survie [32, 33]. Ces facteurs biologiques ne sont pas encore utilisés dans la stratification du risque selon la SIOP, contrairement à celle du COG.

Facteurs histologiques

Comme nous l'avons dit précédemment, la classification histologique influence le pronostic et distingue trois groupes pour adapter le traitement post-opératoire (bas risque, risque intermédiaire, haut risque).

Chimiothérapie

Principes généraux

La chimiothérapie du néphroblastome consiste en une polychimiothérapie comportant classiquement les molécules suivantes :

- *Vincristine* : agent chimiothérapeutique de la classe des poisons du fuseau et de la sous-classe des vinca-alcaloïdes, responsable d'une inhibition de la polymérisation ou de la dépolymérisation du fuseau mitotique.
- *Actinomycine D* : agent chimiothérapeutique de la classe des inhibiteurs de topoisomérase II, responsable d'une perte de conformation spatiale de l'ADN.

- *Doxorubicine* : agent chimiothérapeutique de la classe des inhibiteurs de topoisomérase II et du groupe des anthracyclines.
- *Cyclophosphamide* : agent chimiothérapeutique de la classe des alkylants et de la sous-classe des oxazophorines, responsable de la formation de ponts inter- ou intra-brins d'ADN empêchant la réplication ou la transcription.
- *Carboplatine* : agent chimiothérapeutique de la classe des alkylants et de la sous-classe des sels de platine, également responsable de la formation de ponts inter- ou intra-brins d'ADN empêchant la réplication ou la transcription.
- *Etoposide (VP16)* : agent chimiothérapeutique de la classe des inhibiteurs de topoisomérase II.

Chimiothérapie pré-opératoire

L'expérience de la SIOP a démontré l'intérêt d'une chimiothérapie initiale avant la chirurgie malgré l'absence de preuve histologique : elle diminue le risque de rupture per-opératoire, diminue le volume tumoral de manière non négligeable ce qui facilite également le geste opératoire et limite l'incidence des complications post-opératoires [34, 35]. Elle modifie également le stade de la tumeur en augmentant le nombre de stade I observés [36]. Elle ne génère pas de difficultés pour l'identification des sous-types histologiques mais elle en modifie la fréquence par rapport à celle observée chez les patients opérés d'emblée [2].

En revanche, la chimiothérapie pré-opératoire expose au risque de traiter une tumeur qui finalement ne se révélerait pas être un néphroblastome. L'étude SIOP-9 [36] a démontré que cette présentation était retrouvée dans 5,5% des cas (tumeur bénigne dans 1,5% des cas, autres tumeurs rénales dans les autres cas). Cependant, les progrès dans le domaine de la radiologie ont permis de réduire ce risque d'erreur. Une biopsie à l'aiguille fine ou une chirurgie première peuvent être discutées si le doute persiste malgré une évaluation radiologique précise.

La chimiothérapie pré-opératoire (cf. Annexe A) consiste en l'administration de deux drogues, la Vincristine et l'Actinomycine D, durant 4 semaines. En cas de maladie métastatique, le traitement dure 6 semaines avec adjonction de 2 cures de Doxorubicine. Les enfants de moins de 12 kg reçoivent une dose réduite correspondant à 2/3 de la dose initialement prévue, notamment pour diminuer le risque de maladie veino-occlusive.

Chimiothérapie post-opératoire

La chimiothérapie post-opératoire vise à réduire l'incidence des métastases secondaires et des récives locales. Elle se base sur le type histologique de la tumeur ainsi que son stade anatomo-pathologique.

Le tableau 3 résume les indications de la chimiothérapie post-opératoire selon les recommandations de la SIOP (cf. Annexes B et C).

Tableau 3. Indications de la chimiothérapie post-opératoire selon les recommandations actuelles de la SIOP [2]

		Stade I	Stade II et III
Tumeurs localisées	Bas risque	-	AV (27 semaines)
	Risque intermédiaire	AV (4 semaines)	Randomisation avec ou sans Doxo (essai 2001) : AVD ou AV2 (27 semaines)
	Haut risque	AVD (27 semaines)	CDCV (34 semaines)
Tumeurs métastatiques	Bas risque et métastases en rémission complète	AVD (27 semaines)	
	Haut risque ou métastases non en rémission complète	CDCV (34 semaines)	

Chirurgie

Le chirurgien participe de manière active à la phase diagnostique et associe ses compétences à celles des oncologues pédiatres et des radiologues afin d'analyser la tumeur (anatomie vasculaire, envahissements par contiguïté, recherche d'un thrombus) et d'établir sa stratégie de prise en charge chirurgicale.

La néphro-urétérectomie élargie est le pilier du traitement du néphroblastome et vise à obtenir une résection complète (R0) de la tumeur. Elle s'associe à un échantillonnage ganglionnaire permettant d'établir un diagnostic histologique définitif, de classer la tumeur sur le plan anatomo-pathologique et de définir la stratégie thérapeutique.

Le temps opératoire s'effectue après une chimiothérapie initiale (de 4 semaines pour les stades localisés, de 6 semaines pour les tumeurs avec métastases ou avec thrombus cave et de 6 à 12 semaines pour les tumeurs bilatérales). Le bénéfice de la chimiothérapie pré-opératoire sur la réduction des complications opératoires a été rapporté par plusieurs études [35, 37].

Les indications d'une chirurgie réalisée d'emblée sont les suivantes : nourrissons de moins de 6 mois [25] (fréquence du néphrome mésoblastique), adolescents (fréquence du

carcinome rénal juvénile), tumeurs kystiques (cystadénome multiloculaire, néphroblastome kystique partiellement différencié), urgence chirurgicale (rupture tumorale avec hémorragie, douleurs abdominales et progression tumorale, syndrome occlusif notamment).

La voie d'abord est transversale intrapéritonéale. Le geste d'exérèse est délicat du fait de la fragilité de la tumeur qu'il faut manipuler avec précaution afin d'éviter au maximum le risque de rupture per-opératoire, bien que la chimiothérapie soit fréquemment responsable d'une réduction du volume tumoral et de la formation d'une pseudo-capsule fibreuse [38] rendant la tumeur moins fragile. Le rein tumoral est enlevé en bloc avec la graisse périrénale, la surrénale homolatérale (sauf si celle-ci paraît saine) ainsi que l'uretère. Les ganglions locorégionaux, notamment hilaires et péri-aortiques, sont également prélevés pour analyse histologique. L'exploration macroscopique du reste de la cavité péritonéale est indispensable pour examiner le rein controlatéral et rechercher des nodules métastatiques hépatiques ou péritonéaux.

En cas de thrombus tumoral intra-vasculaire associé, son extension conditionne la stratégie chirurgicale (thrombectomie ou exérèse sous circulation extra-corporelle avec cardiectomie en cas d'extension dans l'oreillette droite) et le degré d'urgence opératoire (syndrome de Budd-Chiari aigu, insuffisance cardiaque aiguë, risque d'embolie pulmonaire).

Les cas de néphroblastomes bilatéraux ou les cas de néphroblastomes sur rein unique relèvent d'une indication formelle à une chirurgie conservatrice réalisée dans des centres de référence, ayant pour objectif la préservation d'une fonction rénale suffisante pour surseoir à la dialyse au long cours. Cette stratégie dite « d'épargne néphronique » expose cependant à un risque accru de rechute locale [39, 40].

Actuellement se pose la question des stratégies de désescalade thérapeutique au travers des chirurgies d'épargne néphronique et de la chirurgie mini-invasive mais leurs indications restent difficiles et limitées à des critères bien précis décrits en Annexe D. Ces techniques soulèvent de nouvelles questions qui imposent de repenser les stratégies de traitement post-opératoire actuelles.

Radiothérapie

Le néphroblastome se caractérise par une grande radiosensibilité. Cependant, la radiothérapie expose à des séquelles à long terme. Ses indications sont protocolisées et limitées aux patients avec un stade III de risque intermédiaire, un stade II, III ou IV avec une histologie de haut risque ou des métastases inopérables et persistantes malgré une chimiothérapie post-

opératoire. Une rupture tumorale intra-abdominale impose une irradiation pan-abdominale. Les recommandations de doses sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous.

Les principes actuels consistent à irradier l'ensemble des vertèbres de manière symétrique (de manière à limiter le risque de scoliose), à épargner les ébauches mammaires, le tissu cardiaque, les crêtes iliaques et les têtes fémorales, à protéger le rein sain et le foie (limitation des doses à 12 Gy et 20 Gy respectivement) et à éviter l'utilisation concomitante d'Actinomycine D et de Doxorubicine en raison de leur caractère radiosensibilisant.

Le cas échéant, une irradiation abdomino-pelvienne impose de discuter d'une stratégie de préservation de la fertilité bien que l'efficacité de la conservation d'ovaire d'une petite fille prépubère ne soit pas encore prouvée car il reste à démontrer que le tissu ovarien prélevé dans ce contexte peut permettre une grossesse quand il sera réimplanté après la puberté [41].

Tableau 4. Recommandations actuelles de doses de radiothérapie dans le traitement du néphroblastome de l'enfant [25]

Volume	Dose
Loge de néphrectomie	14,4 Gy en 8 fractions de 1,8 Gy
Boost sur reliquat après chirurgie	10,8 Gy en 6 fractions de 1,8 Gy (total : 25,2 Gy)
Boost sur adénopathies envahies	10,8 Gy en 6 fractions de 1,8 Gy
Irradiation pan-abdominale	21 Gy en 14 fractions de 1,5 Gy
Irradiation bi-pulmonaire	12 à 15 Gy en 8 à 10 fractions de 1,5 Gy
Enfant de moins de 12 mois	Dose totale réduite à 10 à 12 Gy

Traitement des métastases

Selon le protocole SIOP 2001, un patient présentant une maladie métastatique reçoit six semaines de chimiothérapie par Actinomycine D, Vincristine et Doxorubicine (AVD) avant la réévaluation pré-néphrectomie.

Cas des métastases pulmonaires

Si une réponse complète des métastases est observée, le traitement par chimiothérapie est poursuivi à l'identique pour 27 semaines. En cas de rémission incomplète avec des métastases pulmonaires résécables, une métastasectomie est recommandée. Celle-ci peut être

réalisée directement après la néphrectomie lorsque l'état du patient le permet ou bien à distance, en cours de chimiothérapie post-opératoire. Les métastases pulmonaires bilatérales doivent être excisées via deux thoracotomies ou via une sternotomie selon la stratégie chirurgicale adoptée. Lorsque des résections cunéiformes, encore appelées « wedge resections », ne peuvent pas être réalisées pour obtenir une excision complète, une segmentectomie voire une lobectomie peuvent être envisagées. Une pneumectomie n'est jamais justifiée. En cas de métastases inopérables ou partiellement réséquées, la chimiothérapie par AVD est relayée par une chimiothérapie de type CDCV (alternance de cures de Cyclophosphamide/Doxorubicine et de Carboplatine/VP16) pour une durée de 34 semaines, associée à une radiothérapie pulmonaire en cas de persistance de nodules visibles à l'évaluation à 9 semaines du début de la chimiothérapie post-opératoire. En cas d'histologie de haut risque, l'irradiation pulmonaire est systématique. Ceci est résumé dans l'Annexe C.

Cas des métastases extra-pulmonaires

Une approche similaire est appliquée pour les métastases non pulmonaires, notamment pour le deuxième site le plus fréquent qu'est le foie. Les « wedge resections » sont recommandées dans ce cas, sachant que les chirurgies d'excision extensive ne doivent être envisagées qu'après avoir exploré la possibilité d'une chimiothérapie plus agressive. Les métastases en dehors du poumon ou du foie doivent être réséquées si tant est qu'une chirurgie non mutilante est possible.

Prise en charge des rechutes

Environ 10% des patients avec une histologie de risque intermédiaire et jusqu'à 25% des patients avec une histologie de haut risque présenteront une rechute de leur néphroblastome dans les deux ans suivant le diagnostic [3]. Les précédentes études SIOP et NWTS ont démontré que les rechutes pulmonaires sont les plus fréquentes (70% des cas) et limitées au poumon dans environ deux tiers des cas.

Compte-tenu de la grande variabilité des traitements adaptés au risque initial, les stratégies thérapeutiques de seconde ligne varient grandement. Les chimiothérapies non encore reçues sont largement utilisées. La chirurgie est discutée dans les formes pauci-métastatiques. La radiothérapie est envisagée au cas par cas. Des intensifications thérapeutiques utilisant des hautes doses de chimiothérapie suivies de la réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues ont également été réalisées [42].

Suivi des néphroblastomes

Surveillance à long-terme

Compte-tenu du risque de rechute surtout dans les deux premières années, un suivi tumoral régulier s'impose durant les 5 années suivant la fin du traitement. Selon le protocole SIOP 2001 (cf. Annexe E), ce suivi comporte la réalisation d'un examen clinique, d'une échographie abdominale et d'une radiographie thoracique tous les 3 mois (pour les patients non métastatiques) ou tous les 2 mois (pour les patients métastatiques) pendant deux ans puis de manière semestrielle à partir de la troisième année, jusqu'à cinq ans de la fin du traitement.

Suivi des complications liées aux traitements

Des études épidémiologiques portant sur les survivants d'un néphroblastome pendant l'enfance ont retrouvé un excès de problèmes de santé allant jusqu'à 25% [43]. Ces complications à long terme incluent des séquelles rénales et cardiaques, des anomalies musculo-squelettiques, des syndromes métaboliques, des atteintes endocriniennes sur la fertilité, et une augmentation d'incidence de seconds cancers [44].

Breslow *et al* ont rapporté un taux d'insuffisance rénale terminale de 1% pour les néphroblastomes unilatéraux, pouvant atteindre jusqu'à 10% pour les atteintes bilatérales au cours du suivi à long terme [45]. Les complications cardiaques sont directement liées à la dose d'anthracyclines administrée dont les effets cardiotoxiques sont potentialisés par une éventuelle irradiation [46].

Ces séquelles illustrent la nécessité de chercher à limiter l'utilisation de certaines drogues en vue d'optimiser la prise en charge de ces patients. C'est ainsi que le dernier protocole SIOP 2001 a pu mettre en évidence le fait qu'une réduction dans l'intensité du traitement était acceptable en démontrant qu'il n'était pas nécessaire d'ajouter un traitement par anthracyclines pour les patients atteints d'un néphroblastome de stade II-III, de risque intermédiaire [47]. De même, l'absence d'irradiation pulmonaire en cas de réponse satisfaisante des métastases après chimiothérapie post-opératoire semble acceptable [48]. Bien que cette réduction d'intensité du traitement augmente de façon marginale le risque de rechute, celui-ci est compensé par la diminution du risque de complications à long terme, d'autant que des traitements de seconde ligne existent pour prendre en charge la proportion d'enfants présentant une rechute [3].

Un suivi au long cours est en train de se structurer au sein de cliniques de suivi qui sont actuellement en cours de développement dans le cadre du Plan Cancer [49] et s'adresse à tout

patient de plus de 18 ans et en rémission complète supérieure ou égale à 5 ans. Il s'articule autour de quatre axes :

- L'information du patient sur sa pathologie, les traitements reçus et leurs complications à long terme.
- L'écriture d'un plan personnalisé de suivi dont l'écriture peut être guidée par les recommandations des grands groupes nationaux et internationaux (SFCE, COG notamment).
- La prévention des complications, notamment la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires et les mesures de néphroprotection.
- La prise en charge des complications en elles-mêmes avec la nécessité de coordonner l'action des multiples intervenants au cours du suivi.

Perspectives à venir

Actuellement, la survie globale à 5 ans est de 93% pour l'ensemble des enfants atteints de néphroblastome (98%, 96% et 76% pour les formes de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque respectivement, tous stades confondus) [50].

La survie globale à 5 ans des cas métastatiques est de 82%. Les enfants de haut risque histologique ont un pronostic réservé avec une survie globale de 34% motivant des thérapeutiques plus intensives.

Désormais, l'enjeu majeur est de poursuivre les essais thérapeutiques multicentriques internationaux en vue de réaliser une désescalade thérapeutique pour limiter les séquelles (liées aux anthracyclines et à la radiothérapie notamment) pour les néphroblastomes de bas risque et au contraire d'intensifier le traitement pour les néphroblastomes de haut risque dont le pronostic est réservé du fait d'un risque de rechute plus élevé.

La publication d'une nouvelle classification histologique et biologique est attendue prochainement, qui doit tenir compte des altérations de biologie moléculaire et des sous-types histologiques rencontrés dans le néphroblastome. En effet, l'amélioration de la survie et de la qualité de vie à long terme des patients nécessite une stratification du risque plus précise, notamment grâce aux avancées de la recherche translationnelle [12]. L'identification de nouveaux biomarqueurs est également nécessaire pour la réalisation d'un profilage moléculaire qui pourrait mener au développement de thérapies ciblées à l'avenir, notamment pour les groupes de haut risque [3].

Le prochain protocole international nommé « *Umbrella SIOP - Renal Tumor Study Group 2016* » devrait ouvrir d'ici 2018 et cherche à proposer des recommandations standardisées de diagnostic, de traitement et de suivi pour les enfants atteints de tumeur rénale (de tout type) en vue d'augmenter la survie de ces patients, réduire la toxicité aiguë des traitements et leurs séquelles, tout en intégrant la recherche biologique et toutes les données anatomo-pathologiques [51]. Une relecture centralisée des données d'imagerie va être mise en place en vue d'en harmoniser l'interprétation et d'adapter la thérapeutique selon cette relecture. Le scanner thoracique aura désormais un rôle central (et obligatoire) dans le bilan d'évaluation. La relecture centralisée de l'analyse anatomo-pathologique se poursuivra pour évaluer le stade et le risque histologique de manière harmonieuse, avec un accent particulier placé sur l'évaluation prospective du volume résiduel du blastème (qui sera corrélé aux biomarqueurs et à la survie). Ce protocole a par-dessus tout pour objectif principal de mieux comprendre l'impact pronostique de certaines altérations moléculaire (dont gain de 1q, mutation de TP53 et aberrations de N-myc) et prévoit d'évaluer la faisabilité d'une collecte d'échantillons biologiques ou « bio-banking » (plasma, urine, tumeur, ADN constitutionnel) pour divers projets de recherche biologique.

L'analyse plasmatique de l'ADN tumoral circulant (cfDNA pour cell-free DNA) pourrait permettre de caractériser la maladie sur le plan moléculaire de manière moins hétérogène que la biopsie tumorale [52], définissant ainsi le concept de « biopsie liquide ». L'étude du cfDNA est une méthode non invasive prometteuse pour le diagnostic moléculaire et le suivi des tumeurs qui gagnerait à être généralisée aux tumeurs rénales dès le diagnostic afin d'identifier les tumeurs qui ne se révèlent finalement pas être des néphroblastomes à l'analyse histologique effectuée après chimiothérapie pré-opératoire (sarcomes à cellules claires, tumeurs rhabdoïdes notamment). L'identification d'altérations génétiques spécifiques à ces tumeurs permettrait d'en spécifier leur diagnostic plus précocement afin de guider le traitement et éventuellement en surveiller la réponse en cours de prise en charge (notion de maladie résiduelle) [38].

OBJECTIFS

L'existence d'une rupture tumorale d'un néphroblastome est lourde de conséquences puisque selon les critères de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, tout patient présentant une rupture tumorale pré-opératoire ou per-opératoire doit être classé en stade IIIc et de ce fait, recevoir une radiothérapie abdominale. Il est donc extrêmement important d'objectiver la réalité de cette rupture.

Dans les cas de rupture per-opératoire ou d'abdomen chirurgical, la question ne se pose pas. Cependant, il n'en est pas de même pour les critères de rupture pré-opératoire qui ne sont pas clairement définis en particulier concernant les présentations cliniques et scanographiques parfois d'interprétation délicate. Par ailleurs, il peut arriver, comme cela a été le cas à plusieurs reprises dans le service d'oncologie pédiatrique du CHRU de Nancy, d'observer des critères cliniques et/ou iconographiques francs de rupture tumorale avant la chimiothérapie pré-opératoire, alors qu'aucun signe de rupture n'est retrouvé à l'analyse histologique après chimiothérapie néo-adjuvante. Cette situation pose donc le problème de la stadification et surtout du traitement qui doit comporter ou non de la radiothérapie de la loge rénale voire de l'abdomen *in toto*, et n'a jamais été étudiée à notre connaissance.

Les objectifs de notre étude étaient donc les suivants :

➤ **Objectif principal :**

- Etudier la concordance entre les signes clinico-radiologiques en faveur d'une rupture tumorale et l'analyse histologique après chimiothérapie néo-adjuvante.

➤ **Objectifs secondaires :**

- Décrire les modalités thérapeutiques adoptées en fonction des critères clinico-radiologiques et/ou histologiques en faveur d'une rupture tumorale.
- Etudier la survie sans évènement et la survie globale des patients selon le type de traitement réalisé en fonction des critères clinico-radiologiques et/ou histologiques en faveur d'une rupture tumorale.
- Comparer la survie des patients de stade III présentant ou non une rupture tumorale confirmée à l'histologie.

PATIENTS ET MÉTHODES

Patients

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective monocentrique sur l'ensemble des patients diagnostiqués d'un néphroblastome entre juin 1991 et août 2017 et pris en charge dans le service d'oncologie pédiatrique du CHRU de Nancy.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age au diagnostic inférieur à 18 ans
- Dossier clinique comportant les données du diagnostic et du suivi, disponible et exploitable
- Diagnostic de néphroblastome confirmé à l'analyse anatomo-pathologique

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Dossier clinique manquant ou inexploitable
- Diagnostic d'un type de tumeur rénale autre que le néphroblastome

Méthodes

Données générales

Les données ont été recueillies de manière rétrospective par analyse des dossiers médicaux et lecture de l'ensemble des comptes-rendus d'imagerie, des comptes-rendus opératoires et des comptes-rendus histologiques (locaux nancéiens et après relecture protocolaire du Groupe de Relecture des Tumeurs du Rein de la Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant). Certaines imageries pour lesquelles les comptes-rendus n'étaient pas univoques ont été relues pour cette étude.

Les données suivantes ont été recueillies pour l'ensemble des patients inclus :

- **Données cliniques au diagnostic** : sexe, âge, possibilité d'un syndrome prédisposant, localisation tumorale, mensurations de la tumeur et volume, métastases éventuelles
- **Éléments cliniques en faveur d'une rupture tumorale** : douleur abdominale aiguë et intense ayant amené à consulter en urgence, déglobulisation avec chute brutale de l'hémoglobine, hypotension artérielle, notion d'un traumatisme abdominal récent

- **Eléments scanographiques en faveur d'une rupture tumorale** : description d'une rupture tumorale, présence d'une hémorragie intra-loge ou d'un épanchement rétro-péritonéal ou intra-abdominal. Ces éléments étaient de nouveau recherchés au scanner de réévaluation après chimiothérapie pré-opératoire, ainsi que les nouvelles mensurations de la tumeur et la réponse des métastases le cas échéant
- **Eléments en faveur d'une rupture tumorale lors de la prise en charge opératoire** : visualisation d'une rupture tumorale pré-opératoire, visualisation de nodules métastatiques péritonéaux, notion de rupture tumorale per-opératoire
- **Analyse histologique** : description d'une rupture capsulaire, stade local déterminé par l'équipe locale, stade local après relecture nationale, groupe histo-pronostique
- **Traitement effectué** : protocole de traitement (SIOP n°9, SIOP 93-01 ou SIOP 2001), type de chimiothérapie pré-opératoire, type de chimiothérapie post-opératoire, radiothérapie éventuelle et site d'irradiation
- **Devenir du patient** : première rémission complète, date de la rechute éventuelle et site de la récurrence (localisée ou métastatique), seconde rémission complète, décès du patient

Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels R (v3.4.2) et IBM SPSS Statistics (v24.0) en utilisant des tests bilatéraux et en fixant le risque α à 5%. Les variables continues ont été exprimées en médianes et les différences entre les groupes ont été évaluées grâce au test U de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentages et les différences entre les groupes évaluées à l'aide d'un test du χ^2 (ou un test exact de Fischer si approprié). Un test non paramétrique du Kappa de Cohen a été effectué pour étudier la concordance entre les éléments en faveur d'une rupture tumorale. Une analyse de la survie globale et de la survie sans évènement à 5 ans a été menée à l'aide d'une courbe de Kaplan-Meier.

La survie globale (ou overall survival, OS) a été calculée depuis la date du diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles ou la date du décès du patient, toutes causes confondues. La survie sans évènement (ou event-free survival, EFS) a été calculée depuis la date du diagnostic jusqu'à la date de la progression de la maladie, de la rechute, du traitement de rattrapage ou du décès, toutes causes confondues. Le recul médian a été calculé entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles ou du décès du patient. Le délai médian de rechute a été calculé entre la date de fin du traitement de première ligne et la date de la rechute.

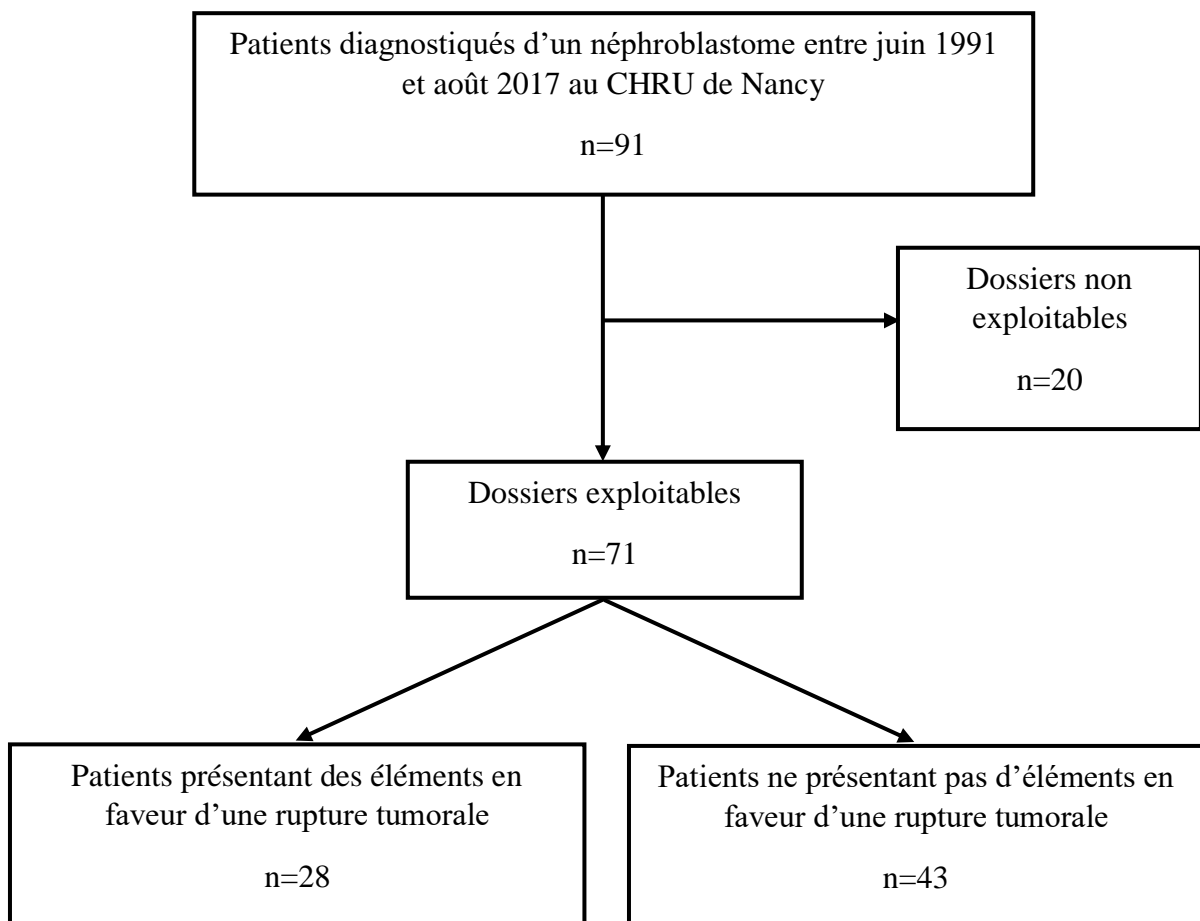
RESULTATS

Description de la cohorte générale

Caractéristiques générales de la cohorte

Entre juin 1991 et août 2017, 91 enfants ont été diagnostiqués d'un néphroblastome et pris en charge au CHRU de Nancy. Vingt d'entre eux n'ont pu être inclus en raison d'un dossier médical non exploitable à la suite de la destruction accidentelle d'une partie des archives du CHRU de Nancy. Au total, nous avons donc inclus et analysé les données de 71 patients atteints d'un néphroblastome. Parmi eux, 28 patients (soit 39%) présentaient des éléments cliniques, scanographiques et/ou histologiques en faveur d'une rupture tumorale au diagnostic.

Figure 3. Diagramme de flux de l'étude



Dans cette série, l'âge médian au diagnostic était de 4 ans (extrêmes : 0,7 – 12 ans) et le sex-ratio était de 0,5.

Deux patients étaient atteints d'un syndrome de Wiedmann-Beckwith et un patient était atteint d'un syndrome de Denys-Drash. Pour six patients, des lésions de néphroblastomatose ont été retrouvées sur la pièce de néphrectomie du rein tumoral. Deux autres patients présentaient : une héli-hypertrophie droite avec inégalité de longueur des membres sans asymétrie faciale, sans anomalie oculaire (1 patient) et une dysplasie kystique du rein dans un contexte de cardiopathie congénitale avec tétralogie de Fallot (1 patient).

Sept patients étaient traités selon le protocole SIOP 9, 10 patients selon le protocole SIOP 93-01 et 54 patients selon le protocole SIOP 2001.

Caractéristiques tumorales de la cohorte générale

Dix-sept patients ont bénéficié d'une analyse histologique avant toute administration thérapeutique :

- Trois patients ont été opérés d'emblée pour les raisons suivantes : découverte d'une masse rénale dans un contexte de syndrome polymalformatif chez un patient de moins de 12 mois, suspicion de sarcome à la cytoponction première réalisée chez un enfant de 6 ans, récusation de la chimiothérapie d'emblée compte-tenu d'une infirmité motrice cérébrale sur encéphalopathie néonatale chez un enfant de 11 ans.
- Douze patients ont bénéficié d'une cytoponction à l'aiguille fine pour les raisons suivantes : âge supérieur à 6 ans (8 patients), âge inférieur à 12 mois (1 patient), masses rénales bilatérales et multifocales d'aspect atypique (1 patient), données anamnestiques, clinico-biologiques et iconographiques atypiques (1 patient de 12 mois avec augmentation du volume abdominal sur plusieurs mois, inflexion de la courbe de croissance, masse de découverte fortuite, augmentation isolée du taux d'HVA, tumeur à développement cortical), présentation initiale dans un tableau d'encéphalopathie hypertensive et fièvre nécessitant d'éliminer un neuroblastome ou une pyélonéphrite xanthogranulomateuse (1 patient).
- Deux patients ont bénéficié d'une analyse histologique initiale pour les raisons suivantes mais ont été prélevés par erreur à l'aide d'une aiguille de type Tru-Cut™ et non par cytoponction à l'aiguille fine : antécédent d'image kystique corticale anténatale mais ayant

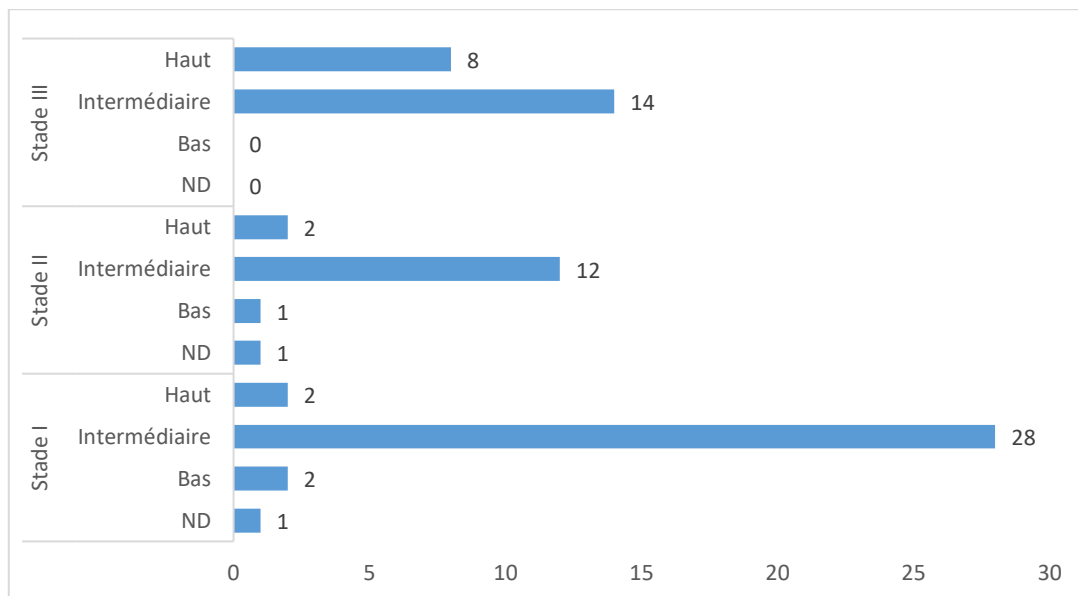
disparu au contrôle échographique à 3 mois de vie (1 patient de 14 mois), âge supérieur à 6 ans (1 patient).

L'analyse histologique a permis de confirmer le diagnostic de néphroblastome pour tous à l'exception de 3 patients ayant bénéficié d'une cytoponction à l'aiguille fine, non contributive (histologie en faveur d'une « tumeur à cellules rondes », d'une « tumeur à cellules indifférenciées » ou d'un « parenchyme normal »).

Les 54 autres patients ont bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire avant toute analyse histologique.

Après relecture du panel national, 33 patients (46%) ont été classés en stade I, 16 patients (23%) en stade II et 22 patients (31%) en stade III. La figure 4 résume la répartition des groupes de risque selon le stade anatomo-pathologique.

Figure 4. Répartition des patients au sein des groupes de risque selon le stade anatomo-pathologique



On retrouvait une discordance entre les résultats de l'analyse histologique de la pièce de néphrectomie par l'équipe institutionnelle du CHRU de Nancy et ceux issus de la relecture par le panel national pour :

- Un patient sur 71 concernant le sous-type histologique (haut risque blastémateux relu en risque intermédiaire de type régressif)

- Un patient sur 71 concernant le diagnostic histologique (doute sur un sarcome rénal à cellules claires relu en néphroblastome de stade IIIb).
- Onze patients sur 71 (soit 15%) concernant le stade histologique
 - Parmi ces 11 patients, 7 patients présentaient des signes cliniques et/ou radiologiques en faveur d'une suspicion de rupture tumorale au diagnostic.
 - Un stade IIIc a été trouvé à la première analyse chez 2 patients (soit 3%) puis finalement infirmé à la relecture nationale.
 - Le tableau 5 détaille les stades déterminés lors de la première analyse histologique puis les stades retenus après relecture nationale.

Tableau 5. Discordance entre les stades déterminés par la lecture institutionnelle et par la relecture nationale

	Stade avant relecture	Stade retenu après relecture	Suspicion de rupture clinico-radiologique
Sous-stadification à la relecture	II	I	Non
	IIa	I	Non
	IIb	I	Oui
	IIIa	II	Oui
	IIIc	I	Oui
	IIIc	I	Oui
Sur-stadification à la relecture	I	II	Oui
	I	IIa	Non
	I	IIIc	Oui
	IIb	IIc	Non
	IIc	IIIc	Oui

La figure 5 et le tableau 6 illustrent la répartition du volume tumoral avant et après chimiothérapie pré-opératoire en fonction du groupe histo-pronostique. Les données sont exprimées en moyennes. Ont été exclus de cette analyse les patients opérés d'emblée et les patients pour qui les mensurations de réévaluation manquaient, soit 8 patients.

Le volume tumoral était calculé selon la formule explicitée dans le protocole SIOP 2001 :

$$\text{Volume (ml)} = \text{hauteur (cm)} \times \text{largeur (cm)} \times \text{épaisseur (cm)} \times 0,523$$

Figure 5. Répartition du volume tumoral avant et après chimiothérapie pré-opératoire selon le groupe histo-pronostique

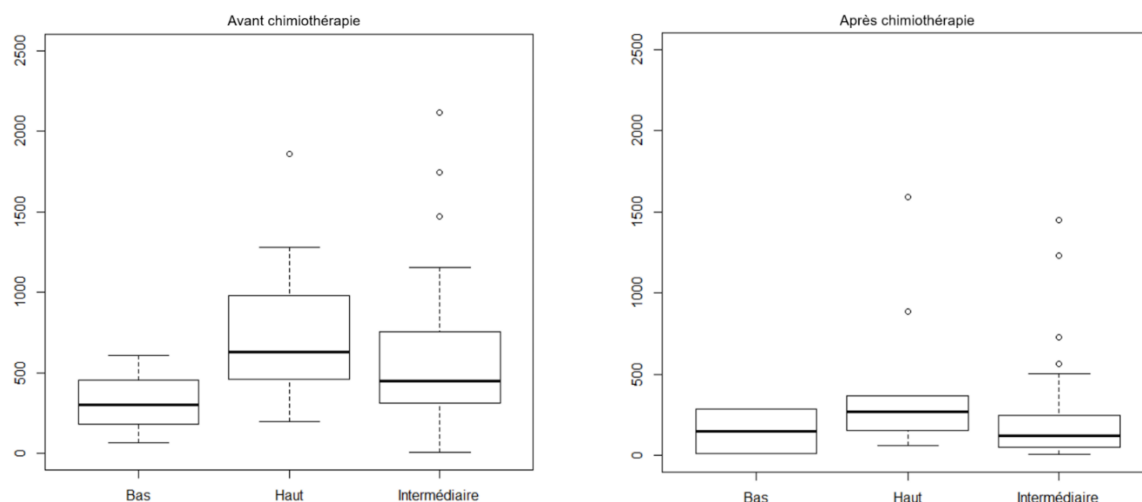


Tableau 6. Comparaison des volumes tumoraux moyens avant et après chimiothérapie pré-opératoire selon le groupe histo-pronostique

	Volume tumoral moyen avant chimiothérapie (ml)	Volume tumoral moyen après chimiothérapie (ml)	P
Bas risque	325,3	149,5	0,5
Risque intermédiaire	572,2	221,7	0,001
Haut risque	772,6	423	0,105
Tous niveaux de risque	594,5	250,1	0,001

Il existait une différence statistiquement significative entre le volume tumoral moyen avant et après chimiothérapie pré-opératoire chez les patients de risque intermédiaire ($p < 0,001$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence pour les patients de bas et de haut risque probablement en raison du faible nombre de patients dans chacun des deux groupes (3 et 12 patients respectivement).

Dix-sept patients (soit 24%) présentaient une maladie métastatique au diagnostic : 15 d'entre eux présentaient des métastases pulmonaires bilatérales et un présentait des métastases localisées au lobe inférieur droit uniquement. Une atteinte métastatique ganglionnaire était associée pour 2 d'entre eux et une atteinte métastatique hépatique pour un autre. Un patient présentait pour seul site métastatique des embolus tumoraux dans la veine cave inférieure (confirmés à l'analyse histologique) sans métastase pulmonaire par ailleurs.

Les principales caractéristiques des 71 patients inclus sont résumées dans le tableau 7.

Une suspicion de rupture tumorale était suspectée dans 39% des cas (28 patients sur 71) mais la rupture n'était confirmée histologiquement que dans 18% de ces cas suspectés (5 patients sur 28) ce qui est revenu à confirmer une rupture uniquement dans 7% des cas sur la totalité de la cohorte (5 patients sur 71). Le devenir radiologique de la suspicion de rupture tumorale avant la chirurgie sera détaillé plus loin.

Parmi les patients présentant une suspicion de rupture tumorale, un volume tumoral supérieur ou égal à 400 ml était plus fréquemment retrouvé (20 patients contre 7). En revanche, il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant le volume tumoral avant chimiothérapie pré-opératoire entre les patients présentant une suspicion de rupture tumorale au diagnostic et ceux n'en présentant pas ($p=0,133$). Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les patients présentant une suspicion de rupture tumorale au diagnostic et ceux n'en présentant pas concernant le stade histologique local ($p=0,216$) et le groupe histo-pronostique ($p=0,527$).

Tableau 7. Caractéristiques générales de la cohorte

Caractéristiques	Cohorte		Suspicion de rupture tumorale									
			Non		Oui		Avec éléments cliniques		Avec éléments scanographiques		Avec confirmation histologique	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	71	100	43	61	28	39	22	31	24	34	5	7
Sexe												
Masculin	24	34	12	50	12	50	8	33	12	50	1	4
Féminin	47	66	31	66	16	34	14	30	12	26	4	9
Age												
< 1 an	4	6	4	100	0	0	0	0	0	0	0	0
1 à 5 ans	38	54	22	58	16	42	11	29	16	42	1	3
5 à 10 ans	27	38	16	59	11	41	10	37	7	26	3	11
> 10 ans	2	3	1	50	1	50	1	50	1	50	1	50
Volume tumoral												
< 400 ml	24	34	17	71	7	29	5	21	7	29	0	0
> ou égal à 400 ml	44	62	24	55	20	45	16	36	16	36	5	11
Données manquantes	3	4	2	67	1	33	1	33	1	33	0	0
Localisation tumorale												
Unique droite	33	46	17	52	16	48	12	36	14	42	5	15
Unique gauche	35	49	23	66	12	34	10	29	10	29	0	0
Bilatérale / Multifocale	3	4	3	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumeur métastatique												
Oui	17	24	11	65	6	35	4	24	5	29	2	12
Non	54	76	32	59	22	41	18	33	19	35	3	6
Stadification après relecture nationale												
Stade I local	33	46	22	67	11	33	7	21	10	30	0	0
Stade II local	16	23	11	69	5	31	4	25	4	25	0	0
Stade III local	22	31	10	45	12	55	11	50	10	45	5	23
Groupe pronostique et classification histologique												
Tumeur de bas risque	3	4	3	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Néphroblastome kystique partiellement différencié	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Néphroblastome complètement nécrotique	3	4	3	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumeur de risque intermédiaire	54	76	32	59	22	41	16	30	19	35	4	7
Néphroblastome - type épithélial	4	6	3	75	1	25	0	0	1	25	0	0
Néphroblastome - type stromal	1	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Néphroblastome - type mixte	23	32	14	61	9	39	7	30	8	35	2	9
Néphroblastome - type régressif	25	35	13	52	12	48	9	36	10	40	2	8
Néphroblastome - type anaplasie focale	1	1	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumeur de haut risque	12	17	6	50	6	50	6	50	5	42	1	8
Néphroblastome - type blastémateux prédominant	11	15	6	55	5	45	5	45	4	36	1	9
Néphroblastome - type anaplasie diffuse	1	1	0	0	1	100	1	100	1	100	0	0
Données manquantes	2	3	2	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Rechute												
Oui	9	13	6	67	3	33	3	33	2	22	0	0
Non	62	87	37	60	25	40	19	31	22	35	5	8
Décès												
Oui	2	3	0	0	2	100	2	100	2	100	1	50
Non	69	97	43	62	26	38	20	29	22	32	4	6

Caractéristiques des patients présentant une suspicion de rupture tumorale

Éléments cliniques en faveur d'une rupture tumorale

Vingt-huit patients ont été retenus pour notre étude en raison de signes cliniques et/ou radiologiques en faveur d'une rupture tumorale. Parmi eux, 22 patients présentaient des éléments cliniques dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 8. Trois d'entre eux ne présentaient aucun autre élément en faveur, ni au scanner ni à l'analyse histologique.

En cas de déglobulisation avec chute de l'hémoglobine (5 patients), la médiane du taux d'hémoglobine au diagnostic était de 7,5 g/dL (extrêmes : 7,4 – 8,9 g/dL).

Aucun enfant ne présentait d'hypotension artérielle à son arrivée.

Les caractéristiques cliniques de suspicion de rupture tumorale se répartissaient comme suit :

Figure 6. Répartition de la triade clinique en faveur d'une rupture tumorale parmi les 22 patients symptomatiques

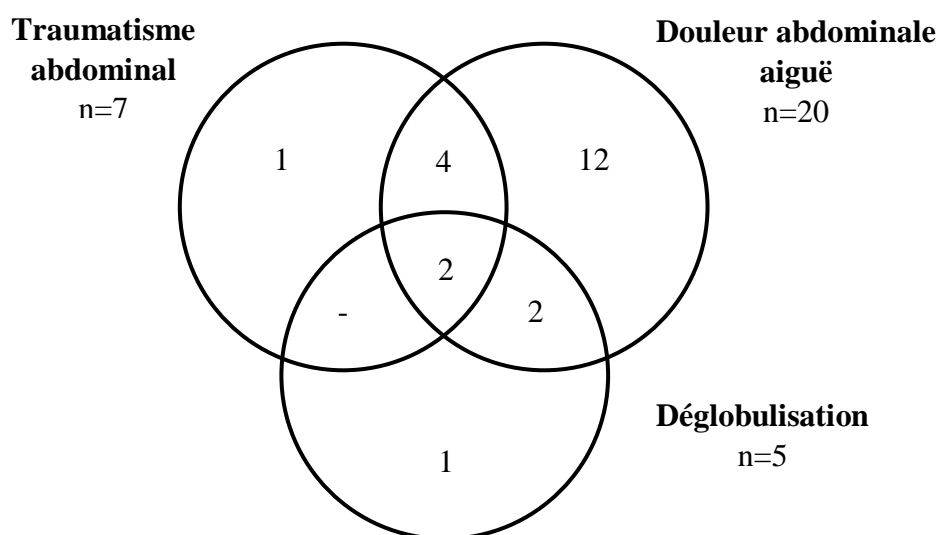


Tableau 8. Fréquences des éléments cliniques en faveur d'une rupture tumorale à l'examen clinique parmi les 22 patients symptomatiques

	Fréquence (%)	Nombre de patients (n)
Douleur abdominale aiguë	91%	n = 20
Traumatisme abdominal	32%	n = 7
Déglobulisation	23%	n = 5
Hypotension artérielle	-	n = 0

Éléments scanographiques en faveur d'une rupture tumorale

Vingt-quatre patients sur 28 présentaient des éléments iconographiques au scanner du diagnostic en faveur d'une rupture tumorale, résumés dans le tableau 9. Six d'entre eux présentaient des arguments scanographiques isolés sans aucun signe clinique associé : il s'agissait d'un épanchement intra-abdominal modéré pour 2 d'entre eux, d'un épanchement rétro-péritonéal seul pour 2 d'entre eux et d'une hémorragie périrénale pour 2 d'entre eux.

Tableau 9. Caractéristiques des 24 patients présentant des éléments scanographiques en faveur d'une rupture tumorale.

	Fréquence (%)	Nombre de patients (n)
Rupture tumorale	21%	n = 5
Hémorragie intra-loge	71%	n = 17
Epanchement rétro-péritonéal	46%	n = 11
Epanchement intra-abdominal	58%	n = 14

Parmi les 17 patients présentant une hémorragie intra-loge avec épanchement périrénal et péri tumoral, celle-ci était isolée pour 5 d'entre eux.

Le scanner de réévaluation après chimiothérapie pré-opératoire visualisait des signes scanographiques persistants en faveur d'une rupture chez 9 patients sur 24 :

- Pour les 5 patients présentant une rupture tumorale, une effraction capsulaire n'était encore visible que chez l'un d'entre eux, avec un aspect hétérogène de la graisse périrénale.
- Pour les 17 patients présentant une hémorragie intra-loge, 7 patients présentaient une diminution de la taille de l'épanchement périrénal et péri tumoral, 8 patients présentaient une disparition complète des images précédemment décrites et 1 patient présentait un aspect de masse très liquidienne avec une différenciation impossible à réaliser entre masse tumorale et épanchement périrénal. Le dix-septième patient n'a pas bénéficié de cette réévaluation, celui-ci ayant été opéré d'emblée.
- Pour les 11 patients présentant un épanchement rétro-péritonéal et les 14 patients présentant un épanchement intra-abdominal, ces images avaient complètement disparu pour l'ensemble d'entre eux (à l'exception du patient ayant été opéré d'emblée et pour qui la réévaluation n'a pas été effectuée).

Eléments en faveur d'une rupture tumorale lors de la prise en charge opératoire

Quatre patients sur 28 présentaient des critères de rupture au temps chirurgical. Ces 4 patients présentaient tous des critères cliniques et scanographiques en faveur d'une rupture tumorale.

Une rupture capsulaire *pré-opératoire* était visualisée macroscopiquement chez 3 d'entre eux à l'ouverture de la cavité abdominale.

Le geste chirurgical a entraîné une rupture *per-opératoire* chez 3 d'entre eux (dont 2 pour qui une rupture pré-opératoire avait déjà été visualisée macroscopiquement par le chirurgien) pour les raisons suivantes :

- Brèche vasculaire accidentelle à la surface de la masse tumorale (1 patient)
- Grande friabilité de la tumeur lors de l'exérèse (2 patients).

L'analyse anatomo-pathologique a confirmé la rupture tumorale chez ces 4 patients, les classant chacun en stade IIIc.

A noter que parmi ces 4 patients, la néphrectomie a eu lieu d'emblée sans chimiothérapie pré-opératoire pour l'un d'entre eux en raison de ses antécédents neurologiques (infirmité motrice cérébrale dans un contexte d'encéphalopathie néonatale) qui le récusait d'une chimiothérapie pré-opératoire sans diagnostic histologique certain (nécessité d'adapter les drogues au risque neurologique). Une rupture pré-opératoire a été visualisée à l'ouverture de la cavité abdominale associée à une rupture per-opératoire lors du geste (brèche accidentelle).

Pour les 24 autres patients, la notion de rupture tumorale visualisée de manière macroscopique n'était pas retrouvée dans le compte-rendu opératoire (absence de documentation pour 4 d'entre eux). En revanche, le chirurgien décrivait des adhérences intimes d'aspect inflammatoires entre la tumeur et les structures adjacentes pour 4 d'entre eux, sans nodules péritonéaux métastatiques décrits.

Une patiente présentait un épanchement péritonéal abondant (évalué comme ayant régressé au scanner de réévaluation, persistant uniquement en zone périrénale), qui a été prélevé en per-opératoire et envoyé pour analyse histologique. L'analyse anatomo-pathologique de ce liquide a révélé un envahissement tumoral important confirmant une rupture pré-opératoire initiale, bien que cette rupture n'ait pas été visualisée sur la pièce de néphrectomie, classée en stade IIIb.

Caractéristiques histologiques

- Groupe histo-pronostique

Dans notre cohorte de 71 patients, la classification des groupes histo-pronostiques se répartissait comme suit :

Groupe pronostique	Patients sans suspicion de rupture	Patients avec suspicion de rupture
Tumeur de bas risque	3	0
Tumeur de risque intermédiaire	32	22
Tumeur de haut risque	6	6
Total	43	28

Parmi les 28 patients présentant des éléments en faveur d'une rupture tumorale, 22 patients ont été classés dans le groupe de risque intermédiaire et 6 patients ont été classés dans le groupe de haut risque. Aucun patient n'a été classé dans le groupe de bas risque.

Parmi les 22 patients classés de risque intermédiaire, 2 présentaient des critères cliniques isolés en faveur d'une rupture, 6 présentaient des critères scanographiques isolés, 14 autres présentaient des critères cliniques et scanographiques associés dont 4 pour qui une rupture tumorale avait été confirmée à l'analyse histologique.

Parmi les 6 patients classés de haut risque, l'un d'entre eux présentait des critères cliniques isolés en faveur d'une rupture tandis que les 5 autres présentaient des critères cliniques et scanographiques associés dont 1 pour qui une rupture tumorale avait été confirmée à l'analyse histologique.

- Stade local

Dans notre cohorte de 71 patients, la classification des stades locaux se répartissait comme suit :

Stadification après relecture nationale	Patients sans suspicion de rupture	Patients avec suspicion de rupture
Stade I	22	11
Stade II	11	5
Stade III	10	12
Total	43	28

Parmi les 28 patients présentant des éléments en faveur d'une rupture tumorale, 11 patients ont été classés dans le stade I, 5 patients dans le stade II et 12 patients dans le stade III.

Parmi les 11 patients classés en stade I, 1 patient a été surclassé en stade III au moment du traitement en raison des éléments cliniques et scanographiques présentés au diagnostic (cf. Figure 7).

Parmi les 11 patients classés en stade I, l'un d'entre eux présentait des critères cliniques isolés en faveur d'une rupture, 4 présentaient des critères scanographiques isolés, 6 autres présentaient des critères cliniques et scanographiques associés.

Parmi les 5 patients classés en stade II, l'un d'entre eux présentait des critères cliniques isolés en faveur d'une rupture, 1 présentait des critères scanographiques isolés, 3 autres présentaient des critères cliniques et scanographiques associés.

Parmi les 12 patients classés en stade III, 2 présentaient des critères cliniques isolés en faveur d'une rupture, 1 présentait des critères scanographiques isolés, 9 présentaient des critères cliniques et scanographiques associés dont 5 pour qui un stade IIIc a été déterminé.

- Confirmation d'une rupture tumorale à l'histologie

Cinq patients sur 28 présentaient une rupture tumorale confirmée à l'analyse anatomopathologique, associée à des arguments cliniques et/ou scanographiques en faveur d'une rupture tumorale.

Ils ont été classés en stade IIIc (dont l'un en stade IIIc,f en raison d'un thrombus vasculaire associé). Pour l'un d'entre eux, la rupture n'a pas pu être visualisée par le chirurgien lors du temps opératoire.

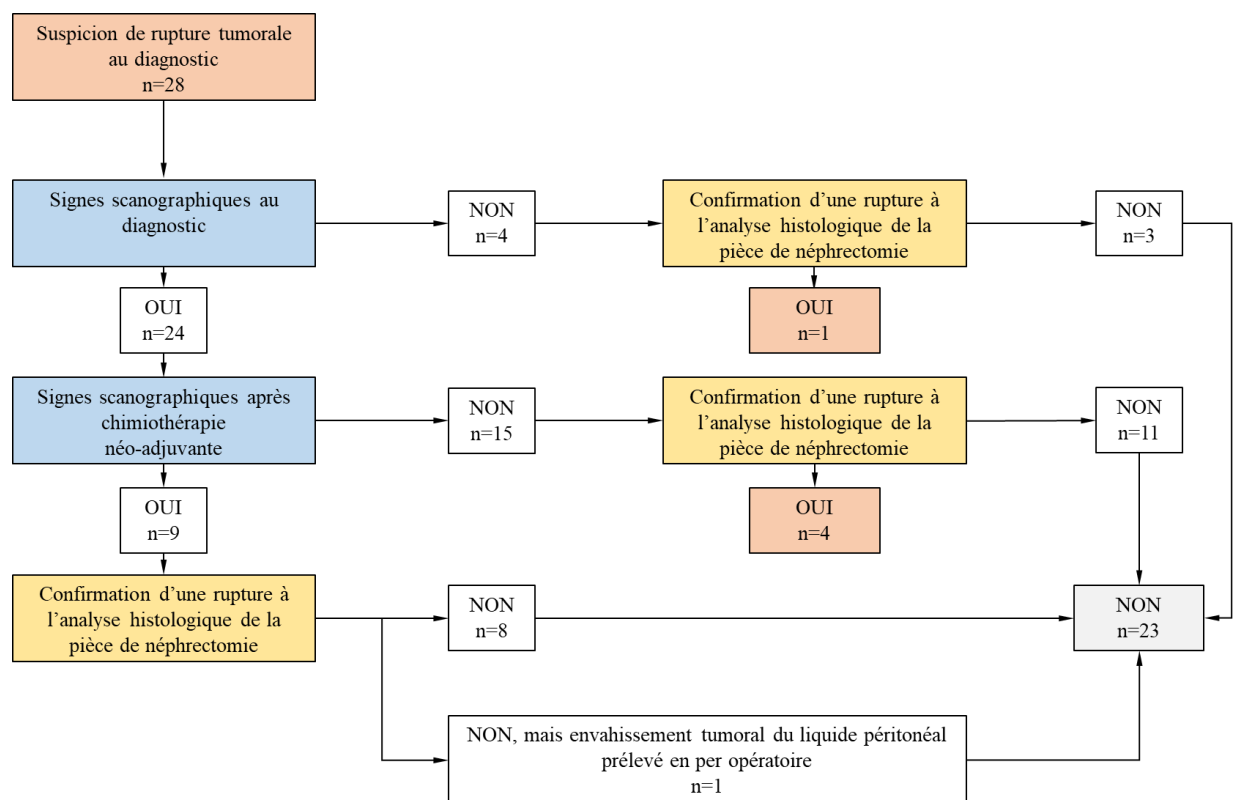
Un seul patient était considéré de haut risque (composante blastémateuse prédominante) et les 4 autres étaient considérés de risque intermédiaire (2 patients avec un sous-type histologique mixte et 2 autres avec un sous-type histologique de type régressif).

Par ailleurs, lors des choix thérapeutiques, une patiente qui avait été classée en stade IIIb sur la pièce de néphrectomie (absence de rupture visualisée à l'histologie), a tout de même été considérée comme présentant une rupture du fait d'un envahissement tumoral du liquide péritonéal prélevé en per-opératoire, dans un tableau clinique et scanographique en faveur d'une rupture tumorale.

Répartition des 28 patients avec suspicion de rupture tumorale du diagnostic à l'analyse histologique

La figure 7 récapitule sous forme d'un diagramme de flux le cheminement diagnostique des 28 patients avec une suspicion de rupture tumorale en fonction des signes scanographiques et de la confirmation d'une rupture à l'analyse histologique. On retrouve les 5 patients présentant la confirmation d'un stade IIIc.

Figure 7. Diagramme de flux des 28 patients, de la suspicion de rupture tumorale à la confirmation histologique



Concordance entre signes clinico-radiologiques et analyse histologique

Le tableau 10 résume la répartition des patients selon leurs éléments présentés au diagnostic en faveur d'une rupture tumorale : éléments cliniques seuls, éléments scanographiques seuls, éléments cliniques et scanographiques sans confirmation histologique, éléments cliniques et scanographiques avec confirmation histologique et pour finir, éléments cliniques avec confirmation histologique sans élément scanographique.

Tableau 10. Répartition des patients selon leurs éléments en faveur d'une rupture au diagnostic

Cliniques seuls	Scanographiques seuls	Cliniques + scanographiques	Cliniques + scanographiques + confirmation histologique	Cliniques + confirmation histologique
3 patients	6 patients	14 patients	4 patients	1 patient

Le tableau 11 résume les descriptions des 5 patients présentant une rupture confirmée à l'histologie, avec leurs signes cliniques et leurs signes scanographiques.

Lorsque l'on comparait les patients ayant une rupture confirmée à l'analyse histologique (stade IIIc) aux autres patients, on retrouvait une association statistiquement significative entre la confirmation d'une rupture histologique et une douleur abdominale aiguë et intense retrouvée à l'examen clinique du diagnostic ($p < 0,01$), un épanchement rétro-péritonéal ($p = 0,03$) et un épanchement intra-abdominal ($p = 0,049$) au scanner du diagnostic. Il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative avec les autres éléments cliniques et scanographiques.

Tableau 11. Description des 5 patients présentant une rupture tumorale confirmée à l'histologie

	Douleur abdominale	Traumatisme abdominal	Déglobulisation	Rupture tumorale	Hémorragie intra-loge	Epanchement rétro-péritonéal	Epanchement intra-abdominal	Réévaluation scanographique	Stade avant relecture	Stade retenu après relecture	Groupe de risque	Devenir
Patient A	Oui	-	-	-	-	-	-	Absence de signes	IIIc	IIIc	Risque intermédiaire	RC1
Patient B	Oui	-	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Disparition des épanchements	IIIc	IIIc	Risque intermédiaire	RC1
Patient C	Oui	-	-	-	Oui	-	-	Disparition des épanchements	I	IIIc	Risque intermédiaire	RC1
Patient D	Oui	-	-	-	Oui	Oui	Oui	ND	IIIc	IIIc	Risque intermédiaire	RC1
Patient E	Oui	-	-	-	-	Oui	Oui	Disparition des épanchements	IIIc	IIIc	Haut risque	Décès

Nous avons ensuite réalisé une confrontation de l'association des arguments cliniques et scanographiques d'intérêt de l'étude aux résultats histologiques en faveur d'une rupture ou non.

Cette analyse est présentée sous forme de tableaux de contingence :

- Un premier tableau de contingence présente les effectifs de patients en fonction de leurs arguments cliniques et/ou scanographiques en faveur d'une rupture au diagnostic
- Un second tableau de contingence présente les effectifs de patients en fonction de leurs arguments clinico-scanographiques et/ou histologiques en faveur d'une rupture.
- Un troisième tableau de contingence présente les effectifs de patients en fonction des signes scanographiques en faveur d'une rupture au scanner de réévaluation post-chimiothérapie et les résultats de l'analyse histologique, suivi d'un tableau exposant les valeurs de sensibilité (Se), de spécificité (Sp), les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN), le taux de faux positifs (FP) et de faux négatifs (FN).

Pour les deux premiers tableaux, nous avons effectué un calcul de concordance afin d'évaluer un coefficient κ mesurant l'accord entre les deux catégories d'éléments en faveur d'une rupture, corrigé par la chance. L'échelle d'interprétation du coefficient κ est établie comme suit :

Accord	Coefficient κ
Excellent	$\geq 0,81$
Bon	0,80 - 0,61
Modéré	0,60 - 0,41
Médiocre	0,40 - 0,21
Mauvais	0,20 - 0,0
Très mauvais	$< 0,0$

a) Concordance entre les signes cliniques et les signes scanographiques au diagnostic

Suspicion de rupture à l'évaluation scanographique au diagnostic	OUI	NON	TOTAL
Suspicion de rupture à l'issue de l'examen clinique au diagnostic			
OUI	18	4	22
NON	6	43	49
TOTAL	24	47	71

Coefficient $\kappa = 0,678$ (IC95% [0,487 – 0,848])

Le taux d'accord entre les signes cliniques et les signes scanographiques en faveur d'une rupture tumorale au diagnostic était jugé « bon » d'après le calcul du coefficient κ .

b) Concordance entre les signes clinico-scanographiques au diagnostic et l'analyse histologique post-chimiothérapie

Présence d'une rupture à l'analyse histologique post-chimiothérapie	OUI	NON	TOTAL
Suspicion de rupture à l'issue de l'examen clinique et à l'évaluation scanographique au diagnostic			
OUI	4	14	18
NON	1	52	53
TOTAL	5	66	71

Coefficient $\kappa = 0,267$ (IC95% [0,046 – 0,560])

Le taux d'accord entre les signes clinico-radiologiques en faveur d'une rupture au diagnostic et les résultats de l'analyse histologique confirmant une rupture après chimiothérapie néo-adjuvante était jugé « médiocre » d'après le calcul du coefficient κ .

c) Performance de la réévaluation scanographique post-chimiothérapie

Trois patients sur 71 ont été néphrectomisés d'emblée (dont une patiente avec une suspicion clinico-radiologique de rupture tumorale) et n'ont pas eu de scanner de réévaluation. Cette analyse a donc été réalisée sur 68 patients.

Présence d'une rupture à l'analyse histologique post-chimiothérapie	Persistance d'une suspicion de rupture à la réévaluation scanographique post-chimiothérapie		
	OUI	NON	TOTAL
OUI	0	9	9
NON	4	55	59
TOTAL	4	64	68

0/4	Se=0%	9/9	FP=100%
0/9		VPP=0%	
4/59	FN=7%	9/64	Sp=14%
		55/59	

L'interprétation de ce tableau est à pondérer en raison du manque de puissance de notre série. Sur 24 patients présentant des signes scanographiques en faveur d'une suspicion de rupture tumorale au diagnostic, seulement 9 d'entre eux présentaient encore des signes au scanner de réévaluation pré-opératoire, bien que modifiés, comme nous avons pu le décrire dans le paragraphe « Eléments scanographiques en faveur d'une rupture tumorale » (page 39). Aucun d'eux n'a eu de rupture confirmée à l'histologie (bien que l'analyse histologique pour quatre d'entre eux ait été soumise au doute et à une discordance sur l'interprétation à la relecture), d'où un taux de faux positifs de 100% et une mauvaise spécificité.

Seuls 4 patients qui présentaient des signes scanographiques en faveur d'une rupture au diagnostic ont eu une rupture confirmée à l'analyse histologique, mais aucun d'entre eux ne présentaient de signes persistants évocateurs au scanner de réévaluation d'où une sensibilité et une VPP très mauvaises. La VPN était en revanche correcte (93%).

Description des modalités thérapeutiques

Stade local et radiothérapie

La figure 8 illustre les traitements reçus et le devenir des 28 patients présentant des éléments en faveur d'une rupture tumorale (tout critère clinique, scanographique et histologique confondu) selon le stade local déterminé après relecture nationale.

Treize patients n'ont *pas reçu de radiothérapie* dont une patiente décédée de complications à J17 post-opératoire (néphroblastome de haut risque blastémateux compliqué d'un thrombus vasculaire étendu jusqu'à l'oreille droite) et qui n'a reçu ni chimiothérapie post-opératoire, ni radiothérapie. Un patient, bien que classé en stade IIIf en raison d'un thrombus de la veine rénale, n'a pas reçu de radiothérapie après discussion collégiale du fait de l'absence d'atteinte de l'intima vasculaire par le thrombus.

Douze patients ont reçu une *radiothérapie de la loge rénale* :

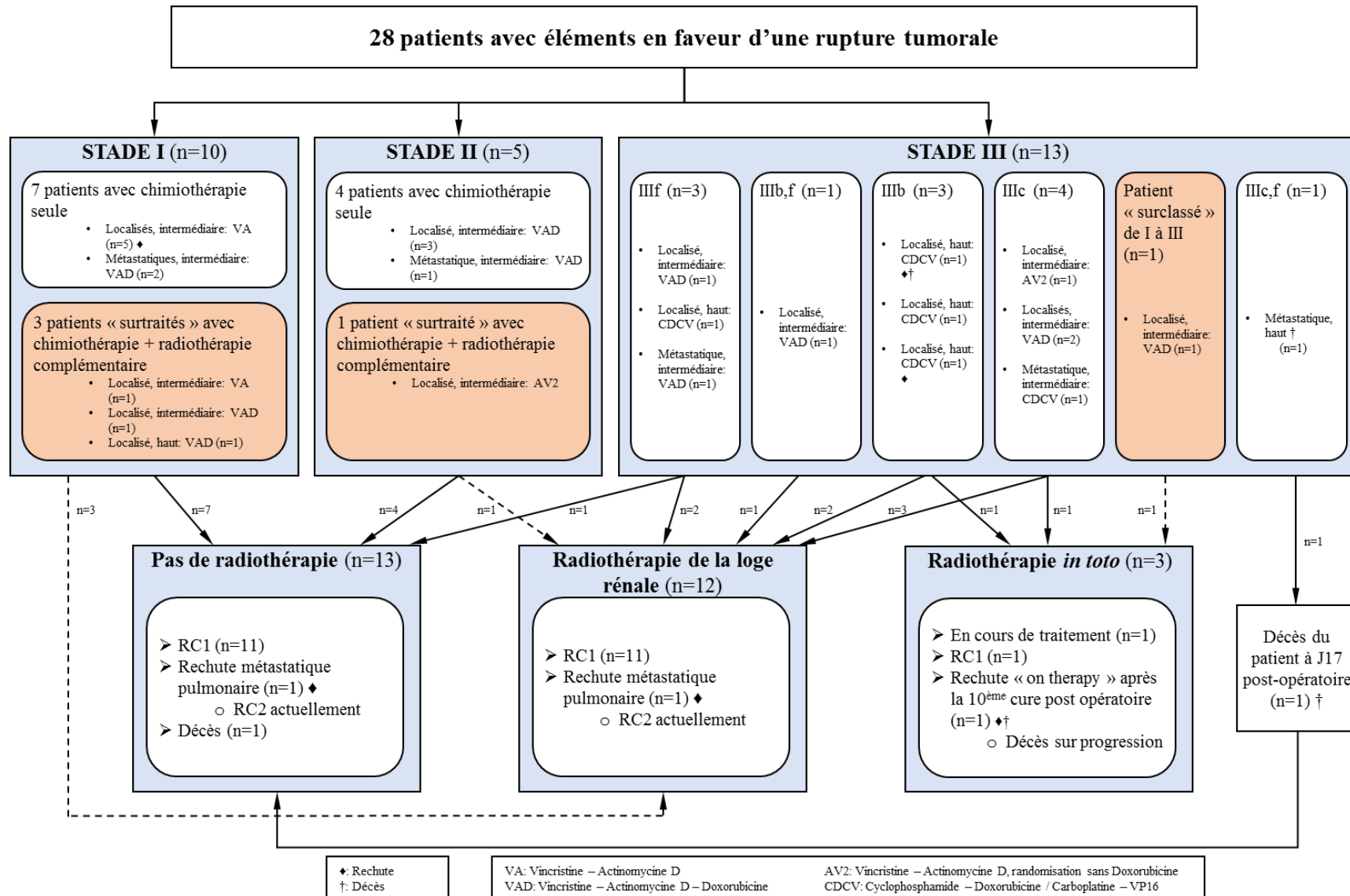
- Huit patients en raison d'un stade IIIb et/ou IIIf (5 patients) ou d'un stade IIIc avec rupture jugée *localisée* à la loge rénale sur critères scanographiques (3 patients).
- Quatre patients, classés en stade II (1 patient) et en stade I (3 patients) qui ont été sur-traités avec une radiothérapie centrée sur la loge rénale en raison des critères cliniques et scanographiques présentés au diagnostic et que nous détaillerons plus loin.

Trois patients ont reçu une *radiothérapie in toto* :

- Un patient, classé de stade IIIb à l'analyse de la pièce de néphrectomie mais présentant un envahissement tumoral sur le liquide péritonéal.
- Un patient, classé de stade IIIc avec des critères cliniques (douleur abdominale aiguë, déglobulisation) et scanographiques de rupture tumorale *diffuse* (rupture capsulaire, hémorragie de la loge rénale, épanchements abondants rétro- et intra-péritonéaux).
- Un patient, initialement classé de stade I, pour qui il a été décidé de le surclasser en stade III en raison de critères cliniques et scanographiques présentés au diagnostic et que nous détaillerons plus loin. Ce patient a donc non seulement reçu une radiothérapie *in toto* mais a également reçu une chimiothérapie adaptée à un stade III.

En orange dans la figure sont mis en évidence les 4 patients pour qui une décision de sur-traiter avec radiothérapie a été prise ainsi que le patient pour qui une décision de surclasser du stade I au stade III a été prise.

Figure 8. Modalités thérapeutiques en fonction du stade histologique



Éléments en faveur d'une rupture tumorale et radiothérapie

Le tableau 12 illustre la répartition des 28 patients en sous-groupes selon leurs éléments cliniques, scanographiques et/ou histologiques en faveur d'une rupture tumorale (tout stade local confondu), l'administration ou non de radiothérapie et leur devenir.

Ce tableau met en évidence la répartition des 13 patients ayant présenté des éléments en faveur d'une rupture tumorale suspectée mais qui n'ont pas reçu de radiothérapie :

- Une patiente décédée avant traitement post-opératoire
- Deux patients présentant des éléments cliniques isolés
- Cinq patients présentant des éléments scanographiques isolés
- Cinq patients présentant des éléments cliniques et scanographiques associés.

Parmi les 15 patients ayant reçu de la radiothérapie, on retrouve 4 patients classés en stade IIIc, 6 patients classés en stade III (b et/ou f), 4 patients sur-traités et le patient surclassé du stade I au stade III. Hormis le patient décédé (stade IIIc,f) et le patient classé en stade IIIf n'ayant pas reçu de radiothérapie du fait de l'absence d'atteinte de l'intima vasculaire, les 10 autres patients de stade III confirmé à l'histologie ont donc reçu systématiquement de la radiothérapie du fait de leur stade (indépendamment d'un stade IIIc avec rupture).

Quels critères pour décider d'une radiothérapie sans rupture histologique?

Sur 28 patients avec une suspicion de rupture tumorale, 13 n'ont pas reçu de radiothérapie. De ces 13 patients, nous avons exclu la patiente décédée qui n'a pas pu recevoir de radiothérapie du fait de son décès prématuré mais pour qui elle était prévue (stade IIIc,f et rupture per-opératoire). Parmi les 12 patients restants, aucun n'avait de rupture histologique. Le tableau 13 compare donc ces 12 patients n'ayant pas reçu de radiothérapie aux 5 patients sans rupture confirmée mais qui ont reçu de la radiothérapie car ils ont été sur-traités ou surclassés.

Tableau 12. Radiothérapie et devenir des patients répartis en fonction de leurs arguments cliniques et/ou scanographiques et/ou histologiques

Argument en faveur d'une rupture tumorale	Avec rupture histologique confirmée - Stade IIIc (n=5)		Sans rupture histologique confirmée (n=23)		
	Cliniques seuls (n=1)	Cliniques et scanographiques (n=4)	Cliniques seuls (n=3)	Scanographiques seuls (n=6)	Cliniques et scanographiques (n=14)
Arguments cliniques					
Douleur abdominale aiguë et intense	1	4	2	-	13
Traumatisme abdominal	0	0	1	-	6
Déglobulisation	0	1	-	-	4
Arguments scanographiques					
Rupture capsulaire	-	1	-	-	4
Hémorragie intra-loge	-	3	-	2	12
Epanchement rétro-péritonéal	-	3	-	2	6
Epanchement intra-abdominal	-	3	-	2	9
Radiothérapie					
Oui (n=15)	1	3	1 (stade IIIb)	1 (stade IIIf)	9 (4 stades III, 4 patients surtraités, 1 patient surclassé)
Non (n=13)	0	1	2	5	5
Rechutes					
Oui	0	0	1	0	2
Non	1	4	2	6	12
Décès					
Oui	0	1	0	0	1
Non	1	3	3	6	13

Tableau 13. Description des patients présentant des arguments cliniques et/ou scanographiques sans confirmation histologique traités avec ou sans radiothérapie

Argument en faveur d'une rupture tumorale sans confirmation histologique	Patient surclassé ou patients surtraités avec radiothérapie	Patients non surclassés et non surtraités sans radiothérapie		
	Cliniques et scanographiques (n=5)	Cliniques seuls (n=2)	Scanographiques seuls (n=5)	Cliniques et scanographiques (n=5)
Arguments cliniques				
Douleur abdominale aiguë et intense	5	1	-	4
Traumatisme abdominal	4	1	-	1
Déglobulisation	1	0	-	1
Arguments scanographiques				
Rupture capsulaire	1	-	0	2
Hémorragie intra-loge	5	-	2	4
Epanchement rétro-péritonéal	3	-	2	2
Epanchement intra-abdominal	4	-	1	2

Parmi ces 17 patients décrits dans le tableau 13, 7 ne présentaient qu'un signe clinique ou scanographique. Les 10 restants présentaient des signes cliniques et scanographiques associés, dont 5 ont été irradiés et 5 non.

- Parmi les 2 patients présentant des *éléments cliniques isolés* en faveur d'une rupture, on remarque qu'une douleur abdominale aiguë et intense isolée et la notion d'un traumatisme abdominal sans autre symptôme n'étaient pas des arguments jugés suffisants par les praticiens pour conclure à une rupture tumorale et décider de sur-traiter ces patients avec de la radiothérapie, d'autant que l'analyse histologique infirmait une rupture (stade I et II respectivement).
- Parmi les 5 patients présentant des *éléments scanographiques isolés*, les épanchements rétro-péritonéaux ou intra-abdominaux (décrits avec les termes « modéré » ou « abondant ») présentés par 3 patients l'étaient de manière isolée, tout comme l'hémorragie périrénale présentée par les 2 autres patients. Les épanchements n'ont pas été considérés par les praticiens comme suffisamment significatifs pour être reliés à une rupture tumorale et ont plutôt été considérés comme réactionnels du fait de l'absence de rupture confirmée à l'histologie, ne nécessitant donc pas de radiothérapie, d'autant que ces épanchements avaient disparu au contrôle scanographique après administration de la chimiothérapie pré-opératoire. L'hémorragie isolée de la loge rénale présentée par les 2 autres patients persistait au contrôle scanographique avec une diminution de l'épanchement périrénal et persistance d'un aspect hétérogène de la graisse périrénale. L'analyse histologique de ces patients ne retrouvait aucun argument ni doute sur une rupture tumorale (stade I et stade IIb respectivement) et l'indication de radiothérapie n'a pas été retenue.
- Afin de comparer au mieux les 10 patients *avec éléments cliniques et scanographiques* traités avec (5 patients) ou sans radiothérapie (5 patients), nous avons dressé un tableau résumant leurs caractéristiques (tableau 14, page 58).

Analyse comparative verticale des critères cliniques et scanographiques entre les 2 groupes

Nous constatons donc que :

- La notion d'un **traumatisme abdominal récent** était retrouvée plus fréquemment dans le groupe avec radiothérapie (4/5 versus 1/5).
- Un **épanchement intra-abdominal (modéré à diffus)** était retrouvé plus fréquemment dans le groupe avec radiothérapie (4/5 versus 2/5). La présence d'épanchements intra-

abdominaux diffus posait l'indication d'une radiothérapie *in toto* (patient 5) plutôt qu'une radiothérapie de la loge rénale (patients 1, 2, 3 et 4).

- Les autres critères étaient retrouvés dans des proportions comparables dans les deux groupes.
- On note qu'une rupture tumorale n'était visualisée que chez le patient 3, le patient 8 et le patient 10 et qu'une hémorragie intra-loge était visualisée systématiquement (sauf chez le patient 7), celle-ci pouvant éventuellement masquer la visualisation d'une rupture tumorale à l'imagerie du fait de son abondance ou de sa localisation.

Analyse comparative horizontale de l'association des critères entre patients des 2 groupes

Sur le plan histologique, on note que pour 4 patients il existait une discordance ou un doute initial quant à la décision de confirmer ou non la rupture tumorale, finalement infirmée à la relecture nationale. Deux d'entre eux ont tout de même été sur-traités avec de la radiothérapie contrairement aux deux autres :

- Pour le patient 1, l'anatomopathologiste local concluait à un stade IIIc, décrivant un « franchissement focal avec rupture de la pseudo-capsule tumorale et extension tumorale avec infiltration de la graisse périrénale au-delà de cette capsule » en faveur d'une rupture tumorale, infirmée lors de la relecture nationale, les lésions siégeant dans la graisse périrénale étant considérées « de type post-remaniements chimiothérapeutiques sans tissu viable » faisant conclure à un stade I, de risque intermédiaire de type régressif.
 - Il est important de souligner que l'histologie avait été initialement définie comme un néphroblastome de haut risque blastémateux.
 - Compte-tenu de la douleur abdominale aiguë, de l'hémorragie périrénale au scanner associée à l'épanchement intra-abdominal et les difficultés de classification histologique, une décision de radiothérapie a été retenue au vu de l'association de ces éléments.
- Pour le patient 2, l'anatomopathologiste local concluait à un stade I du fait d'une « capsule tumorale épaisse et fibreuse mais visualisation de remaniements hémorragiques anciens avec fibrose témoignant probablement de la rupture initiale ». La relecture nationale a maintenu le patient en stade I de risque intermédiaire de type mixte.
 - Compte-tenu de la triade clinique, de l'hémorragie intra-loge associée à un épanchement intra-abdominal avec persistance d'une masse liquidienne (avec

impossibilité de distinguer masse tumorale et épanchement périrénal) à la réévaluation scanographique et compte-tenu du doute soulevé à l'analyse histologique, une indication de radiothérapie a été posée.

- Pour le patient 9, l'anatomopathologiste local concluait à un stade I mais avec un « doute sur une rupture pré-opératoire du fait de l'aspect de lésion kystique nécrotico-hémorragique ». La relecture nationale a confirmé l'aspect douteux de rupture avec *possible* enkystement secondaire d'un hématome même si la tumeur était entièrement encapsulée correspondant à un stade I histologique. Les membres du panel ont finalement conclu à un stade II de risque intermédiaire de type régressif.
 - Le patient présentait une déglobulisation isolée sans traumatisme abdominal ni douleur abdominale aiguë, associée à une hémorragie localisée à la loge rénale sans autre élément scanographique : l'indication de radiothérapie n'a pas été retenue.
- Pour le patient 10, l'anatomopathologiste local concluait à un stade IIIc avec la visualisation d'une « masse tumorale développée dans le pôle supérieur du rein et s'étendant à la partie inférieure du rein en diffusant dans la loge rénale ». En revanche, la relecture nationale a conclu à un stade I de risque intermédiaire, type régressif, « les phénomènes fibro-inflammatoires au contact de la loge rénale étant plutôt réactionnels que liés à des lésions de régression post-chimiothérapie ».
 - Le patient présentait une douleur abdominale aiguë isolée sans traumatisme abdominal ni déglobulisation. Une rupture tumorale sous-capsulaire était visible au scanner, associée à une hémorragie intra-loge et à des épanchements intra-abdominaux. Après discussion avec les membres du panel de relecture, il a été décidé de ne pas sur-traiter ce patient.
 - Sur le plan des critères cliniques et scanographiques, le patient 10 (non sur-traité) est quasiment superposable au patient 1 (sur-traité) à l'exception de la rupture tumorale visualisée chez le patient 10 qui ne l'était pas chez le patient 1 : ce n'est donc pas l'association de ces éléments cliniques et scanographiques qui a posé l'indication de radiothérapie. Cette dernière a été décidée chez le patient 1 sur les difficultés de classification histologique avec un risque initialement classé haut avec composante blastémateuse : dans l'hypothèse d'une rupture pré-opératoire qui n'a pas été retrouvée à l'histologie, les praticiens ont préféré sur-traiter.

De même, le patient 3 et le patient 6 sont comparables à l'exception de la visualisation d'une rupture tumorale chez le patient 3, ce qui semble avoir été le facteur décisionnel en faveur

d'une radiothérapie. Les patients 8 et 10 qui présentaient une rupture tumorale étaient comparables avec le patient 3 à l'exception de l'absence de notion de traumatisme abdominal retrouvé dans leur interrogatoire. On peut donc supposer de ces éléments :

- Qu'un **traumatisme abdominal avec rupture tumorale visualisée au scanner**, même sans rupture histologique confirmée, a fait poser l'indication d'une radiothérapie
- Qu'une rupture tumorale visualisée au scanner mais sans traumatisme abdominal et sans rupture histologique ne faisait pas poser l'indication d'une radiothérapie

Parmi les 5 patients non sur-traités sur les 10 patients décrits dans le tableau 13, seul le patient 7 a rechuté (récurrence métastatique pulmonaire) : il présentait une douleur abdominale aiguë isolée et un épanchement rétro-péritonéal modéré dont l'association n'a pas fait retenir l'indication d'une radiothérapie. L'enfant ne présentait pas une maladie métastatique au diagnostic et son néphroblastome était de risque intermédiaire et de sous-type mixte. Tous les autres sont actuellement en première rémission complète et aucun n'a présenté de récurrence abdominale locale.

Au total, les éléments qui semblaient avoir amené les praticiens à poser l'indication d'une radiothérapie abdominale malgré l'absence de confirmation histologique de rupture sont :

- L'association d'un traumatisme abdominal à une douleur abdominale intense.
- Une difficulté de classification histologique dans un contexte clinique et scanographique évocateur de rupture (diagnostic de stade IIIc finalement infirmé, discordance dans l'analyse du sous-type histologique, haut risque finalement relu en risque intermédiaire).
- La visualisation d'une rupture tumorale et d'une hémorragie intra-loge au scanner en cas d'association à un traumatisme abdominal et à une douleur abdominale intense.
- L'association des précédents critères à la présence d'un épanchement intra-abdominal diffus à modéré. Un épanchement intra-abdominal considéré diffus posait l'indication d'une radiothérapie *in toto* et non pas d'une radiothérapie de la loge rénale.

Ne semblaient pas avoir suffi à poser l'indication d'une radiothérapie en l'absence de confirmation histologique :

- Une douleur abdominale aiguë sans notion de traumatisme abdominal, une déglobulisation isolée.
- Une rupture tumorale avec hémorragie intra-loge sans notion de traumatisme abdominal.

Tableau 14. Description des patients présentant des signes cliniques et scanographiques en faveur d'une rupture, traités ou non par radiothérapie

Patients avec arguments cliniques et scanographiques pour une rupture tumorale	Douleur abdominale	Traumatisme abdominal	Déglobulisation	Rupture visualisée	Hémorragie intra-loge	Epanchement rétro-péritonéal	Epanchement intra-abdominal	Réévaluation scanographique	Stade avant relecture	Stade retenu après relecture	Groupe de risque	Devenir
SURTRAITES AVEC RADIOTHERAPIE DE LOGE RENALE												
Patient 1	Oui	-	-	-	Oui	-	Oui, modéré	Disparition des épanchements	IIIc	I	Risque intermédiaire	RC1
Patient 2	Oui	Oui	Oui	-	Oui	-	Oui, modéré	Masse liquidienne, impossibilité de distinguer masse tumorale et épanchement périrénal	I mais doute sur IIIc	I	Risque intermédiaire	RC1
Patient 3	Oui	Oui	-	Oui	Oui	Oui, modéré	-	Plus de rupture capsulaire visible, disparition des épanchements	IIb	IIb	Risque intermédiaire	RC1
Patient 4	Oui	Oui	-	-	Oui	Oui, suspecté	Oui, modéré	Disparition des épanchements	I	I	Haut risque	RC1
SURCLASSE EN STADE III AVEC RADIOTHERAPIE IN TOTO												
Patient 5	Oui	Oui	-	-	Oui	Oui, diffus	Oui, diffus	Disparition des épanchements	I	I	Risque intermédiaire	En cours de traitement
NON SURCLASSES ET NON SURTRAITES, SANS RADIOTHERAPIE												
Patient 6	Oui	Oui	-	-	Oui	-	Oui, modéré	Diminution de l'épanchement périrénal, disparition de l'épanchement abdominal	IIb	IIb	Risque intermédiaire	RC1
Patient 7	Oui	-	-	-	-	Oui, modéré	-	Disparition de l'épanchement	I	I	Risque intermédiaire	Rechute, RC2
Patient 8	Oui	-	-	Oui	Oui	-	-	Plus de rupture capsulaire visible, diminution de l'épanchement périrénal	IIc	IIIc (sans atteinte de l'intima vasculaire)	Risque intermédiaire	RC1
Patient 9	-	-	Oui	-	Oui	-	-	ND	I mais doute sur IIIc	II	Risque intermédiaire	RC1
Patient 10	Oui	-	-	Oui	Oui	Oui, modéré	Oui, modéré	Disparition de l'épanchement abdominal et de la rupture, diminution de l'épanchement périrénal	IIIc	I	Risque intermédiaire	RC1

Analyse de la survie selon la suspicion ou non de rupture

Le recul médian était de 7,7 années (extrêmes : 0,2 – 16,3 ans).

Concernant l'analyse de la survie parmi les 71 patients de la cohorte, 9 patients ont rechuté (EFS à 5 ans à 86%) et 2 patients sont décédés (OS à 5 ans à 97%).

L'ensemble des évènements présentés par les patients de notre cohorte a eu lieu dans les 5 ans du suivi.

Figure 9. EFS à 5 ans de la cohorte générale

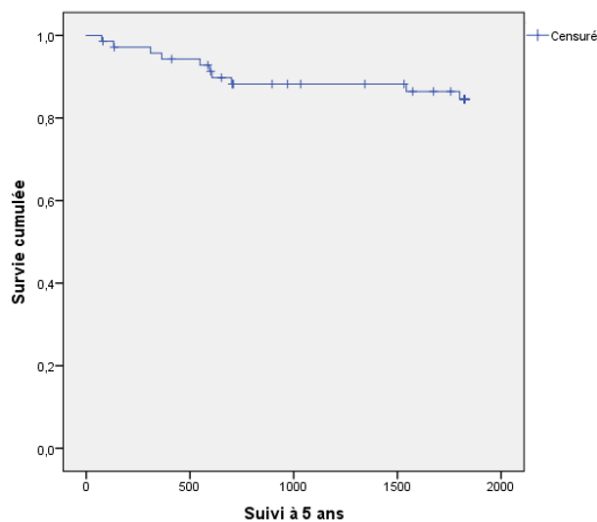
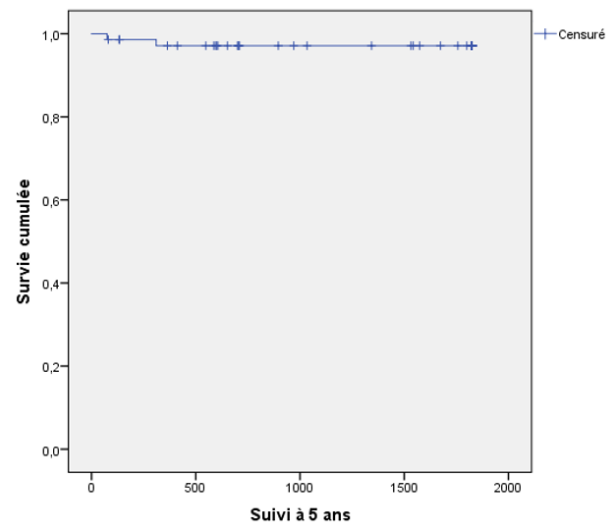


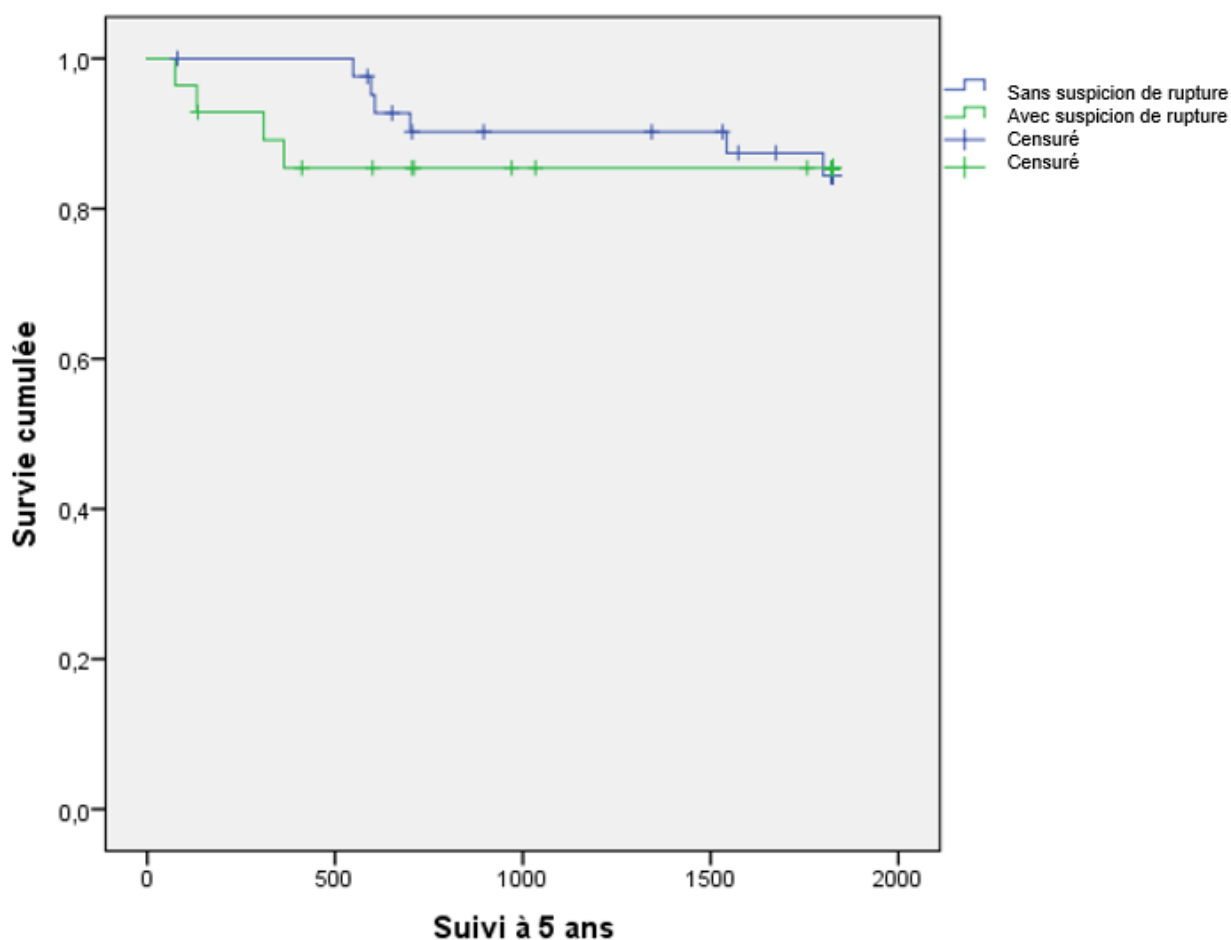
Figure 10. OS à 5 ans de la cohorte générale



Lorsque l'on comparait les 2 groupes de patients présentant ou non une suspicion de rupture tumorale, on ne retrouvait aucune différence dans leur survie sans évènement à 5 ans (85,7% vs 86%).

En revanche, l'analyse visuelle de la courbe montre une tendance à une différence de pronostic en cours de prise en charge initiale avec plus d'évènements précocement dans le groupe avec suspicion de rupture, bien que le pronostic à long terme ne soit pas différent. Le délai médian de rechute était significativement plus court dans le groupe présentant des éléments en faveur d'une rupture que dans le groupe sans éléments en faveur d'une rupture (1,8 mois contre 16,5 mois, $p=0,024$).

Figure 11. EFS à 5 ans des patients selon la suspicion de rupture tumorale ou non



Devenir des patients selon l'administration de radiothérapie ou non en fonction des arguments cliniques, scanographiques et/ou histologiques en faveur d'une rupture

Le tableau 15 résume la répartition des rechutes et des décès parmi les patients avec ou sans éléments en faveur d'une rupture tumorale au diagnostic, traités avec ou sans radiothérapie.

Tableau 15. Répartition des rechutes et des décès dans les deux groupes de patients avec ou sans éléments en faveur d'une rupture, traités avec ou sans radiothérapie abdominale

	Patients sans éléments en faveur d'une rupture			Patients avec éléments en faveur d'une rupture			Total
	Traités avec radiothérapie	Traités sans radiothérapie	Sous-total	Traités avec radiothérapie	Traités sans radiothérapie	Sous-total	
Total	13	30	43	15	13	28	71
Rechutes							
Oui	2	4	6	2	1	3	9
métastatique pulmonaire	2	3	5	1	1	2	7
localisée abdominale	0	1	1	1*	0	1	2
Non	11	26	37	13	12	25	62
Décès							
Oui	0	0	0	1	1	2	2
après rechute	-	-	-	1*	0	1	1
sans rechute	-	-	-	0	1	1	1
Non	13	30	43	14	12	26	69

* : même patiente

Parmi les patients de la cohorte ayant rechuté, la majorité présentait une récurrence métastatique pulmonaire, dont deux patients présentant une suspicion de rupture tumorale au diagnostic mais sans confirmation de rupture à l'histologie : une patiente avec un élément clinique isolé (douleur abdominale aiguë et intense) classée en stade IIIb de haut risque à composante blastémateuse prédominante et ayant reçu de ce fait une radiothérapie de la loge rénale et un patient avec un élément clinique (douleur abdominale aiguë et intense) associé à un élément scanographique (visualisation d'un épanchement rétro-péritonéal) classé en stade I de risque intermédiaire de sous-type mixte, n'ayant pas reçu de radiothérapie. Leurs rechutes ont toutes deux été considérées comme des rechutes précoces (à 6 mois et 1 mois de la fin du traitement, respectivement). Ces deux patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de seconde ligne (dont une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) et d'une radiothérapie bi-pulmonaire et sont actuellement en seconde rémission complète.

Une seule patiente sans élément clinique, scanographique ni histologique en faveur d'une rupture a présenté une rechute localisée abdominale associée à des métastases pulmonaires : en effet, après relecture du dossier au moment de la rechute, il a été découvert que le prélèvement histologique initial réalisé chez cette enfant de plus de 6 ans avait été réalisé à l'aide d'une aiguille à biopsie de type Tru-Cut™ et non pas à l'aiguille fine, ce qui aurait dû classer cette enfant d'emblée en stade IIIg avec administration de radiothérapie *in toto*, au lieu de la classer en stade I local. La patiente a été traitée par une chimiothérapie de seconde ligne et radiothérapie abdominale et est actuellement en seconde rémission complète. A ce stade, il est à souligner que le deuxième patient à avoir été biopsié à l'aide d'une aiguille à biopsie de

type Tru-Cut™ a été classé en stade IIIg d'emblée (bien que classé en stade I local à l'analyse histologique de la pièce de néphrectomie), a reçu une radiothérapie de la loge rénale et n'a pas présenté de rechute.

La deuxième patiente ayant présenté une rechute localisée abdominale est une patiente qui présentait des signes cliniques et scanographiques de rupture au diagnostic, qui a été classée en stade IIIb local sur la pièce de néphrectomie (haut risque blastémateux avec anaplasie diffuse) mais qui a tout de même été considérée comme présentant une rupture du fait d'un envahissement tumoral du liquide péritonéal prélevé en per-opératoire et de ce fait a reçu une radiothérapie *in toto*. Sa rechute présentait des critères de mauvais pronostic (extension loco-régionale initiale, atteinte péritonéale cytologique initiale, sous-type histologique de haut risque, rechute précoce en cours de traitement et en zone précédemment irradiée) et a abouti au décès rapide de la patiente sur progression tumorale malgré une chimiothérapie de seconde ligne.

Une deuxième patiente de notre cohorte est décédée (sans rechute préalable) et faisait partie du groupe de patients avec éléments en faveur d'une rupture clinique et scanographique. Son tableau était considéré sévère d'emblée du fait d'une thrombose extensive de la veine cave inférieure jusqu'à son abouchement dans l'oreillette droite et de multiples métastases pulmonaires dont la plus grosse exerçant une compression sur l'oreillette droite. Sa néphrectomie a nécessité une exérèse par morcellement du fait d'une tumeur de toute façon non mobilisable sans rupture et a été marquée par une instabilité hémodynamique du fait des complications cardiaques qui ont abouti au décès de la patiente à J17 post-opératoire.

Comparaison de la survie des patients classés en stade IIIc (rupture confirmée) contre ceux classés en stade III autre (absence de rupture)

Dans notre cohorte, 22 patients ont été classés en stade III local après analyse histologique de la pièce de néphrectomie réalisée après chimiothérapie pré-opératoire. Comme nous l'avons vu, 5 d'entre eux ont été classés en stade IIIc du fait de la confirmation d'une rupture tumorale à l'examen anatomo-pathologique.

La figure 12 résume le devenir de ces 22 patients classés en stade III local répartis en 3 groupes (A, B ou C) selon la présence ou non d'arguments en faveur d'une rupture tumorale au diagnostic et la confirmation ou non de la rupture à l'analyse histologique.

L'ensemble de ces patients a reçu une radiothérapie abdominale du fait de leur classification en stade III local, à l'exception de deux patients : un patient du groupe B classé en stade IIIf avec thrombus sans atteinte de l'intima vasculaire et une patiente du groupe C décédée avant possibilité de radiothérapie abdominale. Un patient a reçu une radiothérapie *in toto* dans le groupe C (stade IIIc avec atteinte scanographique et épanchements diffus) et une patiente dans le groupe B (stade IIIb avec cytologie du liquide péritonéal positive). Une patiente du groupe A (stade IIIb) a reçu une radiothérapie lombo-aortique supplémentaire du fait de métastases ganglionnaires. Les 17 autres patients ont reçu une radiothérapie de la loge rénale.

Parmi ces 22 patients, 18 sont en première rémission complète, dont 10 patients avec un néphroblastome localisé et 8 patients avec un néphroblastome métastatique (stade IV). Au sein de ces 18 patients n'ayant pas rechuté, 2 patients du groupe A et 2 patients du groupe B présentaient une histologie de haut risque à composante blastémeuse prédominante (néphroblastome localisé), tous les autres présentaient une histologie de risque intermédiaire, de sous-type mixte ou régressif (néphroblastome localisé ou métastatique).

Parmi les patients du groupe C :

- Aucun patient n'a rechuté.
- Une patiente (stade IIIc,f) est décédée précocement de complications post-opératoires liées au retentissement hémodynamique dû à l'extension du thrombus jusque dans l'oreillette droite et à la compression d'une métastase pulmonaire sur les cavités cardiaques. Elle n'a de ce fait pu recevoir ni chimiothérapie post-opératoire ni radiothérapie abdominale. Elle présentait un néphroblastome de stade IV pulmonaire, d'histologie défavorable et avait plus de 6 ans au diagnostic. Outre la rupture confirmée à l'histologie, cette patiente présentait donc des facteurs de mauvais pronostic d'emblée. Son décès prématuré lié aux complications post-opératoires empêche de comparer cette patiente aux autres patients de stade III en termes de traitement et de survie.

Parmi les patients du groupe A et du groupe B :

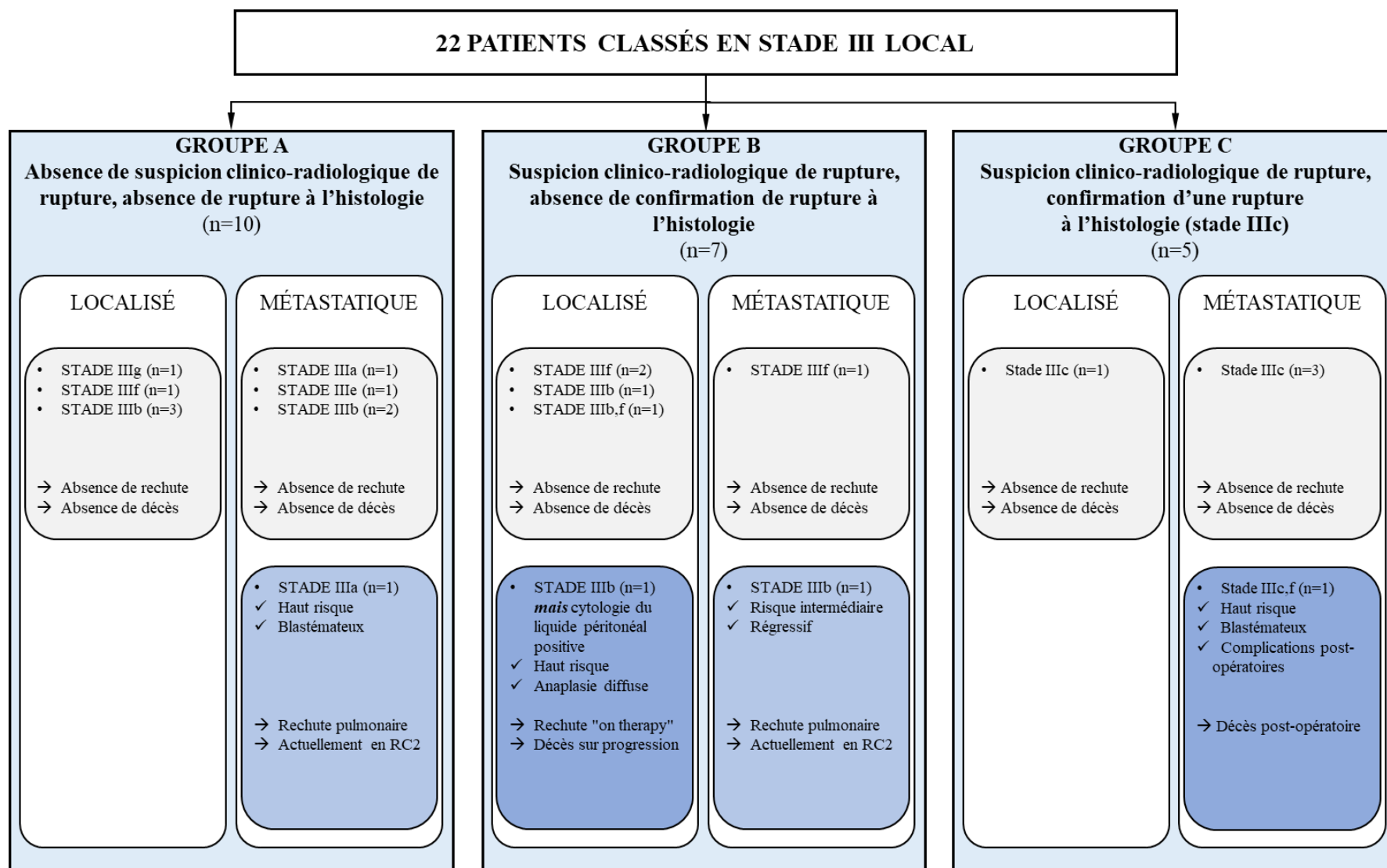
- Trois patients ont rechuté, dont une localement (récurrence péritonéale).
- L'une d'entre eux présentait un envahissement tumoral du liquide péritonéal dans un contexte de suspicion de rupture tumorale avec arguments cliniques et scanographiques. Bien que classée en stade IIIb, cette patiente a été considérée comme présentant une rupture tumorale et traitée par radiothérapie *in toto*. L'histologie très défavorable de son néphroblastome (anaplasie diffuse, haut risque) et sa rechute précoce en cours de traitement

en zone antérieurement irradiée constituaient des éléments supplémentaires de mauvais pronostic, en plus de la rupture tumorale probable. Cette patiente est décédée rapidement après sa rechute dans un contexte de progression tumorale et d'échappement à la chimiothérapie de seconde ligne.

- Les deux autres patients ayant rechuté (rechute métastatique pulmonaire) n'avaient pas de rupture confirmée à l'analyse histologique. Ils présentaient tous les deux un néphroblastome de stade IV pulmonaire, une extension loco-régionale à l'analyse histologique (stade IIIa local et stade IIIb local), une rechute précoce à moins de 12 mois du traitement et avaient tous les deux plus de 6 ans au diagnostic. Ils se différenciaient sur leur profil histologique (haut risque de sous-type blastémateux prédominant, risque intermédiaire de sous-type régressif). Ces deux patients sont en seconde rémission complète après chimiothérapie de rattrapage, intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et radiothérapie bi-pulmonaire.

Ces trois patients ayant rechuté présentaient donc des facteurs de mauvais pronostic dès le diagnostic. Cependant, on constate qu'à stade III local et groupe de risque comparables, la survie globale était moins bonne chez la patiente du groupe B présentant des arguments en faveur d'une rupture (en l'occurrence, une cytologie du liquide péritonéal positive avec envahissement tumoral) que chez le patient du groupe A.

Figure 12. Devenir des patients classés en stade III local



DISCUSSION

Notre étude rapporte une description complète des signes clinico-radiologiques ayant amené à suspecter une rupture tumorale de néphroblastome dans une cohorte de patients pédiatriques et a cherché, pour la première fois, à étudier le niveau de concordance de ces signes au diagnostic avec l'analyse histologique après chimiothérapie pré-opératoire. Bien que communément rapportée dans la littérature, la rupture tumorale du néphroblastome de l'enfant est une complication rare, ce qui est retrouvé dans notre série puisqu'une rupture tumorale était avérée chez seulement 7% des patients étudiés.

Le groupe coopérateur européen de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique s'est depuis longtemps intéressé à cette complication et aux enjeux thérapeutiques qui en résultent. Ainsi, l'étude SIOP-1 (1971-1974) qui comparait deux groupes traités par chirurgie première ou par radiothérapie initiale a mis en évidence qu'une irradiation pré-opératoire diminuait l'incidence de rupture per-opératoire de 32% à 4% et augmentait le pourcentage des stades I de 21% à 46%. De même, l'étude SIOP-5 (1977-1980) a démontré qu'une chimiothérapie pré-opératoire de 4 semaines (Vincristine et Actinomycine D) était aussi efficace qu'une irradiation pré-opératoire à 20 Gy associée à 5 injections d'Actinomycine D pour la prévention de la rupture per-opératoire et le pourcentage des stades I (43% contre 52%). Les effets indésirables de la chimiothérapie étant moindres que ceux de la radiothérapie, celle-ci a été préférée et recommandée dans les modalités thérapeutiques pré-opératoires par la suite.

Une chimiothérapie néo-adjuvante est donc recommandée pour réduire le risque de rupture *per-opératoire*, considérée comme un facteur de risque majeur de récurrence abdominale [53, 54]. De même, la biopsie chirurgicale, responsable d'une dissémination tumorale, est reconnue comme un facteur de risque de récurrence abdominale, d'où la recommandation d'une cytoponction à l'aiguille dans les cas où une analyse histologique est jugée nécessaire pour guider la prise en charge. Tout néphroblastome biopsié chirurgicalement doit donc être classé en stade IIIg et ainsi recevoir une radiothérapie abdominale afin de limiter le risque de rechute locale. Ceci est illustré par la récurrence abdominale d'une des patientes de notre série qui avait été biopsiée à l'aide d'une aiguille à biopsie chirurgicale et, n'ayant pas été classée en stade IIIg d'emblée, n'avait pas reçu de radiothérapie. Il est donc crucial de rester vigilant vis-à-vis de ces situations de rupture tumorale et d'essaimage tumoral afin de limiter au maximum le risque de récurrence.

On rappelle que selon la classification SIOP actuelle, tout patient présentant une rupture pré-opératoire ou per-opératoire doit être classé d'emblée en stade IIIc (quelques soient les autres critères) et recevoir une radiothérapie abdominale. La toxicité aiguë et à long terme de la radiothérapie impose de bien définir les tableaux de rupture tumorale et d'en poser l'indication uniquement chez les patients qui relèvent de ce traitement.

La plupart des publications rapportent des résultats portant sur des ruptures per-opératoires ou confirmées à l'histologie. La définition des ruptures tumorales *pré-opératoires* n'est en revanche pas aussi simple, souvent basée sur des critères cliniques à l'anamnèse et à l'examen clinique ainsi que sur des critères scanographiques dont les définitions sont elles-mêmes limitées. Le diagnostic de rupture tumorale pré-opératoire est donc difficile à affirmer avec certitude et ne peut être que supposé sur un faisceau d'éléments cliniques et scanographiques.

Actuellement, l'examen anatomo-pathologique est considéré comme le « gold standard » pour affirmer la rupture tumorale. Cependant, on note un biais de temporalité dans la valeur de l'analyse histologique en raison de son délai de réalisation (4 à 6 semaines après le diagnostic) et du fait du traitement par chimiothérapie qui peut modifier le résultat histologique (augmentation du nombre de stades I, formation d'une gangue fibreuse ou d'une néo-capsule suite à des remaniements post-chimiothérapie). Ceci explique pourquoi 16 de nos patients avec une suspicion de rupture tumorale au diagnostic ont finalement été classés comme des stades I et des stades II lors de l'analyse histologique. La preuve d'une rupture tumorale pré-opératoire vraisemblable ne sera donc finalement pas retrouvée chez certains patients.

La discordance illustrée par le coefficient κ que nous avons mise en évidence entre les résultats de cet examen de référence et la présence des signes clinico-radiologiques en faveur d'une rupture tumorale au diagnostic est donc légitime du fait de ce biais de temporalité. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'autre test de référence pour prouver la rupture tumorale. En effet, le seul moyen de neutraliser ce biais serait de réaliser une néphrectomie dès le diagnostic, ce qui n'est pas acceptable vu que la chirurgie initiale a déjà été prouvée comme étant associée à un risque augmenté de ruptures per-opératoires dans les précédentes études SIOP. Ceci est valable en dehors des situations où la néphrectomie est indiquée d'emblée, comme en cas de rupture tumorale avec troubles hémodynamiques (taux de néphrectomie en urgence entre 1,8% et 3% [55, 56]) ou autres situations particulières, comme l'une des patientes de notre série, néphrectomisée d'emblée, pour qui la suspicion de rupture tumorale a pu être

confirmée à l'examen anatomo-pathologique avec une comparaison sans délai des signes clinico-radiologiques et de l'analyse histologique. Un autre moyen serait de prélever du liquide péritonéal dès le diagnostic comme cela peut être fait dans certaines tumeurs abdominales telles que les tumeurs ovariennes malignes [57] mais ceci n'a encore jamais été étudié de manière prospective dans le néphroblastome de l'enfant.

En outre, il est intéressant de noter un taux de discordance sur le stade histologique entre les résultats de l'analyse histologique réalisée par l'équipe institutionnelle du CHRU de Nancy et ceux de la relecture centralisée du Groupe de Relecture des Tumeurs du Rein (Central Pathology Review) évalué à 15% dans notre série, ce qui est comparable au taux qui pouvait être observé dans le précédent protocole SIOP 93-01 (14%). En comparaison, ce taux de discordance est évalué à moins de 10% dans le récent protocole SIOP 2001 du fait d'une plus grande quantité de matériel fournie pour une relecture de qualité par rapport aux protocoles précédents mais également du fait que certains histologistes attendaient la relecture du panel, celle-ci étant de plus en plus rapide, avant de rendre le résultat de leur propre analyse [58]. Dans notre série, on retrouvait deux fois plus de discordance dans la classification du stade dans le groupe avec suspicion de rupture tumorale que dans le groupe sans suspicion de rupture tumorale. Ceci laisse penser que l'interprétation d'une tumeur s'étant possiblement rompue au diagnostic est plus délicate et difficile, notamment en raison de phénomènes de remaniements post-chimiothérapie plus importants sur un tissu rendu préalablement hétérogène suite à une rupture plus ou moins hémorragique. Les pathologistes du panel de relecture effectuaient l'analyse en aveugle sans données concernant le tableau clinico-radiologique du patient au diagnostic, contrairement aux pathologistes locaux qui pouvaient avoir accès à un descriptif contextuel associé au compte-rendu opératoire du patient, ce qui pouvait potentiellement influencer leur analyse (par exemple pour les patients 1, 2, 9 et 10). La relecture nationale est indispensable pour guider les praticiens dans leurs choix thérapeutiques et a un rôle central dans la prise en charge d'un néphroblastome. Cependant, le tableau clinico-radiologique d'un patient présentant une suspicion de rupture tumorale pré-opératoire reste essentiel pour un praticien qui ne basera pas ses décisions thérapeutiques uniquement sur les résultats histologiques en cas de situation équivoque.

Dans notre série, le taux de suspicion de rupture tumorale de 39% peut être considéré comme artificiellement élevé en raison des définitions que nous avons retenues. En effet, tout patient présentant un seul élément de chaque catégorie (clinique ou scanographique) était classé dans le groupe « avec suspicion de rupture tumorale ». Cependant, en raison de l'absence de

critères clairs de définition de rupture tumorale pré-opératoire, nous avons préféré inclure l'ensemble des patients présentant des éléments évocateurs d'une possible rupture tumorale et d'étudier leur devenir en terme de choix thérapeutiques et de survie pour ensuite tenter de mettre en évidence les critères les plus probants pour cette série particulière.

Concernant les signes cliniques, la notion de la présence ou non d'une douleur abdominale était systématiquement notée dans les observations. Cependant, l'intensité de la douleur était peu rapportée de manière objective par le biais d'échelles de la douleur : le critère de douleur intense était donc retenu sur les éléments décrits dans l'observation clinique concernant l'anamnèse et l'examen clinique. Ceci a potentiellement biaisé le nombre d'enfants présentant une douleur aiguë, brutale et intense véritablement en lien avec une rupture tumorale. Les échelles de douleur (type échelle visuelle analogique) permettent une évaluation objective et reproductible de la douleur : la traçabilité de cette évaluation dans l'observation médicale, désormais recommandée par la Haute Autorité de Santé, permet maintenant de mieux reconnaître les patients relevant de ce critère. Par ailleurs, la cause de la douleur abdominale dans un contexte de découverte de tumeur rénale n'est pas spécifique à la rupture tumorale. Elle peut être due à une élongation capsulaire en raison d'une hémorragie intra-tumorale ou d'un hématome périrénal sans pour autant que la capsule ne soit rompue ou bien être réactionnelle à une irritation péritonéale liée à la tumeur.

Certaines études estiment que les signes cliniques ont une mauvaise valeur prédictive positive, estimée entre 16% et 54% [59] mais ces résultats sont à analyser de manière prudente du fait de la difficulté d'évaluer la sensibilité et la spécificité d'éléments cliniques à distance de l'examen de référence qu'est l'analyse histologique, le biais de temporalité pouvant rendre incohérent cette évaluation. De plus, les signes cliniques ne sont pas performants pour étudier le degré de la rupture (localisée, diffuse), ce qui ne peut être étayé que grâce à l'analyse iconographique, systématiquement réalisée.

Le scanner semble donc plus fiable que les signes cliniques pour évaluer la présence d'une rupture tumorale au diagnostic, notamment grâce à sa bonne sensibilité pour dépister une hémorragie aiguë (aspect spontanément hyperdense sans injection de produit de contraste). D'autres critères scanographiques que l'hémorragie peuvent être décrits en faveur d'une rupture mais ils posent un problème de spécificité. En effet, une hémorragie intra-loge peut être présente sans qu'il n'y ait forcément une rupture capsulaire visualisée (qui peut, si elle est présente, être elle-même masquée par la localisation ou la quantité de l'hémorragie intra-loge). Un

épanchement rétro-péritonéal ou intra-abdominal peut être purement inflammatoire ou réactionnel (lié à la tumeur ou à des phénomènes d'extravasation dus à une thrombose ou une compression de la veine cave inférieure). A l'inverse, l'amélioration des techniques de tomодensitométrie peut parfois surestimer à tort la proportion de cas de rupture à l'imagerie. La détection de nombreux faux-positifs peut avoir pour conséquence d'amener à sur-traiter certains patients, posant la question de la balance bénéfico-risque entre risque de rechute suite à une rupture non diagnostiquée et effets indésirables à long terme d'une radiothérapie et d'une intensification de la chimiothérapie en cas de stade I ou II.

Pour ces raisons, lorsque les patients de notre série présentaient un critère clinique ou scanographique isolé, cette conjoncture était jugée insuffisante et a amené les praticiens à décider de ne pas sur-traiter ces patients en l'absence de confirmation d'une rupture à l'histologie. De même, l'association de signes clinico-radiologiques au diagnostic avait une concordance médiocre avec l'histologie, due au biais de temporalité lié à l'analyse histologique réalisée avec délai et après traitement néo-adjuvant, comme nous l'avons discuté précédemment. La réévaluation scanographique post-chimiothérapie souffrait d'une mauvaise sensibilité et spécificité au regard de l'analyse histologique réalisée dans le même temps. Cependant, nous avons mis en évidence le fait que l'ensemble des 5 patients ayant bénéficié d'un sur-traitement ou d'un surclassement étaient des patients qui présentaient des signes cliniques *et* radiologiques en faveur d'une rupture. L'association de ces arguments anamnestiques, cliniques et iconographiques a fait poser l'indication d'une radiothérapie malgré l'absence de rupture confirmée à l'histologie. Ces décisions étaient discutées puis validées en réunion de concertation pluridisciplinaire et ne revenaient pas uniquement au praticien référent en charge du patient.

Le faible nombre de patients dans notre série ne nous a pas permis d'étudier de manière suffisamment puissante les critères décisionnels en faveur d'un sur-traitement ou d'un surclassement. Nous n'avons pu qu'élaborer des hypothèses et supposer des arguments basés sur l'association de critères et la comparaison entre patients. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence que la notion de traumatisme abdominal était retrouvée chez quasiment l'ensemble des patients pour qui une indication de radiothérapie avait été posée malgré l'absence de confirmation d'une rupture à l'histologie, ce qui faisait apparaître cet élément comme un facteur anamnestique important dans le choix thérapeutique malgré la non confirmation de la rupture à l'anatomo-pathologie. En revanche, ce critère était peu spécifique car il n'était retrouvé chez aucun des 5 enfants avec une rupture tumorale avérée à l'histologie

(stade IIIc) mais ceci peut n'être dû qu'à un simple hasard. Une étude multicentrique et sur une cohorte plus grande permettrait d'évaluer de manière plus puissante s'il existe une association entre les différents critères clinico-scanographiques et la présence d'une rupture à l'histologie et d'analyser de manière plus exhaustive la variété des critères décisionnels qui amènent les praticiens à sur-traiter ou surclasser un patient avec une suspicion de rupture tumorale, non confirmée à l'histologie. Ces critères, d'une importance capitale dans le rapport bénéfice-risque, n'existent toujours pas dans le futur protocole *Umbrella SIOP –RTSG* [51].

Puisque l'estimation de la concordance entre les signes clinico-radiologiques au diagnostic et l'analyse histologique était jugée médiocre dans notre cohorte, nous avons par la suite tenté de décrire le devenir de nos patients au regard des choix thérapeutiques et de l'analyse de la survie. Pour notre cohorte générale, nous avons une EFS à 86% et une OS à 97%, ce qui est comparable aux résultats de la cohorte protocolaire du SIOP 2001 (85% et 96% respectivement [47]).

Les deux seules récurrences abdominales trouvées dans notre cohorte correspondaient à deux patientes pour qui l'analyse histologique de la pièce de néphrectomie n'avait pas mis en évidence de rupture tumorale mais pour qui l'analyse rétrospective retrouvait des éléments en faveur d'un essaimage tumoral au sein de la cavité abdominale (après rupture tumorale probable sur arguments clinico-radiologiques et malgré radiothérapie abdominale *in toto* pour l'une, après biopsie chirurgicale au Tru-Cut™ sans radiothérapie pour l'autre) avec un profil histologique de mauvais pronostic (anaplasie focale ou diffuse) pour chacune d'elles. Nous n'avons pas observé de différence dans le taux de rechute dans les deux groupes (avec ou sans suspicion de rupture tumorale). A l'exception des 5 patients ayant été sur-traités ou surclassés (aucun n'ayant présenté de rechute à ce jour), tous les patients ont été traités selon leur stade histologique et leur groupe histo-pronostique. Parmi les 28 patients avec suspicion de rupture, seuls trois patients ont rechuté : 2 avec une suspicion de rupture localisée (non confirmée à l'histologie) et 1 avec une rupture disséminée (rupture non confirmée sur la pièce de néphrectomie mais liquide péritonéal envahi). Deux d'entre eux avaient bénéficié d'une radiothérapie abdominale (localisée pour l'une, *in toto* pour l'autre). De même, parmi les deux décès de notre cohorte, l'une des patients n'était pas comparable aux autres du fait de son décès précoce. Dès lors, un seul décès a pu être pris en compte pour l'analyse et était constaté dans le groupe avec suspicion de rupture tumorale, faisant suite à une récurrence abdominale. Nous avons mis en évidence que, parmi les patients ayant rechuté, les 3 patients avec une suspicion de rupture tumorale avaient eu tendance à rechuter de manière plus précoce que les 6 patients

ne présentant pas un tableau de rupture au diagnostic mais que leur survie n'était pas différente sur le long terme.

L'étendue de cette étude rétrospective sur 25 ans amène à se questionner sur les effets de certains changements de pratiques ou gains d'expériences au fil du temps, difficilement mesurables dans ce type d'étude et qui peuvent influencer les résultats et modérer leurs interprétations. Les résultats issus de cette analyse mériteraient d'être validés par une étude multicentrique sur un plus grand nombre de patients afin de bénéficier d'une plus grande puissance. Ceci permettrait une analyse statistique qui soit plus fiable et interprétable de manière à mettre en exergue de potentielles différences entre les sous-groupes et à définir des critères décisionnels concernant les choix thérapeutiques à réaliser en cas de tableau de suspicion de rupture tumorale au diagnostic infirmée à l'histologie.

CONCLUSION

La rupture tumorale d'un néphroblastome est une complication rare et son diagnostic est délicat. La suspicion de rupture pré-opératoire est établie sur la concordance d'éléments cliniques et scanographiques. En revanche, la concordance de ces signes clinico-radiologiques avec l'analyse histologique est médiocre en raison du traitement néo-adjuvant administré et du délai avec lequel la néphrectomie est réalisée. Or, le diagnostic de rupture tumorale débouche automatiquement sur une intensification de la chimiothérapie et la réalisation d'une radiothérapie y compris en cas de stade localisé.

Notre étude descriptive rétrospective a permis d'établir un état des lieux des critères clinico-radiologiques de suspicion de rupture tumorale pré-opératoire au sein d'une cohorte monocentrique de 71 enfants pris en charge pour un néphroblastome. Elle a également permis de souligner les situations de discordance entre signes clinico-radiologiques de rupture tumorale et analyse histologique et de soulever certaines hypothèses quant aux arguments utilisés pour décider d'un surclassement et donc d'un sur-traitement en l'absence d'une confirmation histologique de rupture. La situation particulière d'une rupture tumorale évidente cliniquement et/ou radiologiquement mais non retrouvée à l'analyse histologique de la pièce de néphrectomie après chimiothérapie néo-adjuvante n'était pas prévue dans les recommandations thérapeutiques. Or, cette chimiothérapie qui réduit le volume tumoral et qui est à l'origine d'une gangue péri-tumorale peut, dans certains cas, ne plus faire apparaître la rupture initiale.

Ainsi, bien que la relecture histologique centralisée permette une aide à la décision de traitement en fonction de la confirmation du stade histologique du patient, cette classification n'est parfois pas jugée suffisante ni satisfaisante pour décider des modalités thérapeutiques les plus adaptées. Les critères décisionnels amenant les praticiens à décider d'un sur-traitement ont donc été basés sur un faisceau d'arguments clinico-radiologiques ainsi que sur leur sens clinique et leur expérience professionnelle.

Cette étude descriptive représente une prémisse et permet d'ouvrir certaines perspectives sur la manière de mieux repérer et prendre en charge les patients avec une suspicion de rupture tumorale pré-opératoire non confirmée à l'analyse histologique. Une étude multicentrique de plus forte puissance permettrait d'analyser de manière plus exhaustive la variété des critères décisionnels qui amènent les praticiens à surclasser et sur-traiter ces patients ainsi que d'étudier leur survie selon les modalités thérapeutiques choisies en fonction de ces critères.

BIBLIOGRAPHIE

1. Doz F (2014) Cancérologie de l'enfant. *Rev Prat* 64:1263–1291
2. Pein F, Sarnacki S, Boccon-Gibod L, et al (2008) Néphroblastome. In: *Cancers de l'enfant*. Flammarion médecine-sciences, Paris, pp 187–202
3. Brok J, Treger TD, Gooskens SL, et al (2016) Biology and treatment of renal tumours in childhood. *Eur J Cancer* 68:179–195
4. Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, et al (2010) Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 24:449–469
5. Infante-Rivard C, Weichenthal S (2007) Pesticides and Childhood Cancer: An Update of Zahm and Ward's 1998 Review. *J Toxicol Environ Health Part B* 10:81–99
6. Zahm SH, Ward MH (1998) Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 106:893–908
7. Daniels JL, Pan I-J, Olshan AF, et al (2008) Obstetric history and birth characteristics and Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Causes Control* 19:1103–1110
8. Jepsen P, Olsen ML, Mellekjær L, et al (2004) A Registry-Based Study of Gender, Fetal Growth, and Risk of Wilms Tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 21:435–439
9. Menegaux F, Olshan AF, Neglia JP, et al (2004) Day care, childhood infections, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 159:843–851
10. Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF, et al (2002) Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer* 86:1064–1069
11. Matsunaga E (1981) Genetics of Wilms' tumor. *Hum Genet* 57:231–246
12. Pritchard-Jones Kathy, Vujanic Gordan (2010) Recent Developments in the molecular pathology of paediatric renal tumours. *Open Pathol J* 4:32–39

13. Beckwith JB (1998) Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet* 79:268–273
14. Green DM, Fernbach DJ, Norkool P, et al (1991) The treatment of Wilms' tumor patients with pulmonary metastases detected only with computed tomography: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 9:1776–1781
15. Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, et al (1999) Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:579–585
16. Smets AMJB, van Tinteren H, Bergeron C, et al (2012) The contribution of chest CT-scan at diagnosis in children with unilateral Wilms' tumour. Results of the SIOP 2001 study. *Eur J Cancer* 48:1060–1065
17. Grundy PE, Green DM, Dirks AC, et al (2012) Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 59:631–635
18. Davidoff AM (2012) Wilms Tumor. *Adv Pediatr* 59:247–267
19. Fukuzawa R, Anaka MR, Morison IM, et al (2017) The developmental programme for genesis of the entire kidney is recapitulated in Wilms tumour. *PLoS One* 12:1-25
20. Craft AW (1999) Growth rate of Wilms' tumour. *Lancet* 354:1127
21. Vujanić GM, Harms D, Sandstedt B, et al (1999) New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol* 32:317–323
22. Perlman E, Dijoud F, Boccon-Gibod L (2004) Restes néphrogéniques et néphroblastomatose. *Ann Pathol* 24:510–515
23. Dome JS, Perlman EJ, Graf N (2014) Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 34:215–223

24. Reinhard H, Semler O, Bürger D, et al (2004) Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr* 216:132–140
25. Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique (2003) Protocol SIOP 2001
26. Verschuur A, Tinteren HV, Graf N, et al (2012) Treatment of Pulmonary Metastases in Children With Stage IV Nephroblastoma With Risk-Based Use of Pulmonary Radiotherapy. *J Clin Oncol* 30:3533–3539
27. Grundy P, Breslow N, Green DM, et al (1989) Prognostic factors for children with recurrent Wilms’ tumor: results from the Second and Third National Wilms’ Tumor Study. *J Clin Oncol* 7:638–647
28. Grundy PE, Breslow NE, Li S, et al (2005) Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 23:7312–7321
29. Messahel B, Williams R, Ridolfi A, et al (2009) Allele loss at 16q defines poorer prognosis Wilms tumour irrespective of treatment approach in the UKW1-3 clinical trials: a Children’s Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Study. *Eur J Cancer* 45:819–826
30. Chagtai T, Zill C, Dainese L, et al (2016) Gain of 1q As a Prognostic Biomarker in Wilms Tumors (WTs) Treated With Preoperative Chemotherapy in the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) WT 2001 Trial: A SIOP Renal Tumours Biology Consortium Study. *J Clin Oncol* 34:3195–3203
31. Gratias EJ, Dome JS, Jennings LJ, et al (2016) Association of Chromosome 1q Gain With Inferior Survival in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 34:3189–3194
32. Maschietto M, Williams RD, Chagtai T, et al (2014) TP53 Mutational Status Is a Potential Marker for Risk Stratification in Wilms Tumour with Diffuse Anaplasia. *PLoS One* 9:1-8
33. Beltran H (2014) The N-myc Oncogene: Maximizing its Targets, Regulation, and Therapeutic Potential. *Mol Cancer Res* 12:815–822

34. Graf N, Tournade MF, de Kraker J (2000) The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 27:443–454
35. Godzinski J, Tournade M, deKraker J, et al (1998) Rarity of Surgical Complications After Postchemotherapy Nephrectomy for Nephroblastoma. Experience of the International Society of Paediatric Oncology - Trial and Study "SIOP-9." *Eur J Pediatr Surg* 8:83–86
36. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al (2001) Optimal Duration of Preoperative Therapy in Unilateral and Nonmetastatic Wilms' Tumor in Children Older Than 6 Months: Results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 19:488–500
37. Ritchey ML, Kelalis PP, Breslow N, et al (1992) Surgical complications after nephrectomy for Wilms' tumor. *Surg Gynecol Obstet* 175:507–514
38. Lopes RI, Lorenzo A (2017) Recent advances in the management of Wilms' tumor. *F1000Research* 6:1-11
39. Cost NG, Sawicz-Birkowska K, Kajbafzadeh A-M, et al (2014) A Comparison of Renal Function Outcomes After Nephron-sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Nonsyndromic Unilateral Wilms Tumor. *Urology* 83:1388–1393
40. Haecker F-M, von Schweinitz D, Harms D, et al (2003) Partial Nephrectomy for Unilateral Wilms Tumor: Results of Study SIOP 93–01/GPOH. *J Urol* 170:939–944
41. Poirot C, Schubert B (2011) Préservation de la fertilité chez l'enfant prépubère. *Méd Théor Méd Reprod Gynécol Endocrinol* 13:110–118
42. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, et al (1998) High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol* 16:3295–3301
43. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, et al (2011) Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 57:1210–1216

44. Wright KD, Green DM, Daw NC (2009) Late effects of treatment for Wilms tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 26:407–413
45. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al (2005) End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 174:1972–1975
46. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al (2001) Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 19:1926–1934
47. Pritchard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, et al (2015) Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 386:1156–1164
48. Dix DB, Gratias EJ, Seibel N, et al (2017) Omission of lung radiation in patients with stage IV favorable histology Wilms Tumor (FHWT) showing complete lung nodule response after chemotherapy: A report from Children's Oncology Group study AREN0533. *J Clin Oncol* 33(15_suppl):10011
49. Berger C, El Fayeck C, Pacquement H, et al (2015) Objectifs et organisation de la surveillance à long terme après un cancer dans l'enfance. *Bull Cancer* 102:579–585
50. Verschuur A, Bergeron C (2017) Néphroblastomes et autres tumeurs rénales. In: *Cancérologie de l'enfant*, Elsevier Health Sciences, pp 289–295
51. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, et al (2017) Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 14:743-752
52. Diaz LA, Bardelli A (2014) Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA. *J Clin Oncol* 32:579–586
53. Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, et al (1999) Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 229:292–297
54. Burgers JM, Tournade MF, Bey P, et al (1986) Abdominal recurrences in Wilms' tumours: a report from the SIOP Wilms' tumour trials and studies. *Radiother Oncol J* 5:175–182

55. Godziński J, Weirich A, Tournade MF, et al (2001) Primary nephrectomy for emergency: a rare event in the International Society of Paediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study no. 9. *Eur J Pediatr Surg* 11:36–39
56. Leape LL, Breslow NE, Bishop HC (1978) The surgical treatment of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. *Ann Surg* 187:351–356
57. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al (2004) Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 39:424-429
58. Vujanić GM, Sandstedt B, Kelsey A, Sebire NJ (2009) Central pathology review in multicenter trials and studies: lessons from the nephroblastoma trials. *Cancer* 115:1977–1983
59. Brisse HJ, Schleiermacher G, Sarnacki S, et al (2008) Preoperative Wilms tumor rupture: A retrospective study of 57 patients. *Cancer* 113:202–213

ANNEXES

ANNEXE A : Chimiothérapie pré-opératoire selon le protocole SIOP 2001

If body weight < 12 kg: dose reduction to 2/3 for each drug

Major intolerance: doses on the next course should be reduced to 2/3

Tumeur localisée

ACT	45 µg/kg		↓		↓		
VCR	1.5 mg/m ²		↓	↓	↓	↓	
WEEKS			1	2	3	4	SURGERY

ACT = actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. bolus injection (max 2000 µg!)

VCR = vincristine = 1.5 mg/m²/i.v. bolus injection (max 2 mg!)

Tumeur métastatique (stade IV)

ACT	45 µg/kg		↓		↓		↓	
VCR	1.5 mg/m ²		↓	↓	↓	↓	↓	↓
DOX	50 mg/m ²			↓	—————			↓
WEEKS			1	2	3	4	5	6 SURGERY

ACT = actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. bolus injection (max 2000 µg!)

VCR = vincristine = 1.5 mg/m²/i.v. bolus injection (max 2 mg!)

DOX = doxorubicin = 50 mg/m²/i.v./in 4-6 hours

ANNEXE B : Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs localisées selon le protocole SIOP 2001

If body weight < 12 kg: dose reduction to 2/3 for each drug
Major intolerance: doses on the next course should be reduced to 2/3

Stade I, bas risque

PRE-OPERATIVE TREATMENT

ACT 45 µg/kg	↓		↓	
VCR 1.5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓
WEEKS	1	2	3	4

POST-OPERATIVE TREATMENT

SURGERY NO FURTHER TREATMENT

ACT = actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. bolus injection (max 2000µg!)
VCR = vincristine = 1.5 mg/m²/i.v. bolus injection (max 2 mg!)

Stade I, risque intermédiaire (régime AV-1)

PRE-OPERATIVE TREATMENT

ACT 45 µg/kg	↓		↓		
VCR 1.5 mg/m ²		↓	↓	↓	↓
WEEKS	1	2	3	4	SURGERY

POST-OPERATIVE TREATMENT

ACT 45 µg/kg			↓			
VCR 1.5 mg/m ²			↓	↓	↓	↓
WEEKS	1	2	3	4		

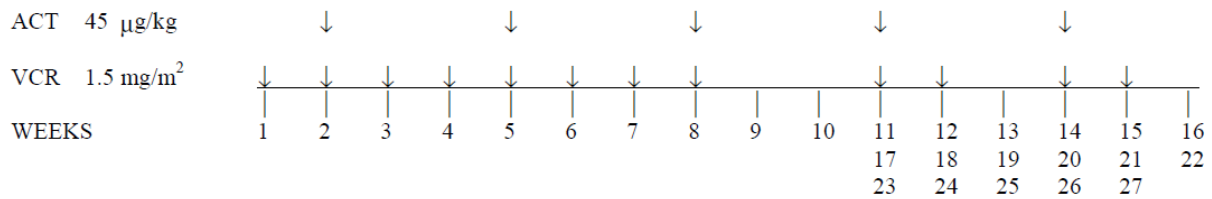
ACT = actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. bolus injection (max 2000 µg!)
VCR = vincristine = 1.5 mg/m²/i.v. bolus injection (max 2 mg!)

Stade I, haut risque (régime AVD)

ACT 45 µg/kg		↓		↓		↓		↓		↓		↓				
VCR 1.5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
DOX 50 mg/m ²		↓						↓					↓			
WEEKS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
											17	18	19	20	21	22
											23	24	25	26	27	

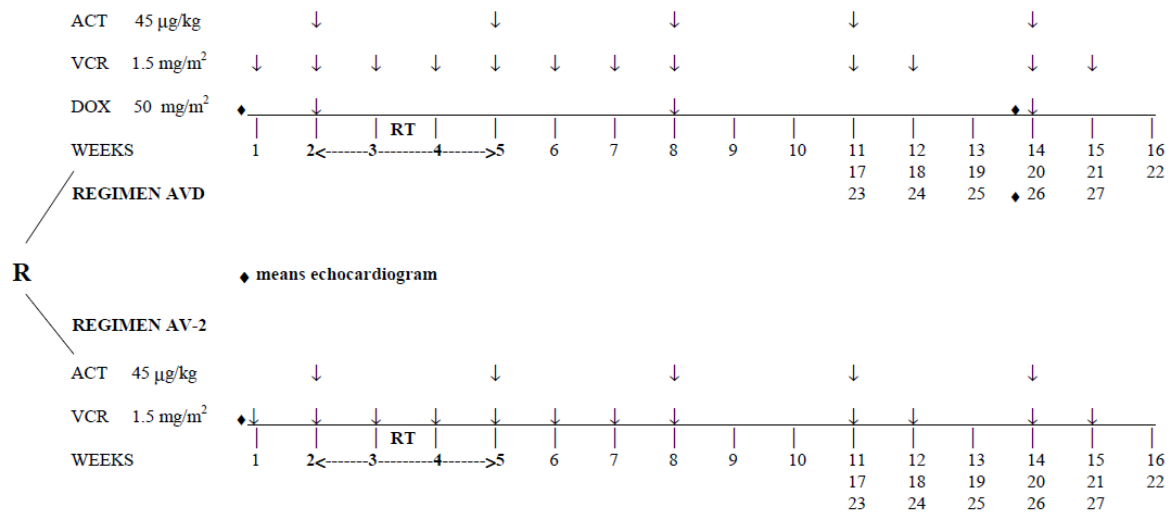
ACT = actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. bolus injection (max 2000 µg!)
VCR = vincristine = 1.5 mg/m²/i.v. bolus injection (max 2 mg!)
DOX = doxorubicin = 50 mg/m²/i.v. in 4-6 hours

Stade III, bas risque (régime AV-2)



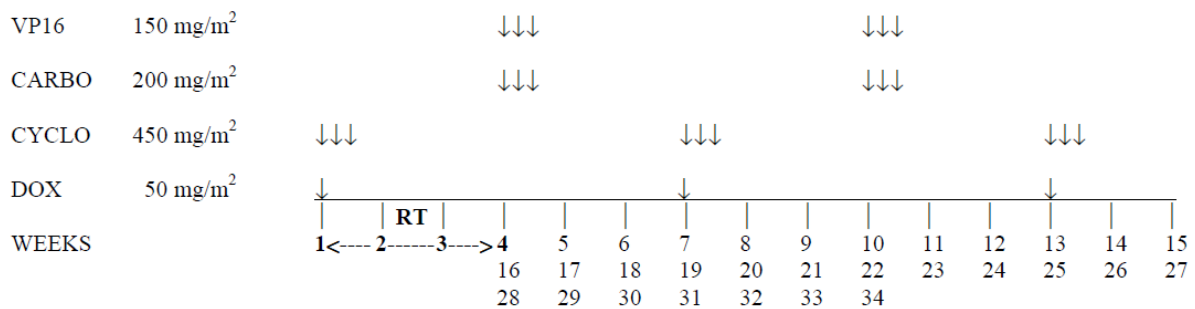
ACT = actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. bolus injection (max 2000 µg!)
 VCR = vincristine = 1.5 mg/m²/i.v. bolus injection (max 2 mg!)

Stade III, risque intermédiaire (randomisation avec ou sans Doxorubicine)



ACT = actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. bolus injection (max 2000 µg!)
 VCR = vincristine = 1.5 mg/m²/i.v. bolus injection (max 2 mg!)
 DOX = doxorubicin = 50 mg/m²/i.v. 4-6 hours

Stade III, haut risque



VP16 = etoposide = 150 mg/m²/i.v./in 1 hour
 CARBO = carboplatin = 200 mg/m²/i.v./in 1 hour
 CYCLO = cyclophosphamide = 450 mg/m²/i.v./in 1 hour
 DOX = doxorubicin = 50 mg/m²/i.v./in 4-6 hours, just before the first cyclo administration

ANNEXE C : Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs métastatiques selon le protocole SIOP 2001

A. METASTASES ABSENT OR COMPLETELY RESECTED BY THE SURGEON (see C for HIGH RISK PRIMARY TUMOUR)

- Local stage I - II: Local stage II treatment, three drugs arm
- Local stage III: Local stage III treatment, three drugs arm + flank irradiation

B. MULTIPLE INOPERABLE METASTASES OR INCOMPLETELY RESECTED

- Local stage I - II: High risk treatment, no abdominal irradiation ----
 - Local stage III: High risk treatment, with abdominal irradiation ----
- Evaluate the status of the pulmonary metastases at week 9:
- if CR → no pulmonary irradiation
- if no CR → pulmonary irradiation
In any other situation, please contact central office.

C. HIGH RISK PRIMARY TUMOUR

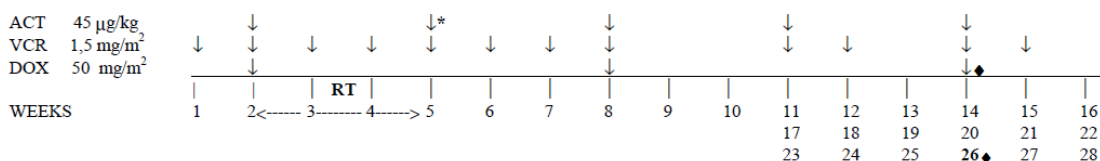
- Local stage I: High risk treatment. No abdominal irradiation. Pulmonary irradiation
- Local stage II - III: High risk treatment with abdominal and pulmonary irradiation
(except Stage II Blastemal-predominant high risk tumours, which do not receive radiotherapy)

If body weight < 12 kg: dose reduction to 2/3 for each drug
Major intolerance: doses on the next course should be reduced to 2/3

A. METASTASES ABSENT OR COMPLETELY RESECTED BY THE SURGEON (See C for HIGH RISK PRIMARY TUMOUR)

LOCAL STAGE I - II: NO IRRADIATION

LOCAL STAGE III: ABDOMINAL IRRADIATION



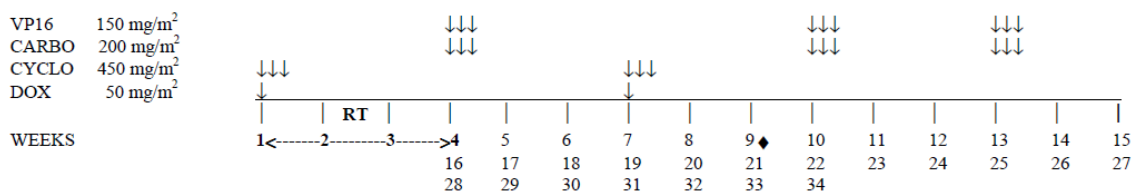
♦ no DOX in week 26, so that the total dose does not exceed 300 mg/m²

* Reduce dose of ACT for 50% when RT is within 14 days of this administration.

B. MULTIPLE INOPERABLE METASTASES OR INCOMPLETELY RESECTED

LOCAL STAGE I - II: NO ABDOMINAL IRRADIATION

LOCAL STAGE III: WITH ABDOMINAL IRRADIATION

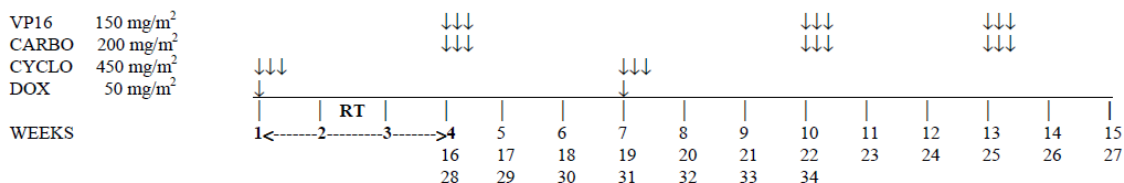


Pulmonary irradiation: ♦ evaluate and decide on pulmonary irradiation in week 9
Pneumocystis carinii pneumoniae prophylaxis in case of pulmonary irradiation

C. HIGH RISK PRIMARY TUMOUR

LOCAL STAGE I: NO ABDOMINAL IRRADIATION, WITH PULMONARY IRRADIATION

LOCAL STAGE II - III: BOTH ABDOMINAL AND PULMONARY IRRADIATION
(except Stage II Blastemal-predominant high risk tumours, which do not receive radiotherapy)



Pulmonary irradiation: the start of the pulmonary irradiation will be decided by the local radiotherapist.
Pneumocystis carinii pneumoniae prophylaxis with cotrimoxazol to be started at week 9.

ANNEXE D : Critères SIOP-RTSG d'éligibilité à la chirurgie d'épargne néphronique

❖ Tumeur unifocale et polaire

- Périphérique
- Ou centrale mais à distance des éléments vasculaires
- Faible volume < 200 ml
- Stable ou régressive sous chimiothérapie

❖ Limites

- Absence de rupture pré-opératoire
- Nettes avec le parenchyme sain
- Sans envahissement pyélocaliciel
- Pas de thrombus veineux

❖ Extension

- Pas d'envahissement ganglionnaire
- Pas d'infiltration des organes de voisinage

ANNEXE E : Recommandations de suivi au long cours des enfants atteints de tumeur rénale

RECOMMENDATIONS FOR LONGTERM FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH RENAL NEOPLASMS

	<u>Investigation</u>	<u>Frequency after stopping therapy</u>
<u>Patients with non metastatic disease at diagnosis</u>	chest X-ray	1st year: every 3 months 2nd year: every 3 months 3rd year: every 6 months
	serum creatinin	6 months x 8
	abd. ultrasonography	end of treatment one and 5 years after stopping therapy
	blood pressure	every visit
	echocardiography	according to protocol in all other circumstances to institutional policy
<u>Patients with nephrogenic rests</u> (any stages)	abd. ultrasonography see also appendix 5	3 months x 8 6 months x 6 yearly x 5
<u>Metastatic patients in CR after stopping therapy</u>	chest X-ray	1st year: 2 months 2nd year: 2 months 3rd year: every 6 months
	serum creatinin	6 months x 8
	abd. ultrasonography	end of treatment one and five years after end of therapy
<u>Irradiated patients</u>	X-ray bony structures, spine +/- pelvis	yearly to full growth, then every 5 years