

## Traitement d'une tumeur de Wilms réfractaire chez l'adulte

Marie Vincent-Tremblay<sup>1,2,3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Hugo Schérer<sup>1,4,5</sup>, Pharm.D., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résidente au moment de la rédaction, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Hôpital régional de Saint-Jérôme, Saint-Jérôme (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Résident au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 24 août 2015; Accepté après révision par les pairs le 6 juillet 2016

### Résumé

**Objectif :** Décrire un cas clinique de tumeur de Wilms métastatique réfractaire aux traitements chez l'adulte et discuter des choix de traitements répertoriés dans la documentation scientifique.

**Résumé du cas :** Une patiente de 28 ans est atteinte d'un néphroblastome oligométastatique d'histologie favorable. Elle a reçu ce diagnostic à l'âge de 27 ans et a d'abord subi une néphrectomie complète droite. Elle a ensuite reçu un traitement selon deux protocoles du *Children's Oncology Group*, dont un sous étude, et a également reçu plusieurs traitements de radiothérapie. Elle a une tumeur réfractaire et entame une troisième ligne de chimiothérapie.

**Discussion :** Les études répertoriées dans la documentation scientifique sont majoritairement effectuées chez la population pédiatrique. Peu d'études portent sur les cas de récurrence. De plus, les résultats des études sont difficilement comparables. La survie à quatre ans après le traitement d'une tumeur réfractaire varie en 48 et 64 % selon les données pédiatriques. Il est également possible d'avoir recours à une chimiothérapie d'induction couplée à une autogreffe de cellules souches, avec une survie globale à quatre ans rapportée variant entre 48 à 60 %.

**Conclusion :** Les choix thérapeutiques pour cette patiente ayant une tumeur de Wilms réfractaire sont limités et peu étudiés. Le choix s'est arrêté sur une chimiothérapie de troisième ligne, à laquelle la patiente a bien répondu. La réponse sera consolidée avec une autogreffe de cellules souches. De nouvelles études sur le traitement de la tumeur de Wilms, incluant notamment des patients adultes, doivent être encouragées.

**Mots clés :** Adulte, gestion de la maladie, maladie récurrente, néphroblastome, stade IV, thérapie médicamenteuse, Wilms

### Introduction

Nous présentons le cas d'une patiente de 28 ans ayant une tumeur de Wilms réfractaire à deux traitements de chimiothérapie. La tumeur de Wilms, ou néphroblastome, représente environ 5 % des cancers rénaux dans la population et touche principalement les enfants<sup>1</sup>. Ce cancer représente 95 % des tumeurs rénales des enfants de moins de 15 ans<sup>2</sup>. Le pic d'incidence de la tumeur de Wilms survient à l'âge de deux à trois ans, et environ 75 % des cas surviennent avant l'âge de cinq ans<sup>2</sup>. L'incidence de la maladie diminue considérablement avec l'âge, et au moins 93 à 97 % des cas surviennent avant l'âge de 15 ans<sup>2,4</sup>. L'incidence chez les personnes de plus de 15 ans n'est pas précise, âge à partir duquel les patients sont considérés comme des adultes pour le traitement de cette maladie. En Europe, la tumeur de Wilms représenterait 0,19 % des tumeurs rénales de la population adulte, avec des cas rapportés chez des patients âgés de 15 à 99 ans<sup>4</sup>. L'incidence globale pour les plus de 15 ans a été estimée à 0,19 cas par million par année et

est décroissante avec l'âge, avec des taux respectifs de 0,4, de 0,29 et de 0,15 nouveaux cas par million par année respectivement pour les 15 à 19 ans, pour les 20 à 24 ans, et pour les plus de 25 ans<sup>2,4</sup>.

L'intérêt du cas présenté ici est qu'il s'agit d'une maladie qui survient rarement à l'âge adulte et dont le pronostic et l'efficacité des traitements sont mal décrits pour cette population. De plus, la méconnaissance de la tumeur de Wilms par les cliniciens traitant la population adulte peut potentiellement retarder la mise en place d'un traitement approprié et affecter la survie globale des patients<sup>5</sup>.

### Description du cas

Il s'agit d'une patiente de 28 ans ayant reçu un diagnostic de néphroblastome de stade IV avec histologie favorable à l'âge de 27 ans. La patiente avait à l'origine consulté le service des urgences pour des douleurs abdominales. La tomographie axiale a permis de mettre en évidence une masse envahissante

dans le rein droit. Les examens supplémentaires ont révélé une dissémination péritonéale, une atteinte ganglionnaire abdominale, ainsi que des métastases hépatiques et pulmonaires. Une néphrectomie droite a été pratiquée rapidement après la pose du diagnostic. Les antécédents médicaux de la patiente sont les suivants : kyste dermoïde à l'ovaire gauche à l'âge de 18 ans; lésion précancéreuse du col utérin traitée par azote à l'âge de 24 ans; appendicite à l'âge de 25 ans. En ce qui concerne les antécédents familiaux, la mère de la patiente signale un cancer du col de l'utérus à l'âge de 40 ans et le père un antécédent de tuberculose. La patiente est allergique à la mépéridine. On note également un antécédent de tabagisme de 2,5 paquets-années cessé il y a 10 ans, une utilisation de marijuana cessée il y a un an, et une consommation occasionnelle d'alcool.

Le protocole vincristine, dactinomycine et doxorubicine (DD-4A) du *Children's Oncology Group* (COG), utilisé en adjuvant en première ligne de traitement, a été entamé trois mois après le diagnostic. La patiente a également reçu une radiothérapie panabdominale (21 Gray [Gy] en 14 fractions) et panhépatique (19,88 Gy en 14 fractions). Aucune chirurgie des métastases n'a été pratiquée. Les doses de dactinomycine et de doxorubicine ont été réduites de 50 % durant la radiothérapie, ce qui est une pratique usuelle. Après une neutropénie (leucocytes :  $2,3 \times 10^9/l$ , neutrophiles :  $0,6 \times 10^9/l$ ), la patiente a reçu une prophylaxie secondaire par filgrastim. Les résultats des autres épreuves de laboratoire étaient sans particularité.

Au cinquième mois, soit après trois mois de traitement avec le protocole DD-4A, la tomographie axiale de contrôle a montré une progression des masses pulmonaires. Devant cette évolution, le DD-4A est cessé et une radiothérapie des plages pulmonaires bilatérales à une dose de 12 Gy en huit fractions est administrée le mois suivant. Un examen de contrôle ainsi qu'une biopsie au sixième mois ont mis en évidence une progression de la maladie sous forme d'adénopathies cervicales gauches. Au septième mois, le régime cyclophosphamide, étoposide, dactinomycine et doxorubicine (régime M) du COG est entamé. La vincristine, qui fait partie de ce protocole, n'est pas administrée à la patiente en raison de son antécédent de neutropénie et des neuropathies persistantes rapportées par la patiente avec le protocole DD-4A. De plus, 75 % des doses de cyclophosphamide et d'étoposide ont été administrées aux semaines 10 et 19 étant donné la légère élévation des taux d'enzymes hépatiques (AST : 85 U/l, ALT : 91 U/l, bilirubine totale :  $6 \mu\text{mol/L}$ ). Les résultats des autres épreuves de laboratoire étaient sans particularité.

Au 11<sup>e</sup> mois, le régime M est cessé, car l'imagerie révèle une progression des adénopathies cervicales avec des métastases supra-claviculaires gauches ainsi qu'une progression des lésions. Au 12<sup>e</sup> mois, la patiente reçoit une radiothérapie au niveau supra-claviculaire gauche à une dose de 40 Gy en 20 fractions. La patiente a également commencé une radiothérapie paravertébrale thoracique droite. Toutefois, le traitement a été cessé après 30 Gy en 15 fractions en raison de la progression de plusieurs nodules pulmonaires. Au 13<sup>e</sup> mois, la patiente commence une chimiothérapie par ifosfamide, étoposide et carboplatine (ICE) avec possibilité d'autogreffe de moelle osseuse. Au moment d'écrire ces lignes, la patiente avait terminé quatre cycles

du protocole ICE et une tomographie axiale montrait une diminution importante de la taille des quatre adénopathies supra-claviculaires gauches et une amélioration importante avec régression quasi complète des lésions métastatiques pulmonaires et des adénomégalies médiastinales, sans signe de récurrence locale.

## Analyse

### Physiopathologie

La tumeur de Wilms est une néoplasie maligne du rein, associée chez l'enfant à plusieurs syndromes génétiques<sup>6,7</sup>. La tumeur se distingue selon l'histologie (favorable ou défavorable [anaplasie]), et le stade (cinq stades, selon l'étendue de la tumeur; voir tableau I). Au moment du diagnostic, 60 à 70 % des tumeurs sont localisées (stade I ou II) tandis que 5 % sont bilatérales (stade V)<sup>8</sup>. De façon générale, jusqu'à 35 % des patients présentent une maladie à un stade avancé (stade III ou IV) et jusqu'à 10 % de tous les patients ont des métastases (stade IV) au moment du diagnostic<sup>8,9</sup>. Les adultes semblent présenter dans une plus grande proportion une maladie avancée, 43 à 66 % des patients adultes ayant une maladie de stade III ou IV au moment du diagnostic, incluant environ 16 à 33 % des adultes présentant une maladie métastatique<sup>4,5,10,11</sup>. Environ 80 % des patients ayant une maladie de stade IV présentent des métastases de type pulmonaire<sup>12</sup>. Des métastases dans les ganglions lymphatiques et le foie sont également possibles<sup>8</sup>.

Le taux de survie globale à cinq ans pour les enfants de moins de 15 ans atteints d'une tumeur de Wilms est de 92 % avec les traitements actuels<sup>2</sup>. Les principaux facteurs de risque reconnus en matière de pronostic sont l'histologie et le stade de la tumeur<sup>12</sup>. Les taux de survie à 10 ans vont de 81 % (stade IV) à 96 % (stade I) pour les tumeurs à histologie favorable, et de 18 % (stade IV) à 82 % (stade I) pour les tumeurs à histologie défavorable<sup>12</sup>. Plus récemment, de nouveaux facteurs de risque (âge, poids de la tumeur, état des chromosomes 1p et 16q) ont été identifiés comme étant des facteurs de mauvais pronostic<sup>12-14</sup>. Le pronostic semble toutefois moins favorable pour la population adulte. Deux études épidémiologiques ont répertorié 152 cas en Amérique du Nord entre 1973 et 2007 et 143 cas en Europe entre 1983 et 1994<sup>3,4</sup>. Basée sur ces données limitées, la survie globale à cinq ans pour les personnes de plus de 15 ans était de 69 % en Amérique du Nord et de 47,3 % en Europe<sup>3,4</sup>. Un taux de survie à cinq ans deux fois plus élevé pour les femmes que pour les hommes a été observé en Europe (61 contre 32 %), ce qui n'est pas observé chez les enfants<sup>4</sup>. À l'inverse, la survie des patients adultes participant à des protocoles cliniques était comparable à celle des enfants. Des survies globales à cinq ans d'environ 83 % ont été observées à la fois pour les patients adultes inclus dans les études de la *National Wilms Tumor Study* (NWTS) que pour les patients adultes des études de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP), et la survie selon le stade des patients adultes était comparable à celle observée en pédiatrie<sup>10,11</sup>. Plusieurs facteurs peuvent expliquer le moins bon pronostic observé pour la population adulte dans des études populationnelles<sup>4,10,11</sup>. D'abord, les patients plus âgés tolèrent moins les effets indésirables de la chimiothérapie. Ceci peut entraîner des diminutions de doses, des retards dans les traitements ou des modifications

**Tableau I.** Stades de la tumeur de Wilms, selon le Children's Oncology Group<sup>8,12,13</sup>

Stade	Définition
Stade I (maladie localisée)	Tumeur limitée au rein, sans pénétration de la capsule rénale, sans envahissement des vaisseaux du sinus rénal ou des ganglions, et sans rupture ni biopsie de la tumeur avant la chirurgie. ET Tumeur complètement réséquée, avec marges chirurgicales négatives.
Stade II (maladie localisée)	Tumeur limitée au rein, avec pénétration dans la capsule rénale, et/ou envahissement des vaisseaux du sinus rénal. ET Tumeur complètement réséquée, avec marges chirurgicales négatives.
Stade III (propagation régionale)	Tumeur propagée au-delà du rein, mais confinée à l'abdomen. La tumeur n'a pas pu être complètement réséquée par chirurgie. Un ou plusieurs des éléments suivants sont présents : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un ou plusieurs ganglions régionaux positifs</li> <li>• Envahissement du péritoine</li> <li>• Envahissement de structures vitales voisines empêchant la résection complète</li> <li>• Marges chirurgicales positives</li> <li>• Déversement durant ou rupture avant la chirurgie</li> <li>• La tumeur a dû être enlevée en plus d'un morceau</li> </ul>
Stade IV (maladie métastatique)	Présence de métastases hémotogènes (poumon, foie, os, cerveau) ou dans des ganglions au-delà de l'abdomen et du bassin
Stade V (maladie bilatérale)	Tumeur bilatérale

du protocole. Ensuite, les oncologues non pédiatriques sont très rarement confrontés à cette maladie, et il n'existe pas de protocole thérapeutique pour les adultes. Cela peut entraîner un délai dans la mise en place d'un schéma thérapeutique approprié ou encore un moins bon respect des protocoles existants<sup>4,5,15</sup>. De plus, une étude génomique semble indiquer que les tumeurs de Wilms chez l'adulte représentent une entité biologique distincte de celles observées en pédiatrie<sup>16</sup>. Par contre, ces différences au niveau biologique des tumeurs pédiatriques et adultes ne semblent pas expliquer le moins bon pronostic observé chez les adultes<sup>17</sup>.

Environ 15 à 20 % des patients ayant une tumeur à histologie favorable auront une récurrence après un traitement de première ligne. Ce taux passe à 50 % pour les patients ayant une tumeur à histologie défavorable<sup>12</sup>. Les récurrences affectent généralement le poumon (60 % des cas) ou l'abdomen (30 % des cas). Plus rarement elles affectent les os ou le cerveau<sup>12</sup>. La plupart des récurrences surviennent tôt, dans les deux ans suivant le diagnostic<sup>12</sup>. Le taux de survie globale après une rechute est d'environ 60 % lorsque l'histologie est favorable, mais il est beaucoup plus faible lorsque la tumeur est d'histologie défavorable<sup>12</sup>. Il existe peu de données concernant les récurrences chez l'adulte. Une série de cas effectuée dans un centre italien décrit neuf récurrences sur un total de 17 patients adultes; au moment de la publication, six des neuf patients présentant une récurrence étaient décédés, les trois autres étaient en rémission complète<sup>5</sup>. Une autre série de cas rapporte trois cas de récurrence survenant entre six et 30 mois après que les patients aient obtenu une réponse complète au traitement<sup>18</sup>.

## Traitement

Nous allons ici aborder le traitement de la tumeur de Wilms d'histologie favorable. Nous commencerons d'abord brièvement par la chirurgie et la radiothérapie. Nous

aborderons ensuite la chimiothérapie, en mentionnant le traitement initial ainsi que les traitements des récurrences, notamment la chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches.

### Chirurgie

Il existe deux écoles de pensée concernant la chirurgie. La première est celle du *National Wilms Tumor Study Group* (NWTSG) et du COG. Ces experts suggèrent l'ablation du rein cancéreux et des structures environnantes atteintes avant le début de la chimiothérapie<sup>7,9,19</sup>. Selon eux, cette méthode a le principal avantage de pouvoir déterminer avec certitude le stade et l'histologie du cancer avant le début des traitements<sup>7</sup>. La deuxième école de pensée est celle de la SIOP. Cette société préconise une chimiothérapie néo-adjuvante dans le but de diminuer la taille et le stade de la tumeur et en faciliter ainsi la résection<sup>7,19</sup>. Une telle approche permettrait également d'évaluer la réponse du cancer à la chimiothérapie. Les critiques de cette méthode considèrent que la chimiothérapie néo-adjuvante peut modifier l'histologie et le stade de la tumeur, entraînant ainsi un risque que le patient soit sous-traité par la suite<sup>7</sup>.

En ce qui concerne la chirurgie lors des récurrences, les données probantes sont moins nombreuses et la conduite à suivre moins claire<sup>20</sup>. L'étude de Fuchs et coll. a démontré qu'une résection complète des récurrences hépatiques peut améliorer la survie<sup>21</sup>. Lorsque les récurrences sont pulmonaires, Green et coll. suggèrent le recours à la radiothérapie et à la chimiothérapie, puisque la résection complète des métastases pulmonaires ne semble pas améliorer la survie<sup>22</sup>.

### Radiothérapie

En pédiatrie, la radiothérapie de la tumeur ou de l'abdomen dans son ensemble est recommandée pour les patients

présentant une tumeur de stade III ou IV<sup>23</sup>. Pour les tumeurs de stade IV, la radiothérapie est recommandée pour traiter les métastases, notamment pulmonaires<sup>23</sup>. La radiothérapie commence généralement dans les 10 à 14 jours après la chirurgie, et la dose varie en fonction du site irradié. Le protocole de recherche AREN0533 du COG, actuellement en cours, tente de déterminer s'il est adéquat d'évaluer la réponse des patients après six semaines de chimiothérapie avant de débiter la radiothérapie pulmonaire, lorsque les patients ont des métastases uniquement pulmonaires<sup>12,13,24,25</sup>. En cas de récurrence, une radiothérapie du site de récurrence est recommandée, sauf pour les récurrences hépatiques, pour lesquelles la résection est généralement le premier traitement<sup>20</sup>.

### *Chimiothérapie*

À l'heure actuelle, la norme de pratique en Amérique repose sur les résultats des études du NWTSG, qui incluent principalement des patients pédiatriques<sup>19</sup>. Le traitement varie selon l'histologie et le stade de la tumeur (tableau II). Des protocoles de recherche du COG actuellement en cours évaluent une approche différente selon les nouveaux facteurs de risque mis en évidence dans la cinquième étude du NWTSG (NWTSG-5)<sup>12-14,24-26</sup>. Tous les schémas thérapeutiques sont présentés en détail dans le tableau II.

### *Traitement initial*

Pour les patients atteints d'une tumeur de Wilms d'histologie favorable de stade I ou II, le schéma thérapeutique de vincristine et de dactinomycine (EE-4A), sans radiothérapie concomitante, est le traitement de référence selon les études du NWTSG<sup>13,19</sup>. Les études actuelles du COG tentent de déterminer si l'utilisation du protocole DD-4A comme traitement adjuvant pourrait s'avérer avantageux pour les patients ayant une maladie de stade I ou II et des mutations génétiques défavorables<sup>26</sup>. Pour les tumeurs de Wilms d'histologie favorable de stade III ou IV, le schéma thérapeutique DD-4A est le traitement de référence utilisé avec une radiothérapie concomitante de l'abdomen (et des métastases s'il y a lieu)<sup>13,19,27</sup>. À l'heure actuelle, les études du COG tentent d'évaluer s'il est préférable d'utiliser un nouveau protocole, le régime M, pour les patients ayant une tumeur de stade III ou IV ainsi que des mutations génétiques défavorables<sup>25</sup>.

### *Traitements des récurrences*

Il existe quatre schémas thérapeutiques différents étudiés pour le traitement des récurrences de tumeurs de Wilms, à savoir le régime M, le ICE, le stratum C et l'autogreffe de cellules souches. Le régime M, d'une durée de 31 semaines, consiste en une intensification du régime DD-4A par ajout de cyclophosphamide et d'étoposide pour les patients présentant une tumeur d'histologie favorable de stade III ou IV et ayant fait preuve d'une réponse incomplète après six semaines de DD-4A<sup>12,13,24,25</sup>. Aucune donnée d'efficacité n'existe actuellement pour ce protocole. En effet, il est utilisé pour la première fois dans l'étude AREN0533 du COG, dont les résultats ne sont pas encore publiés<sup>25</sup>.

Le protocole ICE repose sur les résultats de l'étude d'Abu-Ghosh et coll. en 2002. Il consiste en l'administration d'un total de quatre cycles de 21 jours d'ifosfamide sur cinq jours, de carboplatine sur deux jours et d'étoposide sur cinq jours<sup>28</sup>.

L'étude portait sur 11 patients âgés de 13 mois à 16 ans et les stades de la maladie étaient les suivants : stade I, deux patients; stade II, un patient; stade III, quatre patients; stade IV, trois patients; stade V, un patient. Des 11 patients, trois ont obtenu une rémission complète et six une rémission partielle. Après un suivi médian de 4,28 ans, sept patients étaient toujours en vie. À trois ans, la survie sans progression et la survie globale étaient d'environ 63,6 %<sup>28</sup>.

L'étude NWTSG-5 a évalué le protocole cyclophosphamide, étoposide, carboplatine (stratum C) pour les enfants qui présentaient une récurrence ou une progression de la maladie<sup>29</sup>. L'analyse de l'étude portait sur 60 patients de moins de 16 ans ayant reçu ce schéma thérapeutique, dont 56 ayant une tumeur d'histologie favorable, et ayant une maladie de stade II (un patient), de stade III (39 patients) ou de stade IV (20 patients). À quatre ans, la survie sans progression était de 42,3 % et la survie globale était de 48,0 %<sup>29</sup>.

### *Chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches*

Les traitements d'induction par chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches comprennent les protocoles ICE et MEC (melphalan, étoposide carboplatine). Ces protocoles visent la rémission du patient, et l'autogreffe est nécessaire pour éviter le décès du patient à la suite des très hautes doses de chimiothérapie myélotoxique. Le protocole ICE avec autogreffe repose sur les résultats de l'étude de Spreafico et coll., qui incluait 20 enfants dont 15 ayant reçu le ICE à haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches<sup>30</sup>. Après un suivi médian de 25 mois, 13 patients étaient en vie, dont 12 en rémission<sup>30</sup>. À trois ans, la probabilité de survie sans progression était d'environ 56 % et la probabilité de survie globale était d'environ 55 %<sup>30</sup>. Le protocole MEC repose quant à lui sur deux études. Pein et coll. ont rapporté une survie sans progression de 50 % et une survie globale de 60 % à trois ans<sup>31</sup>. Kremens et coll. ont obtenu des résultats similaires, avec une survie sans progression de 48,2 % et une survie globale de 60,9 % après un suivi médian de 58 mois<sup>32</sup>. Enfin, il existe un cas rapporté d'un patient de 22 ans atteint d'une tumeur de Wilms ayant récidivé après un traitement selon les protocoles ICE et MEC. Ce patient a reçu un nouveau schéma thérapeutique constitué de topotécan à haute dose, de melphalan et de cyclophosphamide, ce qui montre la faisabilité d'un tel schéma<sup>33</sup>.

## **Discussion**

La patiente du cas a reçu un diagnostic de tumeur de Wilms de stade IV et d'histologie favorable. Une néphrectomie totale droite a été pratiquée, conformément aux recommandations du NWTSG et du COG<sup>7,9,19</sup>. La chimiothérapie adjuvante suivait le protocole DD-4A du COG. Durant la radiothérapie panabdominale et panhépatique, les doses de chimiothérapie ont été réduites de 50 % conformément au protocole DD-4A<sup>13,34</sup>. Selon les données probantes, la patiente aurait également dû recevoir une radiothérapie du poumon en raison des métastases pulmonaires<sup>22</sup>. Or, celle-ci a démarré à la suite de l'évolution des lésions pulmonaires, après 13 semaines sous DD-4A. Ensuite, le régime M est tenté en deuxième ligne. Cependant, ce choix peut être questionnable, puisque les résultats de l'étude AREN0533 ne sont pas encore

**Tableau II.** Description des différents protocoles de chimiothérapie<sup>12,13,19,24-27,31,32,34</sup>

Protocole	Médicaments	Durée
EE-4A	Vincristine 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 1 à 10 Vincristine 2 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 12, 15 et 18 Dactinomycine 1,35 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV (maximum 2,3 mg), J1 aux semaines 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18	19 semaines (pas de cycles)
DD-4A	Vincristine 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 1 à 10 Vincristine 2 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 12, 15, 18, 21 et 24 Dactinomycine 1,35 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV (maximum 2,3 mg), J1 aux semaines 0, 6, 12, 18 et 24 Doxorubicine 45 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1 aux semaines 3 et 9 Doxorubicine 30 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1 aux semaines 15 et 21	25 semaines (pas de cycles)
Régime M (à l'étude)	Après les semaines 1 à 6 du DD-4A : Vincristine 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 8, 9, 11 et 12 Vincristine 2 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV (maximum 2 mg), J1 aux semaines 13, 16, 22, 28 et 31 Dactinomycine 0,02 mg/kg/dose en IV (maximum 2,3 mg), J1 aux semaines 13, 16, 22, 28 et 31 Doxorubicine 30 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1 aux semaines 13, 16, 22, 28 et 31 Cyclophosphamide 440 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1-5 aux semaines 7, 10, 19 et 25 Étoposide 100 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1-5 aux semaines 7, 10, 19 et 25	31 semaines (pas de cycles)
ICE	Ifosfamide 1 800 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1-5 Carboplatine 400 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1-2 Étoposide 100 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1-5	4 cycles de 21 jours
Stratum C	Cycles 1 et 2 : Cyclophosphamide 14,7 mg/kg/dose en IV, J1-5 Étoposide 3,3 mg/kg/dose en IV, J1-5 Cycles 3 et 4 : Carboplatine 16,7 mg/kg/dose en IV, J1-2 Étoposide 3,3 mg/kg/dose en IV, J1-3	4 cycles de 21 jours
MEC	Melphalan 180 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1 Étoposide 200 mg/m <sup>2</sup> /dose en IV, J1-5 Carboplatine ASC 4/J en IV, J1-5	Pas de cycle Infusion du greffon 48 h après le melphalan

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; h : heure; IV : intraveineuse; J : jour; kg : kilogramme; m<sup>2</sup> : mètre carré; mg : milligramme

connus<sup>25</sup>. En ce qui concerne les autres options de traitement des récurrences, les protocoles ICE ou Stratum C, de même qu'un traitement d'induction suivi d'une autogreffe de cellules souches auraient pu être utilisés. Lors de l'échec au régime M, le choix s'est d'ailleurs arrêté sur le protocole ICE comme traitement de troisième ligne, ce qui représente un choix acceptable étant donné qu'il y a plus de données probantes avec le ICE qu'avec le Stratum C ou l'autogreffe. La survie globale rapportée à trois ans était de 63,6 % dans l'étude d'Abu-Ghosh et coll<sup>28</sup>. Les résultats obtenus avec le Stratum C semblent moins convaincants, présentant une survie globale de 48,0 % à quatre ans<sup>29</sup>. Toutefois, ces résultats sont difficilement comparables étant donné que chaque étude portait sur peu de patients, que les populations de patients n'étaient probablement pas comparables d'une étude à l'autre et que ces études n'incluaient pas de groupe comparateur<sup>28,29</sup>. La survie globale à trois ans associée aux chimiothérapies d'induction avec autogreffe était d'environ 55 à 60 %<sup>30-32</sup>. De nouveau, les études étaient de petite taille, sans groupe comparateur, et les protocoles variaient légèrement d'une étude à l'autre; une variabilité des caractéristiques des sujets est donc possible<sup>30-32</sup>. En résumé, les traitements des récurrences de néphroblastome, bien que difficilement comparables, semblent entraîner des résultats similaires. Les différents choix sont donc justifiables et doivent être considérés en fonction des caractéristiques du patient. Le protocole ICE est toutefois le mieux étudié dans ce contexte.

Dans le cas de notre patiente, sa réponse au protocole ICE a été surprenante. Après quatre cycles, il y a eu une importante amélioration au niveau des adénopathies supra-claviculaires gauches et une régression pratiquement complète des lésions métastatiques pulmonaires et des adénomégalies médiastinales. La patiente est maintenant candidate à l'autogreffe dans le but de consolider la réponse obtenue.

## Conclusion

En conclusion, la rareté des cas de néphroblastome chez l'adulte et l'absence de lignes directrices claires font de ces cas des défis de taille pour les cliniciens. Les protocoles pédiatriques actuels semblent appropriés au traitement de l'adulte<sup>10,11</sup>. Certes, les choix thérapeutiques en cas de maladie réfractaire ou récidivante demeurent limités, et très peu d'études sur le sujet ont été publiées. Pour l'instant, il est donc préférable de donner priorité aux traitements des récurrences pour lesquels des résultats ont été rapportés. La patiente a répondu de manière impressionnante au protocole ICE, alors que la maladie était en progression avec le DD-4A et le régime M. Dernièrement, les études du COG permettaient l'inclusion de patients âgés jusqu'à 29 ans<sup>25,26</sup>. La participation d'adultes atteints de cancers typiquement pédiatriques à de nouvelles études cliniques doit continuer à être encouragée.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciement

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *Communication Scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables, ainsi qu'Olivier Besner-Morin, pharmacien à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont pour avoir relu le manuscrit et donné des commentaires. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. BC Cancer Agency. Kidney. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/health-info/types-of-cancer/urinary/kidney> (site visité le 18 avril 2015).
2. Bernstein L, Linet M, Smith MA, Olshan AF. Chapter VI Renal tumors. Dans: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL et coll. rédacteurs. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub.No.99-4649; 1999. p. 79-90.
3. Ali AN, Diaz R, Shu HK, Paulino AC, Esiashvili N. A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program comparison of adult and pediatric Wilms' tumor. *Cancer* 2012;118:2541-51.
4. Mitry E, Ciccolallo L, Coleman MP, Gatta G, Pritchard-Jones K. Incidence of and survival from Wilms' tumour in adults in Europe: data from the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2006;42:2363-8.
5. Terenziani M, Spreafico F, Collini P, Piva L, Perrotti D, Podda M et coll. Adult Wilms' tumor: a monoinstitutional experience and a review of the literature. *Cancer* 2004;101:289-93.
6. D'Angio GJ. The National Wilms Tumor Study: a 40-year perspective. *Lifetime Data Anal* 2007;13:463-70.
7. Gleason JM, Lorenzo AJ, Bowlin PR, Koyle MA. Innovations in the management of Wilms' tumor. *Ther Adv Urol* 2014;6:165-76.
8. Société Canadienne du Cancer. Stadiation de la tumeur de Wilms. [en ligne] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/wilms-tumour/staging/?region=qc> (site visité le 19 avril 2015).
9. American Cancer Society. Wilms tumor. [en ligne] <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003149.pdf.pdf> (site visité le 18 avril 2015).
10. Kalapurakal JA, Nan B, Norkool P, Coppes M, Perlman E, Beckwith B et coll. Treatment outcomes in adults with favorable histology type Wilms tumor—an update from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2004;60:1379-84.
11. Reinhard H, Aliani S, Ruebe C, Stockle M, Leuschner I, Graf N. Wilms' tumor in adults: results of the Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01/Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) Study. *J Clin Oncol* 2004;22:4500-6.
12. Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr* 2012;59:247-67.
13. Gratias EJ, Dome JS. Current and emerging chemotherapy treatment strategies for Wilms' tumor in North America. *Paediatr Drugs* 2008;10:115-24.
14. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML et coll. 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* 2005;23:7312-21.
15. Seegers H, van den Heuvel-Eibrink MM, Pritchard-Jones K, Coppes MJ, Aitchison M, Bergeron C et coll. Management of adults with Wilms' tumor: recommendations based on international consensus. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1105-13.
16. Karlsson J, Holmquist Mengelbier L, Elving P, Gisselsson Nord D. High-resolution genomic profiling of an adult Wilms' tumor: evidence for a pathogenesis distinct from corresponding pediatric tumors. *Virchows Arch* 2011;459:547-53.
17. Higham C, Gosiengiao YC, Walterhouse DO, Morgan E, Reichel J, Perlman EJ et coll. Wilms tumor outcome and biology in adolescent and young adult patients at Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl. 1):15.
18. Zdrojowy R, Sawicz-Birkowska K, Apoznanski W, Patkowski D, Szydelko T, Pietras K et coll. Adult Wilms' tumour. *Int Urol Nephrol* 2011;43:691-6.
19. BMJ Best Practice. Wilms' tumour treatment approach. [en ligne] <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/934/treatment/step-by-step.html> (site visité le 18 avril 2015; abonnement requis).
20. Sarin YK, Bhatnagar SN. Wilms' tumor—roadmaps of management. *Indian J Pediatr* 2012;79:776-86.
21. Fuchs J, Szavay P, Luithe T, Furtwangler R, Graf N. Surgical implications for liver metastases in nephroblastoma—data from the SIOP/GPOH study. *Surg Oncol* 2008;17:33-40.
22. Green DM, Breslow NE, Li Y, Grundy PE, Shochat SJ, Takashima J et coll. The role of surgical excision in the management of relapsed Wilms' tumor patients with pulmonary metastases: a report from the National Wilms Tumor Study. *J Pediatr Surg* 1991;26:728-33.
23. Kalapurakal JA, Green DM, Haase G, Anderson JR, Dome JS, Grundy PE. Outcomes of children with favorable histology wilms tumor and peritoneal implants treated in National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2010;77:554-8.
24. National Cancer Institute. Combination chemotherapy with or without radiation therapy in treating young patients with newly diagnosed stage III or stage IV Wilms' tumor. [en ligne] (site visité le 18 avril 2015, site retiré depuis car l'étude ne recrute plus).
25. Children's Oncology Group. AREN0533: Combination chemotherapy with or without radiation therapy in treating young patients with newly diagnosed stage III or stage IV Wilms' tumor (NCT00379340). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00379340> (site visité le 19 avril 2015).
26. Children's Oncology Group. AREN0532: Vincristine, dactinomycin, and doxorubicin with or without radiation therapy or observation only in treating younger patients who are undergoing surgery for newly diagnosed stage I, stage II, or stage III Wilms' tumor (NCT00352534). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00352534> (site visité le 19 avril 2015).
27. Société Canadienne du Cancer. Chimiothérapie de la tumeur de Wilms. [en ligne] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/wilms-tumour/treatment/chemo-therapy/?region=qc> (site visité le 19 avril 2015).
28. Abu-Ghosh AM. Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor: a Children's Cancer Group report. *Ann Oncol* 2002;13:460-9.
29. Malogolowkin K, Cotton CA, Green DM, Breslow NE, Perlman E, Miser J et coll. Treatment of Wilms' tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:236-41.
30. Spreafico F, Bisogno G, Collini P, Jenkner A, Gandola L, D'Angelo P et coll. Treatment of high-risk relapsed Wilms tumor with dose-intensive chemotherapy, marrow-ablative chemotherapy, and autologous hematopoietic stem cell support: experience by the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:23-8.
31. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP et coll. 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* 1998;16:3295-301.
32. Kremens B, Gruhn B, Klingebiel T, Hasan C, Laws HJ, Koscielniak E et coll. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. *Bone Marrow Transpl* 2002;30:893-8.
33. Kosmas C, Daladinos T, Athanasopoulos A, Theotokos E, Tsakonias G, Karabelis A et coll. Double high-dose chemotherapy and stem cell transplantation in adult Wilms' tumor. *Future Oncol* 2010;6:1803-9.
34. National Wilms Tumor Study Group. NWTS-5 Roadmaps. [en ligne] [http://www.nwtsg.org/institution/forms/nwts5/NWTS5\\_Roadmaps.pdf](http://www.nwtsg.org/institution/forms/nwts5/NWTS5_Roadmaps.pdf) (site visité le 18 avril 2015).

## **Abstract**

**Objective:** To describe a clinical case of refractory metastatic adult Wilms' tumour and to discuss treatment options.

**Case summary:** A 28-year-old patient has nephroblastoma with good oligometastatic histology. She was diagnosed at the age of 27 and had a right total nephrectomy. She was then treated with two Children's Oncology Group protocols, one of which was investigational, and also received numerous radiotherapy treatments. She has a refractory tumour and is beginning third-line treatment with chemotherapy.

**Discussion:** Most of the studies identified in the literature involved a pediatric population. There are few studies involving cases of recurrence. Furthermore, the results of these studies are not readily comparable. According to pediatric data, four-year survival rate after the treatment of a refractory tumour ranges from 48 to 64%. Induction chemotherapy in conjunction with an autologous stem cell transplant can be used, for which an overall four-year survival rate of 48 to 60% has been reported.

**Conclusion:** The treatment options for this patient with a refractory Wilms' tumour are limited and have been poorly studied. Third-line chemotherapy was chosen, to which the patient responded well. The response will be strengthened with an autologous stem cell transplant. Studies including adult patients, among others, should be encouraged.

**Keywords:** Adult, disease management, drug therapy, nephroblastoma, recurrent disease, stage IV, Wilms