

SOCIETE INTERNATIONALE D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE (SIOP)  
SOCIETE FRANCAISE D'ONCOLOGIE PEDIATRIE (SFOP)

# NEPHROBLASTOME

## ESSAI SIOP 2001 Essai de Phase III

Version abrégée à l'usage des centres participants de la SFOP.  
Se reporter systématiquement au document détaillé en langue anglaise.

Version Définitive  
03/04/2002

**Promoteur** : Centre Léon Bérard  
**CCPPRB** : Centre Léon Bérard, avis favorable obtenu le 24/01/2002  
**Investigateur principal pour la France** : Docteur Christophe BERGERON  
**Gestion des données françaises** : UBET (Centre Léon Bérard)  
**Statisticien** : Docteur Frédéric GOMEZ  
**Technicienne de Recherche Clinique** : Séverine GUILLEMAUT  
**Gestion internationale** : Amsterdam  
**Date d'initiation** : 2002  
**Date de fin prévue** : 2009

## LISTE DES CENTRES ET DES INVESTIGATEURS PARTICIPANT A L'ESSAI SIOP 2001

CENTRE	INVESTIGATEUR
<b>CHU ROUEN</b> Hôpital Charles NICOLLE 76031 ROUEN CEDEX	Docteur Jean Pierre VANNIER Docteur Pascale SCHNEIDER Docteur Aude MARIE-CARDINE
<b>CENTRE LEON BERARD</b> 69373 LYON CEDEX 08	Docteur Christophe BERGERON Docteur Didier FRAPPAZ Docteur Perrine MAREC-BERARD Docteur Thierry PHILIP Docteur Matthias SCHELL
<b>CENTRE ROBERT DEBRE</b> CHU ANGERS 49033 ANGERS CEDEX	Docteur Xavier RIALLAND Docteur Petronela RACHIERU
<b>CHU AMIENS NORD</b> 80054 AMIENS	Docteur Brigitte PAUTARD
<b>CHU BESANÇON</b> 25030 BESANCON	Docteur Emmanuel PLOUVIER Docteur Véronique LAITHIER
<b>CHU CAEN</b> 14033 CAEN Cedex	Docteur Patrick BOUTARD Docteur Odile MINCKES
<b>CHRU DIJON</b> Hôpital d'Enfants 21034 DIJON CEDEX	Docteur Gérard COUILLAULT Docteur Frédéric HUET
<b>CHRU DUPUYTREN</b> 87042 LIMOGES CEDEX	Docteur Lionel DE LUMLEY Docteur Christophe FIGUET
<b>CHU GRENOBLE</b> Hôpital A.MICHALLON 38045 GRENOBLE CEDEX	Docteur Dominique PLANTAZ Docteur Corinne ARMARI-ALLA
<b>CHU DE HAUTEPIERRE</b> 67098 STRASBOURG Cedex	Docteur Patrick LUTZ Docteur Annie BABIN-BOILLETOT
<b>CHU NANCY</b> Hôpital d'Enfants 54511 VANDOEUVRE	Docteur Danièle SOMMELET Docteur Pascal CHASTAGNER Docteur Ludovic MANSUY
<b>CHU SAINT ETIENNE – HOPITAL NORD</b> 42055 SAINT ETIENNE Cedex 02	Docteur Claire BERGER Docteur Barbara LE GALLO
<b>CHRU BREST</b> 29609 BREST	Docteur Philippe LEMOINE
<b>CHRU NANTES</b> 44035 NANTES CEDEX 01	Docteur Françoise MECHINAUD Docteur Caroline THOMAS
<b>CHRU POITIERS</b> 86000 POITIERS	Docteur Frédéric MILLOT
<b>HOPITAL CLOCHEVILLE</b> 37000 TOURS	Docteur Jean Pierre LAMAGNERE Docteur Odile LEJARS Docteur Guillaume CARTRON
<b>HOPITAL AMERICAIN</b> 51092 REIMS CEDEX	Docteur Martine MUNZER Docteur Catherine BEHAR
<b>CHU TOULOUSE</b> HOPITAL DES ENFANTS 31026 TOULOUSE CEDEX	Docteur Alain ROBERT Docteur Hervé RUBIE Docteur Anne Isabelle BERTOZZI
<b>HOPITAL POUR ENFANT DE LA TIMONE</b> 13385 MARSEILLE CEDEX 05	Docteur Jean Louis BERNARD Docteur Carole COZE Docteur Jean Claude GENTET
<b>HOPITAL DES ENFANTS - PELLEGRIN</b> CHU 33076 BORDEAUX Cedex	Docteur Yves PEREL Docteur Anne NOTZ-CARRERE

<b>HOPITAL Jeanne de FLANDRE</b> 59037 LILLE CEDEX	Docteur Brigitte NELKEN Docteur Françoise MAZINGUE Docteur Anne LAMBILLOTTE Docteur Michel BONNEVALLE Docteur Françoise BOMAN
<b>HOPITAL LENVAL POUR ENFANTS</b> 06200 NICE	Docteur Christine SOLER
<b>HOPITAL SUD RENNES</b> 35056 RENNES CEDEX	Docteur Edouard LE GALL Docteur Christine EDAN Docteur Virginie GANDEMER
<b>HOPITAL D'ENFANTS ARMAND TROUSSEAU</b> 75571 PARIS CEDEX 12	Docteur Guy LEVERGER Docteur Judith LANDMAN-PARKER Docteur Jean DONADIEU Docteur Anne AUVRIGNON Docteur Marie-Dominique TABONE Docteur Béatrice PELLEGRINO Docteur Edith GATBOIS
<b>HOPITAL ARNAUD DE VILLENEUVE</b> 34295 MONTPELLIER CEDEX	Docteur Geneviève MARGUERITTE Docteur Frédéric BERNARD Docteur Isabelle AERTS
<b>HOTEL DIEU</b> 63058 CLERMONT-FERRAND Cedex 1	Docteur François DEMEOCQ
<b>INSTITUT CURIE</b> 75231 PARIS CEDEX 05	Docteur Jean Michel ZUCKER Docteur Jean MICHON Docteur Hélène PACQUEMENT Docteur François DOZ Docteur Daniel ORBACH Docteur Erica QUINTANA-MARGULIS
<b>INSTITUT GUSTAVE ROUSSY</b> 94805 VILLEJUIF CEDEX	Docteur François PEIN Docteur Olivier HARTMANN Docteur Chantal KALIFA Docteur Catherine PATTE Docteur Odile OBERLIN Docteur Laurence BRUGIERES Docteur Jacques GRILL Docteur Dominique VALTEAU-COUANET

## SYNOPSIS DE L'ESSAI SIOP 2001

<b>Titre</b>	Essai SIOP 2001
<b>Investigateur coordonateur</b>	Docteur Christophe BERGERON
<b>Méthodologie</b>	Essai de phase III, ouvert, multicentrique, randomisé, avec bénéfice individuel direct.
<b>Nombre de patients</b>	320 (pour l'ensemble des pays)
<b>Objectifs de l'essai</b>	<p><b>Objectif</b></p> <p>Explorer la possibilité de réduire les traitements adjuvants (sans doxorubicine) de certaines tumeurs de Wilms (stade II et III de risque intermédiaire sur le plan histologique) dans le but de minimiser les toxicités aiguës et tardives sans modifier la survie sans événement.</p>
<b>Critères d'inclusion et d'exclusion</b>	<p><b>Critères d'inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 mois &lt; âge &lt; 18 ans au moment du diagnostic,</li> <li>- Néphroblastome unilatéral,</li> <li>- Stade II ou III de risque intermédiaire sur le plan histologique,</li> <li>- Aucun traitement préalable avant la chimiothérapie pré-opératoire,</li> <li>- Sans métastase,</li> <li>- Consentement signé des parents.</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfants d'âge &lt; 6 mois et adultes d'âge &gt; 18 ans,</li> <li>- Tumeurs bilatérales avec ou sans métastases,</li> <li>- Tumeurs rénales autres que tumeur de Wilms diagnostiquées au moment de l'enregistrement,</li> <li>- Autres stades et histologies,</li> <li>- Patients incapables de suivre le protocole pour des raisons de pathologie associée ou de coût social ou de problème géographique ou quand le suivi est impossible,</li> <li>- Patients ayant déjà reçu de la radiothérapie ou de la chimiothérapie avant le début du protocole,</li> <li>- Patients référés pour une récurrence,</li> <li>- Urgences chirurgicales,</li> <li>- Doutes diagnostics.</li> </ul>
<b>Traitement à l'essai</b>	Doxorubicine
<b>Calendrier</b>	<p>Date d'initiation : 2002</p> <p>Date de fin prévue : 2009</p>

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES CENTRES ET DES INVESTIGATEURS PARTICIPANT A L'ESSAI SIOP 2001.....</b>	<b>2</b>
<b>SYNOPSIS DE L'ESSAI SIOP 2001.....</b>	<b>4</b>
<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>5</b>
<b>1. RATIONNEL.....</b>	<b>7</b>
1.1. Expérience de la société internationale d'Oncologie Pédiatrique.....	7
1.2. L'expérience du NWTs.....	7
1.3. L'expérience du United Kingdom Wilms Tumor Studies .....	8
1.4. Les conclusions pour SIOP 2001 .....	8
1.5. Le traitement pré-opératoire .....	9
1.6. Le stade local post-opératoire .....	9
1.7. Classification histologique post-opératoire.....	10
1.8. Le traitement post-opératoire .....	10
1.9. Administration de l'Actinomycine D.....	10
1.10. Le traitement par les antracyclines .....	10
<b>2. OBJECTIFS DE L'ESSAI SIOP 2001 .....</b>	<b>11</b>
<b>3. ESSAI SIOP 2001.....</b>	<b>11</b>
<b>4. BILAN INITIAL .....</b>	<b>13</b>
4.1. Examen physique.....	13
4.2. Examens de laboratoire.....	13
4.3. Examens radiologiques .....	13
<b>5. TRAITEMENT PRE-OPERATOIRE .....</b>	<b>14</b>
5.1. Traitement post-opératoire pour les enfants rentrant dans le cadre de l'essai SIOP 2001.....	15
<b>6. LA CHIMIOThERAPIE .....</b>	<b>18</b>
6.1. Principes généraux.....	18
6.2. Médicaments : dosage et posologie .....	18
6.3. Administration des drogues .....	18
6.4. Modification des doses.....	19
6.5. Intolérance majeure durant la chimiothérapie pré-opératoire.....	21
6.6. Soins de support .....	21
<b>7. TECHNIQUE CHIRURGICALE.....</b>	<b>21</b>
<b>8. RADIOTHERAPIE .....</b>	<b>21</b>
<b>9. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>10. ETUDE BIOLOGIQUE (EN ATTENTE, NON OUVERTE).....</b>	<b>22</b>
<b>11. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES EN CAS DE NEPHRECTOMIE PREMIERE... </b>	<b>22</b>
<b>12. CONSIDERATIONS STATISTIQUES.....</b>	<b>22</b>

<b>13. EVENEMENTS INDESIRABLES .....</b>	<b>23</b>
13.1. Evénement indésirable grave .....	23
13.2. Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave.....	24
13.3. Déclaration des événements graves par le promoteur.....	25
<b>14. PROCEDURE D'INCLUSION .....</b>	<b>25</b>
14.1. Enregistrement dans le SIOP 2001 .....	25
14.2. Randomisation dans l'essai SIOP 2001 .....	25
<b>15. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>26</b>
<b>16. ANNEXES .....</b>	<b>26</b>

## **1. RATIONNEL**

Le néphroblastome représente 12% des cancers de l'enfant et le taux de guérison a nettement augmenté grâce aux travaux coopératifs européens (SIOP), américains (NWTS) et grâce à l'expérience du UKCCSG. L'ensemble des études de ces différents groupes coopérateurs a permis de cerner plus précisément cette pathologie cancéreuse de l'enfant.

### **1.1. Expérience de la société internationale d'Oncologie Pédiatrique**

L'étude SIOP 1 (septembre 1971 - octobre 1974, 398 patients inclus) a montré que la radiothérapie pré-opératoire permettait d'augmenter le nombre de stade I et de diminuer le taux de rupture per-opératoire.

L'étude SIOP 2 (1974 - 1976, 138 patients inclus) a confirmé les résultats du SIOP 1.

L'étude SIOP 5 (janvier 1977 - juillet 1979, 433 patients inclus) a montré que la chimiothérapie pré-opératoire était comparable à la radiothérapie en pré-opératoire. Les effets tardifs de la chimiothérapie étant moindres que les effets de la radiothérapie, celle-ci a été préférée pour les études suivantes.

L'étude SIOP 6 (juillet 1980 - octobre 1987, 1095 patients inclus) a répondu à 3 questions randomisées :

1. La durée du traitement post-opératoire pouvait être diminuée dans les stades I,
2. L'absence de radiothérapie en post-opératoire dans les stades II sans ganglion donnait les mêmes résultats que si l'on donnait de la radiothérapie,
3. Dans les stades avancés (stade II ganglion positif et stade III), l'adriamycine apportait un plus en terme de survie.

L'étude SIOP 9 (novembre 1987 - novembre 1991, 852 patients inclus) a montré qu'une durée de chimiothérapie pré-opératoire de 8 semaines n'augmentait pas le taux de stade I par rapport à une durée de 4 semaines. Par contre le volume tumoral après 8 semaines de chimiothérapie était moindre qu'après 4 semaines.

L'étude SIOP 93-01 (1993 - août 1999, 1104 patients inclus) posait la question de la durée du traitement post-opératoire pour les risques intermédiaires et les anaplasiques de stade I. L'équivalence dans les 2 bras semble acquise mais un recul de 2 ans est nécessaire après la dernière inclusion pour confirmer ces données préliminaires.

### **1.2. L'expérience du NWTS**

Les études NWTS ont toujours pratiqué la chirurgie première et ont posé des questions post-opératoires.

L'étude NWTS 1 (octobre 1969 - décembre 1973, 606 patients inclus) a montré que la radiothérapie a de l'intérêt pour des patients sélectionnés et que la combinaison vincristine-actinomycine D est meilleure qu'une drogue unique.

L'étude NWTS 2 (janvier 1975 - juillet 1978, 755 patients inclus) a montré que la chimiothérapie post-opératoire pour les stades I pouvait être raccourcie de 15 à 6 mois et que pour les stades avancés l'adriamycine était un médicament efficace.

L'étude NWTS 3 (mai 1979 - mai 1985, 2496 patients inclus) a montré que pour les stades I le traitement post-chirurgical pouvait être diminué de 6 mois à 10 semaines, que la radiothérapie si elle était nécessaire pouvait être diminuée à environ 10 Gy et que dans les stades non favorables l'addition d'endoxan<sup>®</sup> aux 3 drogues classiques adriamycine - vincristine - actinomycine D n'apportait pas de bénéfice.

Le NWTS 4 (août 1986 - septembre 1994, 905 patients inclus) a permis de montrer que 45γ d'actinomycine D, administrée en une seule fois, était équivalent à 75γ d'actinomycine D administrée en plusieurs jours.

### **1.3. L'expérience du United Kingdom Wilms Tumor Studies**

L'UKW 1 (1980 - 1986, 384 patients inclus), avec une néphrectomie immédiate, montre des taux de 89% de survie sans événement à 6 ans pour les stades I traités avec simplement vincristine sans radiothérapie ; une survie sans événement à 85% pour les stades II avec vincristine - actinomycine D - radiothérapie ; une survie à 82% sans événement pour les stades III avec l'association vincristine - actinomycine D - adriamycine (pendant 1 an) - radiothérapie et enfin une survie sans événement à 50% pour les stades IV (métastatiques) traités par l'association vincristine - actinomycine D - adriamycine - cyclophosphamide pour 1 an avec une irradiation pulmonaire si les métastases n'avaient pas disparu à la 12<sup>ème</sup> semaine.

L'UKW 2 (1986 - 1991) enregistrant 448 patients, toujours traités par néphrectomie première, montrait une survie sans événement de 87% pour les stades I qui n'avaient reçu que 10 semaines de vincristine au lieu de 26 dans le protocole précédent ; 82% de survie sans événement à 4 ans pour les stades II qui avaient reçu le même protocole de l'UKW1 sans radiothérapie ; 82% de survie sans événement pour les stades III confirmant le protocole précédant et 70% de survie sans événement pour les stades IV grâce à l'irradiation recommandée pour tous les patients. Les résultats un peu inférieurs des stades IV par rapport aux résultats du NWTS sont peut-être dus à la non-compliance pour la radiothérapie des stades IV qui n'avaient été fait que dans 37 cas sur 60.

### **1.4. Les conclusions pour SIOP 2001**

- Une chimiothérapie pré-opératoire (nous gardons le même esprit SIOP) qui nous a permis d'avoir 60% de stade I, c'est à dire le double de ce que nous avons lorsque nous faisons une néphrectomie première. Ceci permet de proposer bien entendu beaucoup moins de chimiothérapie en post-opératoire pour les 20% d'enfants qui ont vu leur néphroblastome devenir des stades I.
- Il est clair que selon l'étude randomisée du SIOP 93, l'expérience du NWTS et du UKWT, les stades I peuvent être traités à minima en post-opératoire.
- La radiothérapie a toujours sa place dans les stades III mais peut-être diminuée selon l'expérience du NWTS.
- L'actinomycine D, qui dans le protocole précédent était administrée sur 5 jours, pourra être administrée sur une journée en accord avec les résultats du NWTS 4.



Par ailleurs, l'ensemble de ces études a permis de montrer que les facteurs pronostiques étaient bien entendu le **stade** mais également **l'histologie**. Si l'anaplasie diffuse, est considérée comme l'histologie la plus défavorable, les **blastémateux prédominants restant vivaces** après chimiothérapie sont également de mauvais pronostic. A contrario, les anaplasiques focaux ne sont plus considérés comme des hauts risques mais comme des risques intermédiaires. Ceci a permis de revoir la classification histologique et de classer les tumeurs rénales en tumeur de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque (cf. annexe 2).

Si nous considérons le stade et le risque histologique, nous allons pouvoir classer les patients avec ces 2 critères et proposer une diminution thérapeutique pour les cas très favorables, une augmentation de la pression thérapeutique dans les cas défavorables et poser une question randomisée sur les risques intermédiaires : intérêt de la doxorubicine ? En effet si l'intérêt de celle-ci avait été étudié dans le NWTs 2 et dans le SIOP 9 et considérée comme une drogue efficace dans le néphroblastome, celle-ci n'est pas forcément utile dans les néphroblastomes de risque intermédiaire défini avec les nouveaux critères histologiques et il n'est donc peut-être pas nécessaire d'apporter une toxicité cardiologique supplémentaire chez les enfants.

### **1.5. Le traitement pré-opératoire**

Les études SIOP préalables ont montré l'efficacité de la chimiothérapie pré-opératoire :

- en réduisant le risque de rupture tumorale durant la chirurgie,
- en induisant une augmentation des stades I à un taux de 60% permettant moins de thérapeutique post-opératoire,
- en sélectionnant les bons répondeurs stades IV au traitement pré-opératoire et évitant ainsi une irradiation pulmonaire.

Dans le SIOP 2001, cette chimiothérapie pré-opératoire va permettre de reconnaître en plus les néphroblastomes dont l'histologie serait blastémateux prédominant restant vivace après chimiothérapie et de les traiter de façon plus importante.

De plus une étude prospective volumétrique de la tumeur au diagnostic et après chimiothérapie recherchera un facteur qui semble pronostic dans l'expérience allemande.

Pour toutes ces raisons, la chimiothérapie pré-opératoire sera conservée identique à celle du SIOP 93, 4 semaines pour les localisés, 6 semaines pour les métastatiques et variable pour les bilatéraux.

### **1.6. Le stade local post-opératoire**

Lorsque nous étudions les courbes de survie et de survie sans événement de la population des essais précédents, et en particulier du 93-01, les courbes des stades I et des stades II N- sont identiques. Par ailleurs les stades II N+ rejoignent le pronostic des stades III avec un traitement identique. Dans le but de comparer les résultats de la SIOP au NWTs, il est décidé que dans ce protocole SIOP 2001 la présence de ganglions + classera le néphroblastome en stade III et seront traités comme tel.

## 1.7. Classification histologique post-opératoire

L'étude du SIOP 93 a donc mis en évidence l'existence de tumeurs de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque.

La nouvelle classification permet d'isoler 3 groupes :

- Les tumeurs de bas risque qui correspondent au néphrome mésoblastique, au néphroblastome cystique partiellement différencié, au néphroblastome complètement nécrotique.
- Les tumeurs de risque intermédiaire qui correspondent au néphroblastome de type épithélial prédominant, de type stromal prédominant, de type mixte, de type régressif et les formes anaplasiques focales.
- Enfin les tumeurs de haut risque qui correspondent au néphroblastome de type blastémateux prédominant restant vivace après chimiothérapie, les néphroblastomes avec anaplasie diffuse et deux autres tumeurs rénales qui ne sont pas des néphroblastomes, les sarcomes à cellules claires du rein et les tumeurs rhabdoïdes.

## 1.8. Le traitement post-opératoire

Le traitement post-opératoire sera donc donné en fonction du stade local et du critère histologique. Seuls, bien entendu, les patients ayant reçu une chimiothérapie pré-opératoire seront stratifiés dans la nouvelle classification histologique

**Les patients avec un stade II et III de risque intermédiaire sur le plan histologique et sans métastase au diagnostic seront randomisés dans le traitement post-opératoire avec ou sans doxorubicine dans le cadre de l'essai SIOP 2001.**

## 1.9. Administration de l'Actinomycine D

Puisque le NWTS 4 a montré clairement qu'une seule dose d'actinomycine D de 45 µg/kg est aussi efficace que 75 µg/kg divisé en 5 doses, il est décidé que dans le SIOP 2001 l'actinomycine D sera administrée en 1 seule fois.

## 1.10. Le traitement par les antracyclines

Les antracyclines sont des drogues potentiellement cardiotoxiques qui dépendent de la drogue que l'on utilise. Dans le SIOP 9 et 93-01, l'épirubicine a été préférée à la doxorubicine à l'exception des centres allemands. La comparaison entre les enfants du SIOP 93 traités par doxorubicine ou par épirubicine n'a pas encore été effectuée.

En terme de toxicité, par contre, il existe dans l'expérience allemande (avec adriamycine) 2,5% de réduction de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche (4/157). Cette incidence est faible. Elle existe et elle explique pourquoi nous souhaitons dans ce protocole essayer de diminuer au maximum cette doxorubicine. Par ailleurs la doxorubicine est nettement moins chère que l'épirubicine et puisque cette dernière n'a jamais fait la preuve de sa supériorité, il semble licite d'utiliser la doxorubicine. Pour essayer de réduire la cardiotoxicité, il est également licite d'essayer d'administrer la doxorubicine sur 4 ou 6 heures au lieu d'une injection veineuse directe.

## **2. OBJECTIFS DE L'ESSAI SIOP 2001**

Explorer la possibilité de réduire les traitements adjuvants (sans doxorubicine) de certaines tumeurs de Wilms (stades II et III de risque intermédiaire sur le plan histologique) dans le but de minimiser les toxicités aiguës et tardives sans modifier la survie sans événement.

## **3. ESSAI SIOP 2001**

### **3.1. Les patients de l'ESSAI SIOP 2001 (randomisation Doxorubicine)**

Après la chimiothérapie standard pré-opératoire, les enfants avec un néphroblastome **localisé de stade II ou III de risque intermédiaire sur le plan histologique** rentreront dans l'essai SIOP 2001 et seront randomisés pour recevoir un traitement avec doxorubicine ou sans doxorubicine.

#### **Critères d'inclusion :**

- 6 mois < âge < 18 ans au moment du diagnostic,
- Néphroblastome unilatéral,
- Stade II ou III de risque intermédiaire sur le plan histologique,
- Aucun traitement préalable avant la chimiothérapie pré-opératoire,
- Sans métastase,
- Consentement signé des parents.

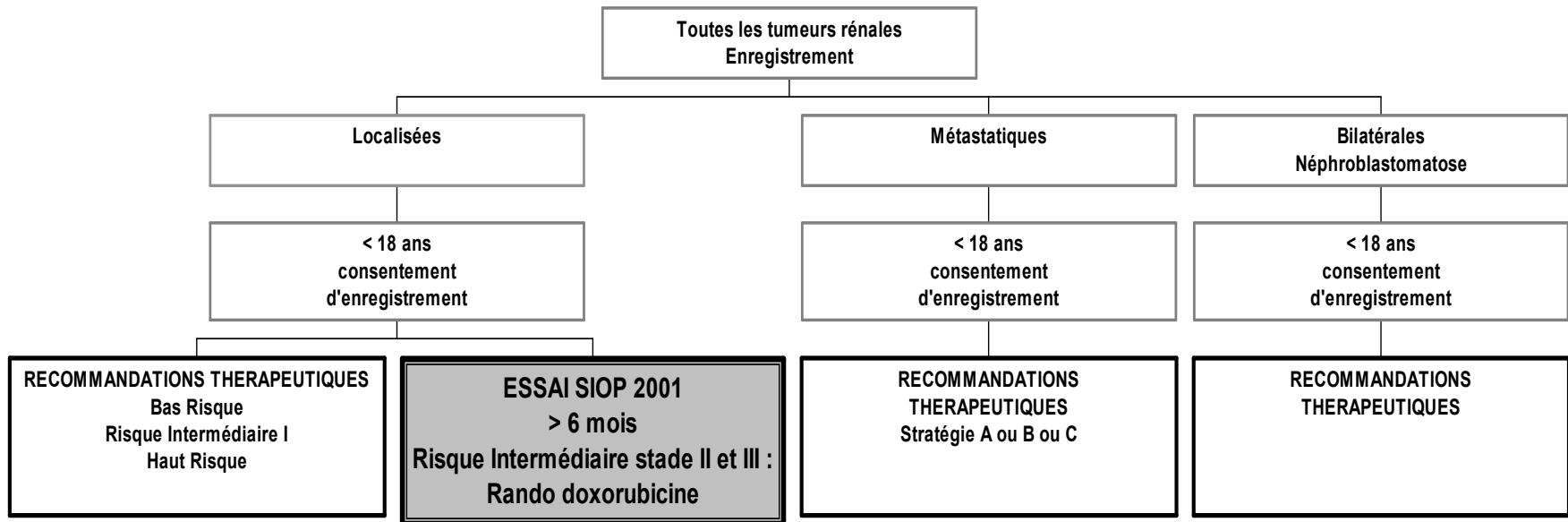
#### **Critères d'exclusion :**

- Enfants d'âge < 6 mois et les adultes d'âge > 18 ans,
- Tumeurs bilatérales avec ou sans métastases,
- Tumeurs rénales autres que tumeur de Wilms diagnostiquées au moment de l'enregistrement,
- Patients incapables de suivre le protocole pour des raisons de pathologie associée ou de coût social ou de problème géographique ou quand le suivi n'est pas possible,
- Patients ayant déjà reçu de la radiothérapie ou de la chimiothérapie avant le début du protocole,
- Patients référés pour une récurrence,
- Urgences chirurgicales,
- Doutes diagnostics.

#### **Dans ce cas de figure :**

- une information sera donnée aux parents et à l'enfant concernant l'essai SIOP 2001 (randomisation doxorubicine) (annexe N°7 et 8) en accord avec la loi 88 – 1138 du 20 décembre 1988 dite loi HURIET et avec la loi "Informatique et liberté" du 6 janvier 1978,
- un consentement éclairé sera donné aux parents et à l'enfant pour signature concernant l'essai SIOP 2001 (randomisation doxorubicine) (annexe N°9) en accord avec la loi 88 – 1138 du 20 décembre 1988 dite loi HURIET et avec la loi "Informatique et liberté" du 6 janvier 1978.

## Arbre décisionnel



## 4. BILAN INITIAL

Les investigations suivantes correspondent au minimum requis qui sera enregistré au niveau des cahiers de recueil de données.

### 4.1. Examen physique

- Poids et taille de l'enfant,
- Côté de la tumeur,
- Taille du foie (sur la ligne axillaire et sur la ligne mamelonnaire),
- Pression artérielle x3,
- Recherche d'adénopathie ou d'autre masse,
- Recherche systématiquement des anomalies congénitales (aniridie, hémihypertrophie, malformations uro-génitales et autres...).

### 4.2. Examens de laboratoire

- Hémoglobine, hématocrite, globules blancs et plaquettes,
- Ionogramme sanguin avec créatininémie et calcémie,
- Analyse d'urine, protéinurie, globules blancs, globules rouges. Dosage des catécholamines urinaires HVA, VMA et dopamine.

### 4.3. Examens radiologiques

- Une échographie de l'abdomen est obligatoire avec analyse de la tumeur, de l'aire ganglionnaire et de la veine cave inférieure. Il faut noter la taille du néphroblastome en 3 dimensions juste avant le traitement initial et juste avant la chirurgie. Il faut essayer de mesurer uniquement la tumeur et non l'ensemble du rein. Cette échographie recherchera des masses séparées. Si des signes de néphroblastomatose existent, ils doivent être signalés. Le volume sera noté en  $\text{cm}^3$  :

$$V = a \times b \times c \times 0,523 \text{ (cm}^3\text{)}$$

a = hauteur

b = largeur

c = épaisseur

- Un scanner de l'abdomen peut être pratiqué si l'échographie donne des informations insuffisantes ou en cas de doute sur une anomalie controlatérale du rein ou s'il existe quelque chose au niveau du foie. Ce scanner abdominal est obligatoire dans les suspicions de bilatéralités et/ou s'il existe une suspicion de néphroblastomatose associée à l'échographie.
- Une radiographie pulmonaire de face, de profil droit et gauche doit être fait en routine dans le but de détecter des métastases pulmonaires. Le scanner thoracique sera pratiqué (la définition d'un stade IV pulmonaire se fait sur le cliché pulmonaire face-profil).

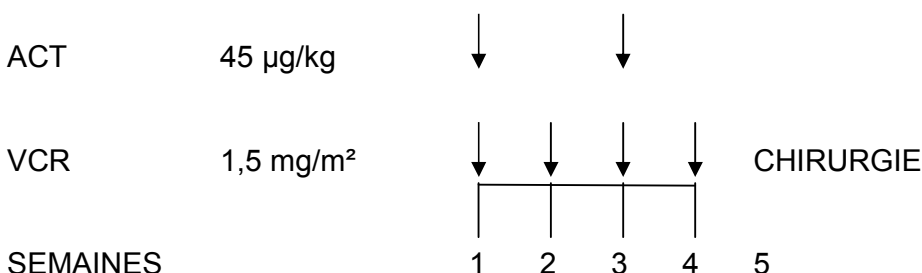
- Une biopsie à l'aiguille peut être pratiquée par une personne expérimentée essentiellement en cas de doute à l'imagerie. La biopsie doit se faire **par voie postérieure** pour ne pas changer le stade de la maladie. La taille de l'aiguille employée doit absolument être mentionnée au pathologiste (en France la recommandation est de ne pas dépasser 18 Gauges).
- Une échographie cardiaque permettra de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire et la fraction de raccourcissement du ventricule gauche chez tous les enfants qui recevront de la doxorubicine. Cette échographie cardiaque doit être pratiquée avant la première administration et de façon régulière lorsque l'on atteint les paliers de 100 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup> et 300 mg/m<sup>2</sup>. Si cette échographie cardiaque est tout à fait satisfaisante 1 an après la fin de la chimiothérapie, elle doit être renouvelée à 5, 10 et 15 ans. Si elle est pathologique, c'est le cardiologue qui donnera le rythme de surveillance.

## 5. TRAITEMENT PRE-OPERATOIRE

Il correspond aux recommandations SIOP pour les néphroblastomes localisés.

Deux drogues sont utilisées : la vincristine et l'actinomycine D. La durée de ce traitement pré-opératoire est de 4 semaines. Une semaine après la dernière cure de vincristine, la néphrectomie est pratiquée (cf. schéma 1).

### **Schéma 1 : Traitement pré-opératoire des néphroblastomes localisés**



ACT = actinomycine D = 45 µg/kg/iv injection bolus (max. = 2000 µg)

VCR = vincristine = 1,5 mg/m<sup>2</sup>/iv injection bolus (max. = 2 mg)

Si le poids est inférieur à 12 kg : faire 2/3 de la dose pour chaque drogue.

Intolérance majeure : faire 2/3 de la dose à la cure suivante.

## 5.1. Traitement post-opératoire pour les enfants rentrant dans le cadre de l'essai SIOF 2001

Le stade local de la tumeur rénale est soit II soit III et le type histologique est classé en risque intermédiaire (cf. tableau 1).

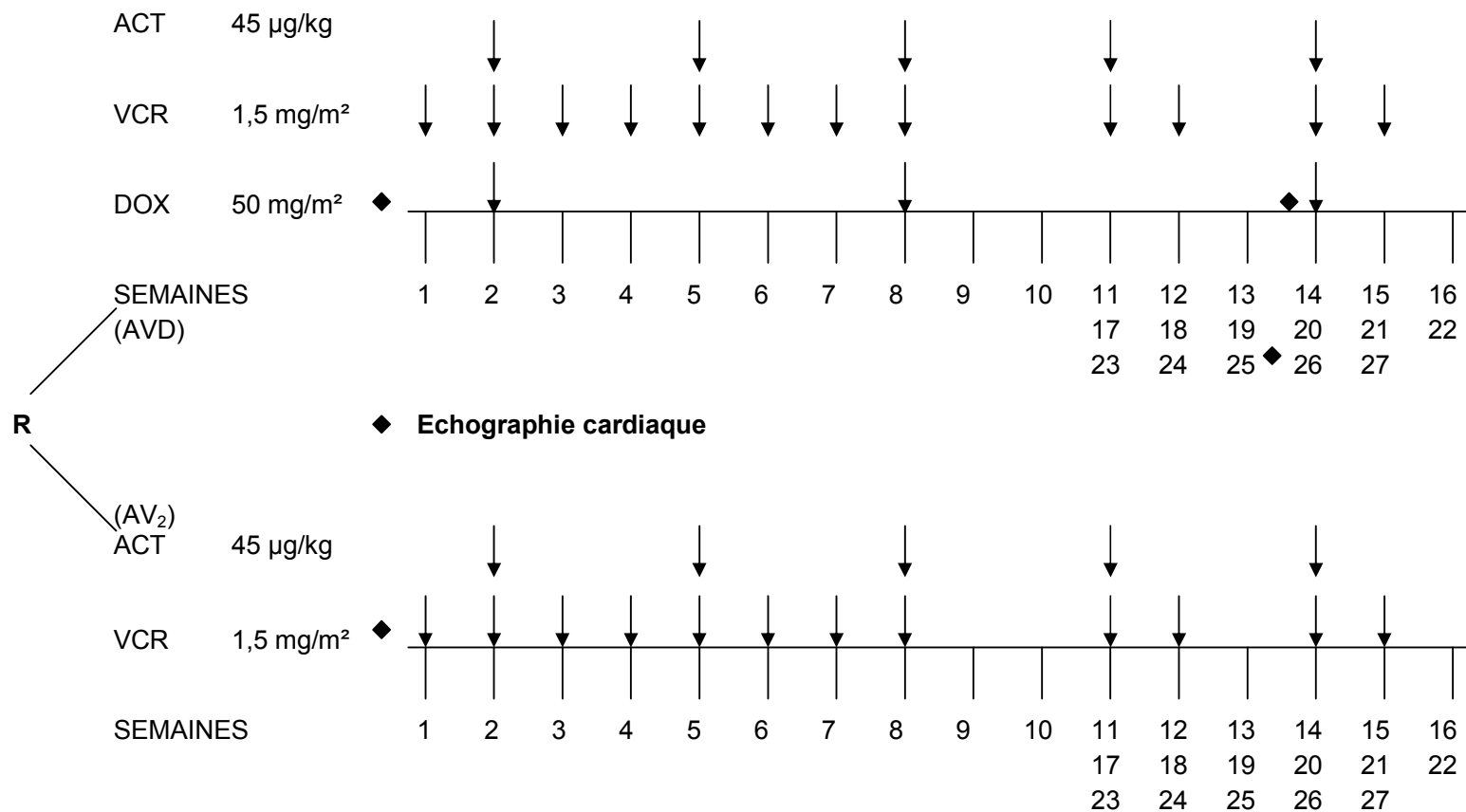
Après signature du consentement éclairé (annexe n°9) par les parents et l'enfant, l'enfant sera randomisé dans le bras avec doxorubicine ou dans le bras sans doxorubicine dans le cadre de l'essai SIOF 2001. Cette randomisation se fera au Centre Léon Bérard par fax (n° 04.78.78.27.15) grâce à la fiche de randomisation (annexe 16).

**Tableau 1**

	Stade I	Stade II	Stade III
<b>Bas risque</b>	-	AV <sub>2</sub>	AV <sub>2</sub>
<b>Risque intermédiaire</b>	AV <sub>1</sub>	Doxorubicine + (R) Doxorubicine -	R $\theta$ / Doxorubicine + (R) R $\theta$ / Doxorubicine -
<b>Haut risque</b>	AVD	R $\theta$ + CDCV	R $\theta$ + CDCV

## Schéma 2 : Stade II, risque intermédiaire – **ESSAI SIOP 2001**

### TRAITEMENT POST-OPERATOIRE



ACT = actinomycine D = 45 µg/kg/iv injection bolus (max. = 2000 µg)

VCR = vincristine = 1,5 mg/m<sup>2</sup>/iv injection bolus (max. = 2,0 mg)

DOX = doxorubicine = 50 mg/m<sup>2</sup>/iv en 4-6 heures

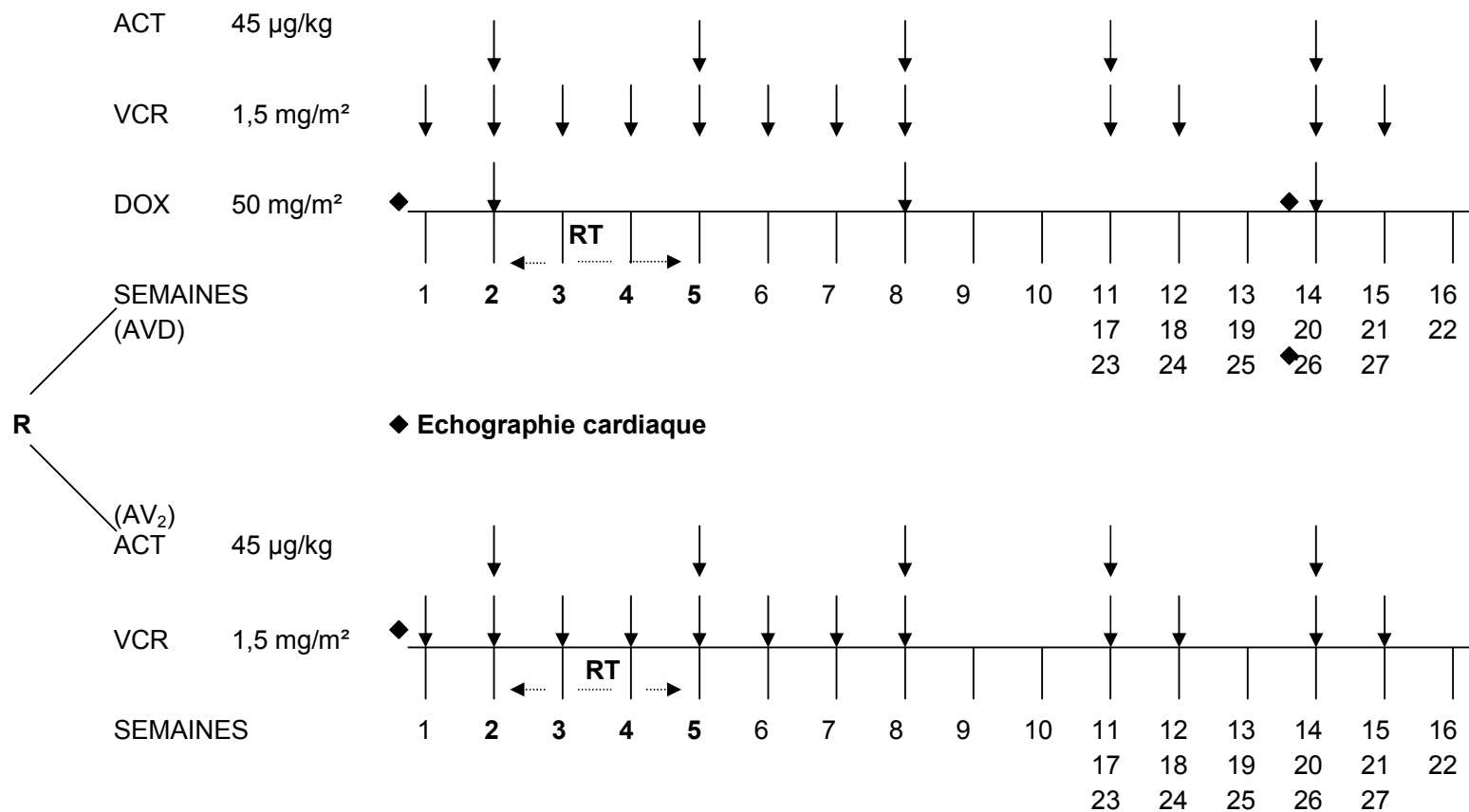
Si le poids est inférieur à 12 kg : faire 2/3 de la dose pour chaque drogue.

Intolérance majeure : faire 2/3 de la dose de chaque drogue à la cure suivante.



### Schéma 3 : Stade III, risque intermédiaire – **ESSAI SIOP 2001**

#### TRAITEMENT POST-OPERATOIRE



ACT = actinomycine D = 45 µg/kg/iv injection bolus (max. = 2000 µg)

VCR = vincristine = 1,5 mg/m<sup>2</sup>/iv injection bolus (max. = 2,0 mg)

DOX = doxorubicine = 50 mg/m<sup>2</sup>/iv en 4-6 heures

Si le poids est inférieur à 12 kg : faire 2/3 de la dose pour chaque drogue.

Intolérance majeure : faire 2/3 de la dose de chaque drogue à la cure suivante.

## 6. LA CHIMIOThERAPIE

### 6.1. Principes généraux

Le taux de globules blancs doit être supérieur à  $1000/\text{mm}^3$  et le taux de plaquettes supérieur à  $100\ 000/\text{mm}^3$  pour démarrer l'actinomycine D ou la doxorubicine ou une cure de carboplatine/étoposide ou cyclophosphamide/doxorubicine.

### 6.2. Médicaments : dosage et posologie

#### - Actinomycine D (Iyovac cosmegen<sup>®</sup>)

Présentation poudre lyophilisée de 0,5 mg

45  $\mu\text{g}/\text{kg}$  1 fois par cure pour l'enfant qui pèse 12 kg ou plus

30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  1 fois par cure pour l'enfant qui pèse moins de 12 kg

**Aucune dose unitaire ne devra excéder 2000  $\mu\text{g}$ .**

#### - Vincristine sulfate (Oncovin<sup>®</sup>)

Conditionnement 1mg/ml, 2 mg/2 ml, 5mg/5 ml de solution

1,5  $\text{mg}/\text{m}^2$  1 fois par semaine pour l'enfant qui pèse 12 kg ou plus

1  $\text{mg}/\text{m}^2$  1 fois par semaine pour l'enfant qui pèse moins de 12 kg

**Aucune dose unique ne devra excéder 2 mg.**

#### - Doxorubicine (Adriamycine<sup>®</sup>)

Conditionnement de 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg ou 150 mg ampoule lyophilisée

10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 200 mg/100 ml de solution

50  $\text{mg}/\text{m}^2$  1 fois par cure pour l'enfant qui pèse 12 kg ou plus

33  $\text{mg}/\text{m}^2$  1 fois par cure pour l'enfant qui pèse moins de 12 kg

**La dose cumulative totale pour le protocole n'excédera pas 300  $\text{mg}/\text{m}^2$ .**

### 6.3. Administration des drogues

Les médicaments doivent être préservés et reconstitués en accord avec les instructions données par le fabricant. Une hydratation adaptée doit être donnée à tous les patients recevant de la chimiothérapie spécialement pour ceux qui ont moins d'1 an pour éviter les maladies veino-occlusives en particulier de l'actinomycine D.

#### 6.3.1. L'actinomycine D, Vincristine

Ces médicaments sont usuellement donnés en intraveineux direct sans utilisation d'une perfusion prolongée. Il est extrêmement important de prendre garde à un bon passage intraveineux pour éviter toute extravasation qui pourrait apparaître pendant l'injection entraînant des douleurs importantes et une nécrose cutanée. La position correcte des aiguilles sera donc vérifiée avant l'injection par la perfusion d'un sérum physiologique.

### 6.3.2. La doxorubicine

Dans le but de minimiser la cardiotoxicité, il est généralement reconnu que la doxorubicine doit être donnée en intraveineux prolongé. Il est recommandé dans le protocole que les doses de doxorubicine soient données aussi lentement que possible sur une période de 4 à 6 heures. Une surveillance régulière par échographie cardiaque sera pratiquée. L'accès veineux central est obligatoire pour la doxorubicine.

## 6.4. Modification des doses

### 6.4.1. Ajustement des doses

#### 6.4.1.1. De 6 mois à 12 mois (< 12 kg)

L'ajustement des doses est prévu selon le poids de l'enfant. On donnera 66% de la dose. Les doses seront prescrites par kilogramme.

Vincristine :	30 microgrammes/kg
Actinomycine :	30 microgrammes/kg
Doxorubicine :	1 milligramme/kg

### 6.4.2. Irradiation

En cas d'irradiation droite touchant l'aire hépatique ou dans le cas d'une irradiation thoracique, les doses d'actinomycine D doivent être réduites pour tous les patients à 2/3 des doses recommandées durant cette irradiation et durant la première cure qui suit cette irradiation.

### 6.4.3. Toxicité hématologique

- La toxicité hématologique, le taux d'hémoglobine, le taux de globules blancs et de plaquettes doivent être pratiqués avant chaque cure de chimiothérapie.
- La neutropénie : le taux de globules blancs doit être au-dessus de  $1000/\text{mm}^3$  pour commencer une cure d'actinomycine D ou de doxorubicine. La vincristine, quant à elle donnée seule, peut être continuée quelle que soit la numération si le patient va bien cliniquement.
- La thrombocytopénie : le taux de plaquettes doit être supérieur à  $100000/\text{mm}^3$  pour démarrer une cure de chimiothérapie.
- L'anémie seule doit être traitée par transfusion si le taux d'hémoglobine est en dessous de 7 g/l ou si non toléré.

***Si une cure de chimiothérapie entraîne un taux de globules blancs inférieur à  $1500/\text{mm}^3$  et/ou un taux de neutrophiles en dessous de  $1000/\text{mm}^3$  associé à une mucite et une fièvre ou un taux de plaquettes inférieur à 50000 avec une hépatomégalie et des hémorragies, les doses de la cure suivante doivent être diminuées de 2/3 et si à ces doses la cure est bien tolérée des doses totales seront reprises pour la cure suivante.***

#### 6.4.4. Toxicité gastro-intestinale

- Des vomissements peuvent apparaître quelques heures après l'injection d'actinomycine D ou de doxorubicine et doivent être traités symptomatiquement et nécessitent extrêmement rarement des modifications de dose.
- La diarrhée avec ou sans vomissement peut apparaître après irradiation de l'abdomen chez les jeunes enfants. Ceci nécessite quelque fois de suspendre l'irradiation 1 ou 2 jours. Des anti-spasmodiques, des antiseptiques et une réhydratation peuvent être nécessaires.
- La constipation est commune avec la vincristine, ceci nécessite donc de surveiller que les selles soient régulières. Le médicament doit être arrêté s'il existe un iléus paralytique et recommencé à 50% de la dose.

#### 6.4.5. Complications hépatiques

Des complications hépatiques peuvent apparaître au moment de l'irradiation d'une aire rénale droite prenant une partie du foie ou lors d'une irradiation de l'ensemble de l'abdomen associée avec des cures d'actinomycine D ou de doxorubicine. Parfois ces complications hépatiques peuvent être liées à la seule injection d'actinomycine D. Les patients avec des signes de dysfonctionnement hépatique doivent être surveillés prudemment. S'il existe des signes réels de maladie veino-occlusive, l'actinomycine D doit être suspendue jusqu'à ce que les principales anomalies soient retournées à la normale. La dose à ce moment là est réduite de 1/3 pour la cure suivante. Si des symptômes réapparaissent sur les cures suivantes, l'actinomycine D peut être de façon permanente retirée. La vincristine peut aussi augmenter des perturbations hépatiques.

#### 6.4.6. Contamination ou infection par les virus zona varicelle et herpès

Les patients qui développent une varicelle ou un herpès doivent recevoir de l'aciclovir et la chimiothérapie ne doit pas être recommencée avant 1 semaine après la résolution complète de l'éruption. Il est recommandé de reculer toutes les cures d'actinomycine D et de doxorubicine en cas de contamination chez les patients non immunisés 3 semaines après une exposition connue.

#### 6.4.7. Toxicité cardiaque

Une toxicité cardiaque reste toujours possible et c'est pour cela que les échographies cardiaques seront pratiquées de façon régulière à tous les paliers de 100 mg/m<sup>2</sup>. Les modifications de dose sont faites en accord avec l'échelle de toxicité du NCI révisée récemment (cf. Echelle de toxicité NCI - annexe 14).

#### 6.4.8. Toxicité neurologique

Une faiblesse musculaire et hyporéflexie sont les principaux effets de la vincristine. Des douleurs de la joue et de la mâchoire peuvent apparaître en cas de paralysie nerveuse périphérique, une ou deux injections de vincristine peuvent être retirées et les prochaines doses diminuées de 1/3.

#### 6.5. Intolérance majeure durant la chimiothérapie pré-opératoire

On peut être amené à arrêter la chimiothérapie pré-opératoire si les complications suivantes apparaissent :

- Profonde thrombocytopenie avec ou sans hémorragie associée à une maladie veino-occlusive : douleurs abdominales avec diarrhée, ascite, œdème, prise de poids, augmentation du foie, oligurie, fièvre et ictère,
- Apparition d'un érythème cutané avec desquamation et prurit,
- Existence d'une complication neurologique sévère comme une paresthésie intolérable abdominale ou des paralysies ou des convulsions ou coma ou amaurose.

#### 6.6. Soins de support

Le médecin peut prescrire ce qu'il pense approprier pour les douleurs, les vomissements, les constipations, ...

Un régime ne contenant ni lactose, ni saccharose, ni gluten peut être donné comme mesure prophylactique durant l'irradiation abdominale en fonction des champs.

Transfusion : Les culots érythrocytaires et plaquettaires seront donnés selon les recommandations de chaque centre et des protocoles cliniques.

### 7. TECHNIQUE CHIRURGICALE

La chirurgie suivra les recommandations prévues dans le protocole en langue anglaise (cf. protocole anglais – section 9).

### 8. RADIOTHERAPIE

La radiothérapie suivra les recommandations prévues dans le protocole en langue anglaise où sont regroupés les indications, les champs et les doses (cf. protocole anglais – section 10).

### 9. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

(cf. protocole anglais – section 11)

## 10. ETUDE BIOLOGIQUE (en attente, non ouverte)

## 11. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES EN CAS DE NEPHRECTOMIE PREMIERE

(cf. protocole anglais – appendice 3)

Les enfants ne rentrent pas dans l'essai SIOP 2001 en cas de chirurgie première.

## 12. CONSIDERATIONS STATISTIQUES

Pour les stades II et III de risque intermédiaire (avec ou sans doxorubicine), la question principale est de savoir si la doxorubicine peut être exclue du protocole de chimiothérapie post-opératoire sans diminuer la survie sans événement. Cette question n'est posée que dans les stades II et III avec une histologie de risque intermédiaire. La radiothérapie sera ajoutée pour les stades III comme dans le protocole précédent.

### 12.1. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon nécessaire dans cet essai est basée sur les résultats du SIOP 93-01 et sera calculée en utilisant la méthodologie d'équivalence entre les traitements.

L'hypothèse nulle de non-équivalence doit être testée :

$H_0$  : l'élimination de la doxorubicine dans le traitement post-opératoire des néphroblastomes réduit la survie sans événement à 2 ans dans une proportion inacceptable ( $\Delta \geq 10\%$ ) versus l'hypothèse alternative  $H_a$  où il existe une équivalence.

La probabilité  $\alpha$  d'accepter par erreur l'hypothèse que les 2 traitements sont équivalents sera limitée à 5%.

La probabilité de ne pas reconnaître une équivalence alors qu'elle existerait sera acceptée à un niveau de 20% (puissance de 80%).

La survie sans événement estimée à 2 ans dans le SIOP 93-01 était de 85%, 88% pour les stades II (2/3 des patients) et 78% pour les stades III (1/3 des patients).

Ainsi sur ces résultats, 158 patients sont nécessaires dans chaque groupe de traitement correspondant donc à un échantillon de 320 patients au total connaissant les pertes d'inclusion. Connaissant le nombre d'inclusion du SIOP 93-01, nous estimons que ce protocole prendra à peu près 7 ans pour atteindre le nombre de patient et 2 ans de suivi supplémentaire est nécessaire pour une analyse complète.

## 12.2. Analyse intermédiaire

Durant la période de cette étude, des analyses intermédiaires de survie sans événement seront pratiquées sous surveillance du Data Monitoring Committee. A la lumière de ces analyses intermédiaires, le Data Monitoring Committee avisera les investigateurs principaux de tout événement progressant lors de cette étude nécessitant des modifications protocolaires. Une analyse séquentielle appliquant les corrélations de O'Brien-Fleming dues à un niveau de signification de 0,05 peut être utilisée pour guider statistiquement les conseils. Le principal investigateur et les collaborateurs resteront ignorants des résultats intermédiaires sauf s'il existait un événement nécessitant une modification de la thérapeutique.

## 12.3. Analyse statistique

La variable d'efficacité principale correspond à la survie sans événement. Tous les patients randomisés seront inclus dans l'analyse avec le bras de traitement qu'il leur a été alloué même s'ils ne l'ont pas reçu (intention de traiter). Tous les patients qui seront prématurément retirés de l'étude quelle que soit la raison seront activement suivis. Le pourcentage de rechute ou de décès sera comparé avec le test d'approximation normal de Newcombe-Wilson.

Deux ans de suivi après le dernier patient inclus, une analyse finale pourra être pratiquée et si la différence entre les 2 bras est moins de 10%, elle permettra d'affirmer l'équivalence des 2 bras. Une analyse de tous les patients, ayant adhéré au bras qui leur a été alloué, sera pratiquée afin d'évaluer la robustesse des résultats.

## 13. EVENEMENTS INDESIRABLES

Tout événement survenant au cours de l'essai SIOP 2001 (randomisation doxorubicine), quelle que soit la période de l'essai et qu'il soit imputable ou non à la recherche, est dit événement indésirable et doit être mentionné dans le cahier de recueil de données aux pages prévues à cet effet.

On entend par événement indésirable, toute modification de l'état initial du patient avant traitement, c'est à dire toute anomalie clinique ou biologique non présente au début de l'essai, y compris les maladies intercurrentes, que l'événement soit ou non considéré comme ayant un rapport avec le traitement et survenant à n'importe quel moment de l'étude.

### 13.1. Evénement indésirable grave

Sont considérés comme événements indésirables graves :

- le décès,
- la mise en jeu du pronostic vital,
- l'hospitalisation non prévue ou la prolongation d'hospitalisation existante,
- une invalidité ou une incapacité temporaire ou permanente,
- l'apparition d'un autre cancer,
- un surdosage médicamenteux.

Il est à noter que tout décès du à un effet secondaire du traitement ou du à une progression de la maladie ou du à une autre cause doit être considéré comme un événement indésirable grave.

Une hospitalisation programmée préalablement à l'essai n'est pas un événement grave.

L'expression "susceptible de mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative.

Les termes "invalidité" et "incapacité" correspondent à tout handicap cliniquement significatif, temporaire ou permanent.

### **13.2. Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave**

**Pendant le traitement**, en cas de survenue d'un événement indésirable grave (en particulier décès, mise en jeu du pronostic vital et événement indésirable grave inattendu), qu'il soit lié ou non à la recherche, l'investigateur devra en informer immédiatement le Centre de Coordination du Centre Léon Bérard (UBET).

Le formulaire de déclaration d'un événement indésirable grave (annexe 13) est à faxer dans les 24 heures à :

Séverine GUILLEMAUT  
Unité de Biostatistiques et d'Evaluation des Thérapeutiques (UBET)  
Centre Léon Bérard  
Fax : 04.78.78.27.15

En cas de prolongation d'hospitalisation, le compte rendu devra être fourni.

Tous les détails doivent être reportés sur le formulaire de déclaration d'un événement indésirable grave (annexe 13). Si ceci n'est pas possible, une déclaration initiale doit être réalisée qui sera complétée par une déclaration complémentaire adressée dans les 14 jours calendaires au Centre de Coordination du Centre Léon Bérard (UBET). Toutes les déclarations d'événement indésirable grave doivent être datées et signées par l'investigateur principal ou par une personne autorisée appartenant à son équipe.

**Quelle que soit la durée après la fin du traitement**, les événements indésirables graves inattendus et les décès doivent être rapportés, s'il existe une possible relation avec le traitement, au Centre de Coordination du Centre Léon Bérard (UBET) dans les 24 heures suivant la connaissance de l'événement indésirable grave.

L'investigateur décidera de la potentielle relation au traitement (se reporter au protocole en anglais) et la décision devra être reportée sur la déclaration.

Le Centre de Coordination du Centre Léon Bérard (UBET) transmettra toutes les déclarations d'événement indésirables graves (initiales et complémentaires) au centre de coordination de l'essai SIOP Néphroblastome d'Amsterdam dans les 24 heures suivant la réception de la déclaration.



### 13.3. Déclaration des événements graves par le promoteur

Conformément à l'article L.209-12 de la Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 et de ses textes subséquents et des recommandations relatives à la déclaration des événements graves susceptibles d'être dus à une recherche biomédicale menée sur un médicament ou un produit assimilé, le promoteur déclarera à l'AFSSAPS les décès et événements susceptibles de mettre la vie en danger, au plus tard dans les 7 jours calendaires consécutifs à la date à laquelle il a été informé pour la première fois, et au plus tard dans les 15 jours calendaires pour les autres cas.

## 14. PROCEDURE D'INCLUSION

### 14.1. Enregistrement dans le SIOP 2001

Tous les patients porteurs d'une tumeur rénale doivent être **enregistrés** après avoir été informés sur le SIOP 2001 (annexe 4 et 5), après signature du consentement (annexe 6) et avant le début du traitement pré-opératoire grâce à la fiche d'enregistrement (annexe 16) auprès de :

Séverine GUILLEMAUT  
Unité de Biostatistiques et d'Evaluation des Thérapeutiques (UBET)  
Centre Léon Bérard  
Fax : 04.78.78.27.15

### 14.2. Randomisation dans l'essai SIOP 2001

Les patients peuvent être **randomisés dans l'essai SIOP 2001** seulement dans les 2 semaines suivant la chirurgie (après confirmation du stade et de l'histologie).

La randomisation sera faite de façon centralisée au Centre Léon Bérard par informatique en accord avec une technique de minimisation. Les patients seront stratifiés par centre et par stade de pathologie.

Après avoir informé les patients, leur avoir remis la note d'information (annexe 8 et 9) et fait signer le consentement éclairé (annexe 10), le médecin faxera la fiche de randomisation (annexe 17) au Centre de Coordination (UBET, Centre Léon Bérard, Séverine GUILLEMAUT, fax : 04.78.78.27.15) après s'être assuré que le patient remplit tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion.

Pour que l'inclusion soit possible, le panel d'anatomopathologie doit avoir également adressé la revue des lames au Centre de Coordination (UBET, Centre Léon Bérard) afin de confirmer qu'il s'agit d'un stade II ou III de risque intermédiaire. **Pour ce faire, les investigateurs doivent en urgence envoyer leur deuxième jeu de lames au panel afin que cette randomisation soit possible.**

La randomisation sera ré-adressée par fax ou communiquée par téléphone dans la journée.

Une fois la randomisation du patient réalisée, le médecin enverra une photocopie du consentement éclairé à l'UBET grâce à une enveloppe inviolable prévue à cet effet.

## **15. BIBLIOGRAPHIE**

Se reporter au protocole anglais.

## **16. ANNEXES**

**Annexe 1** : CLASSIFICATION SIOP DES NEPHROBLASTOMES

**Annexe 2** : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

**Annexe 3** : RECOMMANDATIONS POUR UTILISATION D'UNE BIOPSIE A L'AIGUILLE DANS LES TUMEURS RENALES DE L'ENFANT

**Annexe 4** : INFORMATION AUX PARENTS – SIOP 2001 – Information sur l'enregistrement des données cliniques pour les patients rentrant dans le cadre des recommandations thérapeutiques

**Annexe 5** : INFORMATION A L'ENFANT – SIOP 2001 – Information sur l'enregistrement des données cliniques pour les patients rentrant dans le cadre des recommandations thérapeutiques

**Annexe 6** : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT - SIOP 2001 – Enregistrement des données cliniques pour les patients rentrant dans le cadre des recommandations thérapeutiques

**Annexe 7** : INFORMATION AUX PARENTS - ESSAI SIOP 2001

**Annexe 8** : INFORMATION A L'ENFANT - ESSAI SIOP 2001

**Annexe 9** : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE - ESSAI SIOP 2001

**Annexe 10** : CERTIFICAT D'ASSURANCE

**Annexe 11** : AVIS CCPPRB

**Annexe 12** : DECLARATION D'HELSINKI

**Annexe 13** : FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

**Annexe 14** : ECHELLE DES TOXICITES (Critères CTC-NCIC)

**Annexe 15** : FICHE D'ENREGISTREMENT - SIOP 2001

**Annexe 16** : FICHE DE RANDOMISATION - ESSAI SIOP 2001

## Annexe 1

### CLASSIFICATION SIOP DES NEPHROBLASTOMES

#### Stade I

- 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 bassin 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.

*La ponction à l'aiguille fine (FNA) ou la biopsie percutanée ("tru-cut") ne sur-stade pas la tumeur si ce geste a été fait par voie postérieure. La taille de l'aiguille du trocart doit être mentionnée au pathologiste (en France le calibre raisonnable n'est pas plus gros que 18 G).*

*La présence de tumeur nécrotique et/ou de remaniements post-chimiothérapeutiques sans tumeur viable dans le sinus rénal et/ou dans la graisse péri-rénale ne doivent pas faire sur-stader la tumeur à condition qu'elle ait été complètement enlevée et n'atteigne pas les limites d'exérèse.*

#### Stade II

- 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 péri-rénale 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.

**Attention : la présence d'une adénopathie classe automatiquement le néphroblastome en stade III.**

#### Stade III

- 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 sur la surface péritonéale.

- f. Thrombus tumoral présent à la marge de résection des vaisseaux ou 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.

*La présence de tumeur nécrotique et/ou de remaniements post-chimiothérapiques dans un ganglion ou au niveau des limites d'exérèse est considérée comme une tumeur avec résidu microscopique et classée en stade III (en raison de la persistance possible de tumeur viable dans un autre ganglion ou au-delà des limites de résection).*

#### **Stade IV**

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

#### **Stade V**

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

***Au moindre doute sur le stade et/ou l'histologie de la tumeur (ou pour confirmation), envoyer immédiatement les lames pour relecture urgente au Pathologiste du Panel National.***

## Annexe 2

### CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

#### A. POUR LES CAS TRAITES PREALABLEMENT

##### I. TUMEURS DE BAS RISQUE

- *Néphrome mésoblastique*
- Néphroblastome cystique partiellement différencié
- Néphroblastome complètement nécrotique

##### II. TUMEURS DE RISQUE INTERMEDIAIRE

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

##### III. TUMEURS DE HAUT RISQUE

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

##### IV. AUTRES TUMEURS OU LESIONS

#### B. POUR LES CAS DE NEPHRECTOMIES PREMIERES

##### I. TUMEURS DE BAS RISQUE

- *Néphrome mésoblastique*
- Néphroblastome kystique partiellement différencié

##### II. TUMEURS DE RISQUE INTERMEDIAIRE

- Néphroblastome non aplasique et ses variantes
- Néphroblastome – anaplasie focale

##### III. TUMEURS DE HAUT RISQUE

- Néphroblastome – anaplasique diffuse
- *Sarcome à cellules claires du rein*
- *Tumeur rhabdoïde du rein*

NB : Les tumeurs figurant en italique ne sont pas des tumeurs de Wilms.

## Annexe 3

### RECOMMANDATIONS POUR UTILISATION D'UNE BIOPSIE A L'AIGUILLE DANS LES TUMEURS RENALES DE L'ENFANT

On peut envisager une biopsie à l'aiguille dans les cas suivant :

- une présentation clinique inhabituelle :
  - Age > 5 - 6 ans,
  - Infection urinaire,
  - Septicémie,
  - Inflammation du psoas.
  
- Si des images inhabituelles sont observées en imagerie :
  - Calcifications,
  - Adénopathies volumineuses,
  - Parenchyme rénal non visible,
  - Processus tumoral semblant en grande partie extra-rénal.
  
- Contre-indications pour l'utilisation de la ponction biopsique :
  - Age < 6 mois,
  - Suspicion de rupture ou d'hémorragie.
  
- Procédure en cas de biopsie :
  - Test de coagulation normal,
  - Anesthésie générale,
  - **Biopsie par voie postérieure**,
  - Biopsie guidée par échographie (18G mais pas plus pour obtenir du tissu moins si l'on se contente d'une ponction à l'aiguille fine),
  - Les éléments de la biopsie doivent être adressés en toute urgence au pathologiste,
  - La taille du tru-cut doit être signalée à l'anatomo-pathologiste avec l'envoi.

## Annexe 4

### INFORMATION AUX PARENTS

#### SIOF 2001

### Information sur l'enregistrement des données cliniques pour les patients rentrant dans le cadre des recommandations thérapeutiques

Madame, Monsieur,

Comme vous l'a expliqué le Docteur \_\_\_\_\_, votre enfant est porteur d'une tumeur rénale. Depuis les années 70, des groupes coopérateurs américains et européens ont, par des protocoles de traitement, permis de mieux connaître les tumeurs rénales et en particulier le néphroblastome qui correspond à 90% de ces cancers du rein chez l'enfant. Ces protocoles ont permis de classer les néphroblastomes en néphroblastome de faible gravité qui nécessite peu de chimiothérapie, en néphroblastome de gravité intermédiaire et en néphroblastome plus grave nécessitant plus de chimiothérapie. Votre médecin vous proposera donc un traitement pour votre enfant selon **les recommandations européennes SIOF 2001**.

Nous souhaitons enregistrer les données cliniques de votre enfant afin de pouvoir évaluer la qualité de nos traitements. La loi "liberté et informatique" du 6 janvier 1978 donne l'obligation de vous demander votre consentement écrit. Bien entendu, nous discuterons avec vous et nous vous donnerons au fur et à mesure toutes les explications nécessaires et rien ne sera entrepris sans votre consentement.

En accord avec la loi "liberté et informatique" du 6 janvier 1978, vous êtes libre de refuser que les données cliniques concernant votre enfant soient enregistrées.

Ces refus ne changeraient nullement les conditions générales de la prise en charge thérapeutique de votre enfant et en aucun cas les relations que vous avez avec votre médecin.

## Annexe 5

### INFORMATION A L'ENFANT

#### SIOP 2001

### Information sur l'enregistrement des données cliniques pour les patients rentrant dans le cadre des recommandations thérapeutiques

Comme te l'a expliqué le Docteur \_\_\_\_\_, tu es porteur d'une tumeur rénale. Depuis les années 70, des groupes coopérateurs américains et européens ont, par des protocoles de traitement, permis de mieux connaître les tumeurs rénales et en particulier le néphroblastome qui correspond à 90% de ces cancers du rein. Ces protocoles ont permis de classer les néphroblastomes en néphroblastome de faible gravité qui nécessite peu de chimiothérapie, en néphroblastome de gravité intermédiaire et en néphroblastome plus grave nécessitant plus de chimiothérapie. Ton médecin te proposera donc un traitement selon **les recommandations européennes SIOP 2001**.

Nous souhaitons enregistrer les données cliniques te concernant afin de pouvoir évaluer la qualité de nos traitements. La loi "liberté et informatique" du 6 janvier 1978 donne l'obligation de te demander ton consentement écrit. Bien entendu, nous discuterons avec toi et nous te donnerons au fur et à mesure toutes les explications nécessaires et rien ne sera entrepris sans ton consentement.

En accord avec la loi "liberté et informatique" du 6 janvier 1978, tu es libre de refuser que les données cliniques te concernant soient enregistrées.

Ces refus ne changeraient nullement les conditions générales de ta prise en charge thérapeutique et en aucun cas les relations que tu as avec ton médecin.



## Annexe 6

### FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

#### SIOP 2001

### **Enregistrement des données cliniques pour les patients rentrant dans le cadre des recommandations thérapeutiques**

Nous soussigné

Père et/ou mère de l'enfant .....

Nous certifions que le médecin nous a expliqué et remis une information expliquant les tenants et les aboutissants de l'enregistrement des données.

Nous acceptons que les données cliniques de notre enfant soient enregistrées de façon anonyme et que ces données soient analysées par les médecins en charge de l'étude. Dans tous les cas, ces données resteront confidentielles. Nous n'autorisons leur consultation que par les personnes désignées par le représentant du promoteur et éventuellement par un représentant des Autorités de Santé.

Nous acceptons que ces données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. Nous avons noté que le droit d'accès prévu par la loi relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche ou Loi "Informatique et Liberté" du 6 janvier 1978, s'exerce à tout moment auprès du Dr..... auprès duquel nous pourrions également exercer notre droit de rectification.

Nous pouvons à tout moment demander une information complémentaire au Dr .....

A tout moment, nous conservons la possibilité de revenir sur notre décision sans avoir à en préciser les raisons. Dans ce cas là, le médecin continuera à prodiguer à notre enfant la meilleure qualité des soins. Dans ce cas précis, nous nous engageons à avertir le médecin.

Fait à  
Le

Fait à  
le

Signature des parents  
Le père      La mère

Signature du médecin

Signature de l'enfant

## Annexe 7

### INFORMATION AUX PARENTS

#### ESSAI SIOP 2001

#### **ESSAI SIOP 2001 dans le Néphroblastome localisé de stade II ou III de risque histologique intermédiaire : Essai d'équivalence entre deux traitements avec doxorubicine et sans doxorubicine.**

Madame, Monsieur,

Comme vous l'a expliqué le Docteur \_\_\_\_\_, les résultats de l'analyse de la pièce opératoire ont permis de confirmer qu'il s'agissait d'un néphroblastome et que celui-ci est classé comme un stade ..... (II ou III) et que l'histologie est de risque intermédiaire.

#### **Objectifs de l'essai SIOP 2001**

Le protocole de traitement post-opératoire que nous vous proposons pour traiter votre enfant, est basé sur l'expérience des groupes coopérateurs internationaux. Nous avons appris depuis de nombreuses années que dans cette situation nous devons proposer à votre enfant, après l'opération, une chimiothérapie intermittente poursuivie pendant 25 à 30 semaines. Dans le protocole précédent, un médicament (analogue de la doxorubicine) était donné à tous les enfants présentant une tumeur de ce type. Or nous avons actuellement des raisons de penser que ce médicament, qui peut entraîner des effets secondaires, n'est peut être pas indispensable au traitement d'un tel néphroblastome.

**Ainsi pour pouvoir répondre à la question de savoir si on pourra dans le futur éviter d'employer ce médicament en pareil cas, il faut effectuer un essai thérapeutique dans lequel un groupe de patients sera traité par une chimiothérapie comprenant de la doxorubicine (comme dans le protocole précédent) et un autre groupe de patients sera traité par la même chimiothérapie sans doxorubicine.** Afin qu'une réponse fiable puisse être apportée à cette question, la présence ou non de doxorubicine dans le traitement de chaque patient résulte d'une répartition aléatoire (randomisation) qui ne dépend pas du médecin responsable du patient mais d'un centre spécialisé qui contribue à garantir la qualité scientifique, donc éthique, du traitement.

Nous souhaitons démontrer par cet essai thérapeutique **que les deux traitements sont équivalents** pour choisir dans le futur le traitement le moins lourd, c'est à dire sans doxorubicine, et le proposer à tous les enfants qui présenteront le même type de néphroblastome. C'est grâce à des études analogues que nous avons pu dans le passé améliorer les traitements et guérir au moins autant d'enfants avec moins de séquelles.

#### **Bénéfice attendu**

Votre enfant, s'il reçoit la chimiothérapie de référence avec la doxorubicine, reste dans les conditions de traitement précédentes ; s'il reçoit la chimiothérapie sans doxorubicine, il est à l'abri de tout effet secondaire lié à ce médicament. Le bénéfice attendu pour l'ensemble des enfants qui développeront un néphroblastome de ce type dans les années à venir est de se voir proposer un traitement plus adapté comportant moins d'effets secondaires et de séquelles.

### Inconvénients possibles

\* La chimiothérapie peut entraîner une chute des cheveux, des nausées et des vomissements ; de même qu'une baisse des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (c'est ce que l'on appelle l'aplasie) nécessitant, s'il y a de la fièvre, une hospitalisation pour recevoir des antibiotiques ou une transfusion de plaquettes ou une transfusion de globules rouges.

\* Une faiblesse musculaire et une disparition des réflexes sont les principaux effets de **la vincristine** qui peut aussi entraîner des douleurs des mâchoires, une difficulté à uriner et une constipation.

\* **L'actinomycine D** provoque parfois une maladie du foie qui pourra nécessiter lors des traitements suivants une réduction de la dose de ce médicament. Ce trouble du fonctionnement du foie est réversible à l'arrêt de l'administration de l'actinomycine D.

\* Les doses de **doxorubicine** proposées dans ce plan de traitement sont en dessous des doses habituellement toxiques pour le muscle cardiaque mais une surveillance par échocardiographie sera pratiquée à intervalles réguliers afin de repérer des anomalies qui, même en l'absence de troubles cliniques, conduiraient à suspendre la prescription de doxorubicine.

### Dispositions légales

Ce protocole a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales du Centre Léon Bérard. En accord avec les dispositions de la loi française n°88 - 1138 du 20 décembre 1988, journal officiel du 22 décembre 1988, modifiée par la loi n°9086 du 23 janvier 1990, ce comité a émis un avis favorable, le 24/01/2002.

Le Centre Léon Bérard, promoteur de cette étude, a souscrit un contrat d'assurance couvrant toute responsabilité qui pourrait être liée à cette étude.

La loi nous fait obligation de vous demander votre consentement écrit. Bien entendu, nous vous donnerons au fur et à mesure toutes les explications nécessaires et rien ne sera fait sans votre consentement. Vous êtes libres d'accepter ou de refuser que votre enfant participe à cette étude. **En cas de refus, le traitement qui lui sera administré sera alors systématiquement le traitement de référence, antérieurement éprouvé, correspondant au traitement avec doxorubicine.** Ce refus ne changerait nullement les conditions générales de sa prise en charge et en aucun cas vos relations avec votre médecin.

## Annexe 8

### INFORMATION A L'ENFANT

#### ESSAI SIOP 2001

#### **ESSAI SIOP 2001 dans le Néphroblastome localisé de stade II ou III de risque histologique intermédiaire : Essai d'équivalence entre deux traitements avec doxorubicine et sans doxorubicine.**

Comme te l'a expliqué le Docteur \_\_\_\_\_, le résultat de l'analyse de la pièce opératoire a confirmé qu'il s'agissait d'un néphroblastome qui correspond à la tumeur maligne du rein la plus fréquente à ton âge, et que ce néphroblastome est classé comme stade .... (II ou III) et que l'histologie est de risque intermédiaire.

#### **Objectifs de l'essai SIOP 2001**

Le protocole de traitement SIOP 2001, que nous te proposons pour te traiter, est basé sur l'expérience des groupes coopérateurs internationaux.. Nous avons appris depuis de nombreuses années que dans cette situation nous devons te proposer, après l'opération, une chimiothérapie intermittente poursuivie pendant 25 à 30 semaines. Dans le protocole précédent, un médicament (analogue de la doxorubicine) était donné à tous les enfants présentant une tumeur de ce type. Or nous avons actuellement des raisons de penser que ce médicament, qui peut entraîner des effets secondaires, n'est peut être pas indispensable au traitement d'un tel néphroblastome.

**Ainsi pour pouvoir répondre à la question de savoir si on pourra dans le futur éviter d'employer ce médicament en pareil cas, il faut effectuer un essai thérapeutique dans lequel un groupe de patients sera traité par une chimiothérapie comprenant de la doxorubicine (comme dans le protocole précédent) et un autre groupe de patients sera traité par la même chimiothérapie sans doxorubicine.** Afin qu'une réponse fiable puisse être apportée à cette question, la présence ou non de doxorubicine dans le traitement de chaque patient résulte d'une répartition aléatoire (randomisation) qui ne dépend pas du médecin responsable du patient mais d'un centre spécialisé qui contribue à garantir la qualité scientifique, donc éthique, du traitement.

Nous souhaitons démontrer par cet essai thérapeutique **que les deux traitements sont équivalents** pour choisir dans le futur le traitement le moins lourd, c'est à dire sans doxorubicine, et le proposer à tous les enfants qui présenteront le même type de néphroblastome. C'est grâce à des études analogues que nous avons pu dans le passé améliorer les traitements et guérir au moins autant d'enfants avec moins de séquelles.

#### **Bénéfice attendu**

Si tu reçois la chimiothérapie de référence avec la doxorubicine, tu resteras dans les conditions de traitement précédentes ; si tu reçois la chimiothérapie sans doxorubicine, tu seras à l'abri de tout effet secondaire lié à ce médicament. Le bénéfice attendu pour l'ensemble des enfants qui développeront un néphroblastome de ce type dans les années à venir est de se voir proposer un traitement plus adapté comportant moins d'effets secondaires et de séquelles.

### Inconvénients possibles

\* La chimiothérapie peut entraîner une chute des cheveux, des nausées et des vomissements ; de même qu'une baisse des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (c'est ce que l'on appelle l'aplasie) nécessitant, s'il y a de la fièvre, une hospitalisation pour recevoir des antibiotiques ou une transfusion de plaquettes ou une transfusion de globules rouges.

\* Une faiblesse musculaire et une disparition des réflexes sont les principaux effets de **la vincristine** qui peut aussi entraîner des douleurs des mâchoires, une difficulté à uriner et une constipation.

\* **L'actinomycine D** provoque parfois une maladie du foie qui pourra nécessiter lors des traitements suivants une réduction de la dose de ce médicament. Ce trouble du fonctionnement du foie est réversible à l'arrêt de l'administration de l'actinomycine D.

\* Les doses de **doxorubicine** proposées dans ce plan de traitement sont en dessous des doses habituellement toxiques pour le muscle cardiaque mais une surveillance par échocardiographie sera pratiquée à intervalles réguliers afin de repérer des anomalies qui, même en l'absence de troubles cliniques, conduiraient à suspendre la prescription de doxorubicine.

### Dispositions légales

Ce protocole a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales du Centre Léon Bérard. En accord avec les dispositions de la loi française n°88 - 1138 du 20 décembre 1988, journal officiel du 22 décembre 1988, modifiée par la loi n°9086 du 23 janvier 1990, ce comité a émis un avis favorable, le 24/01/2002.

Le Centre Léon Bérard, promoteur de cette étude, a souscrit un contrat d'assurance couvrant toute responsabilité qui pourrait être liée à cette étude.

C'est parce que la loi nous fait la recommandation de t'expliquer en quoi consiste ce protocole de traitement, pour lequel nous demandons l'accord de tes parents, que nous te remettons cette notice d'information. Bien entendu, nous continuerons de te donner au fur et à mesure toutes les explications que tu pourrais souhaiter sur le traitement et ses effets. Tu es libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. **En cas de refus, le traitement qui te sera administré sera alors systématiquement le traitement de référence, antérieurement éprouvé, correspondant au traitement avec doxorubicine.** Ce refus ne changerait nullement les conditions générales de ta prise en charge et en aucun cas tes relations avec ton médecin.

## Annexe 9

### FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

#### ESSAI SIOP 2001

#### **ESSAI SIOP 2001 dans le Néphroblastome localisé de stade II ou III de risque histologique intermédiaire : Essai d'équivalence entre deux traitements avec doxorubicine et sans doxorubicine.**

Conformément à la loi 88 - 1138 du 20 décembre 1988

Nous soussigné

Père et/ou mère de l'enfant ..... certifie que le médecin nous a expliqué et remis une information expliquant les tenants et les aboutissants de l'essai SIOP 2001 (randomisation doxorubicine) qu'il nous propose pour notre enfant.

Nous acceptons en connaissance de cause et en toute liberté que notre enfant participe à l'essai SIOP 2001 avec une randomisation sur la doxorubicine.

A tout moment nous conservons la possibilité de revenir sur notre décision sans avoir à en préciser les raisons. Dans ce cas là, le médecin continuera à prodiguer à notre enfant la meilleure qualité des soins. Dans ce cas précis, nous nous engageons à avertir le médecin.

Nous acceptons que les données cliniques de notre enfant soient enregistrées de façon anonyme et que ces données soient analysées par les médecins en charge de l'étude. Dans tous les cas, ces données resteront confidentielles. Nous n'autorisons leur consultation que par les personnes désignées par le représentant du promoteur et éventuellement par un représentant des Autorités de Santé.

Nous acceptons que ces données enregistrées à l'occasion de cet essai puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. Nous avons noté que le droit d'accès prévu par la loi relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche ou Loi "Informatique et Liberté" du 6 janvier 1978, s'exerce à tout moment auprès du Dr ..... avec qui nous pourrions également exercer notre droit de rectification.

Nous pouvons à tout moment demander une information complémentaire au Dr .....

Fait à

Le

Fait à

le

Signature des parents

Le père            La mère

Signature du médecin

Signature de l'enfant

**Annexe 10**

**CERTIFICAT D'ASSURANCE**

**Annexe 11**  
**AVIS CCPPRB**



## **Annexe 12**

### **DECLARATION D'HELSINKI**

#### **Déclaration de Helsinki de l'Association Médicale Mondiale**

Recommandations à l'intention des médecins procédant à la recherche biomédicale chez l'homme. Adoptée à la 18ème session tenue à Helsinki, Finlande, en juin 1964 et révisée lors de la 29<sup>e</sup> session de l'Assemblée Médicale Mondiale à Tokyo, Japon, en octobre 1973, lors de la 35ème session de l'Association Médicale Mondiale à Venise, en octobre 1983 et lors de la 41ème session de l'Association Médicale Mondiale à Hong Kong en septembre 1989.

#### **PREAMBULE**

La mission du médecin est de veiller à la santé de ses semblables. Il exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

La déclaration de Genève rédigée par l'Association Mondiale engage le Médecin "à considérer la santé du patient comme son premier souci" et le Code International d'Ethique Médicale "interdit au médecin de donner un conseil ou de poser un acte médical qui ne soit pas justifié par l'intérêt direct du patient et notamment d'affaiblir une résistance physique ou mentale d'un être humain, à moins de nécessité thérapeutique".

L'objet de la recherche biomédicale doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques et la compréhension de l'éthiologie et de la pathogénie des maladies.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques : ceci s'applique à fortiori à la recherche biomédicale.

Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient dans le domaine de la recherche biomédicale d'établir une distinction fondamentale entre, d'une part, la recherche à but essentiellement diagnostique et thérapeutique à l'égard du patient et d'autre part, la recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement. Le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être respecté.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoire à l'homme l'Association Médicale Mondiale a rédigé les recommandations suivantes en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exonérés de leurs responsabilités pénales, civiles et déontologiques à l'égard des lois et de leur propre pays.

#### **PRINCIPES FONDAMENTAUX**

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.

2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humains doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité désigné spécialement à cet effet et indépendant de l'investigateur et du promoteur de l'étude, pour avis et conseil, pourvu que ce comité indépendant soit en conformité avec la législation et les réglementations en vigueur dans le pays où l'expérimentation a lieu.
3. L'expérimentation sur l'être humain doit être menée uniquement par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut en aucun cas incomber au sujet, même si celui-ci a donné son consentement écrit.
4. Une expérimentation ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.
5. Chaque projet de recherche biomédicale doit être précédé d'une évaluation sérieuse des risques prévisibles, risques à comparer aux bénéfices escomptés pour le sujet soumis à cette expérimentation ou pour d'autres personnes. Les intérêts du sujet doivent toujours prévaloir sur ceux de la science et de la société.
6. Le droit du sujet à préserver son intégrité doit toujours être respecté. Il est nécessaire de prendre toute précaution pour respecter la vie privée du sujet et de réduire les répercussions de l'étude sur son intégrité physique et mentale ainsi que sur sa personnalité.
7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérimentation si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.
8. Lors de la publication des résultats de sa recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude de ceux-ci. Les rapports d'expérimentation qui ne seraient pas conformes aux principes établis dans cette Déclaration ne devront pas être publiés.
9. Dans toute recherche portant sur l'Homme, le sujet éventuel doit être dûment informé des objectifs, méthodes, bénéfices ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qu'elle pourrait occasionner. Il (elle ) doit également être informé(e) de la liberté qu'il (elle) a de s'abstenir de participer à l'étude et de la possibilité de retirer son consentement à tout moment. Le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit.
10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement éclairé soit recueilli par un médecin non engagé dans l'expérimentation en cause et totalement étranger à la relation médecin-sujet.
11. Le protocole de recherche doit toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et doit indiquer que les principes énoncés dans la présente Déclaration sont respectés.

## **RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE A DES SOINS MEDICAUX (RECHERCHE CLINIQUE)**

1. Lors d'un traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il (si elle) juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.
2. Le médecin doit peser les avantages, les risques et les inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux meilleures méthodes existantes de diagnostic et de thérapeutique.
3. Pour toute étude clinique - avec ou sans groupe témoin - le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.

4. Le refus du patient de participer à une étude ne doit en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et le patient.
5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition doivent être exposées dans le protocole de l'expérimentation envisagée, transmis préalablement à un comité indépendant, selon la procédure aux § 1.2 ci-dessus.
6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale avec des soins médicaux, en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles, que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle à l'égard de son patient.

### **RECHERCHE BIOMEDICALE NON THERAPEUTIQUE SUR DES SUJETS HUMAINS (RECHERCHE BIOMEDICALE NON CLINIQUE)**

1. Dans l'application de recherches purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'étude.
2. Les sujets doivent tous être volontaires, soit des sujets en bonne santé, soit des malades pour lesquels le plan expérimental n'est pas lié à leur maladie.
3. L'investigateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter la recherche si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.
4. Lors des recherches sur un sujet humain, les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

## Annexe 13

# FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

REPUBLIQUE FRANCAISE  
MINISTERE CHARGE DE  
LA SANTE

## RECHERCHE BIOMEDICALE

CERFA  
N° 65-0040  
Formulaire  
obligatoire

### DECLARATION D'UN EFFET GRAVE SUSCEPTIBLE D'ETRE DU A UN MEDICAMENT OU A UN PRODUIT ASSIMILE

(Article L. 209-12, 6ème alinéa du code de la santé publique)

Date de déclaration : \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_

Promoteur (nom ou dénomination et adresse) :

Centre Léon Bérard  
28, rue Laënnec  
69373 Lyon Cedex 08

Titre de l'essai :

Numéro d'enregistrement de la déclaration d'intention :  
(attribué par l'Administration)

EFFET OBSERVE (Joindre la déclaration d'effets inattendus ou toxiques communiquée par l'investigateur).

CONSEQUENCES EVENTUELLES POUR LA RECHERCHE (mesures prises ou envisagées)

Formulaire à adresser par envoi recommandé  
avec demande d'avis de réception à :

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE  
DES PRODUITS DE SANTE (AFSSAPS)  
Unité Essais Cliniques et Loi Huriet  
143-147 boulevard Anatole France  
93285 SAINT DENIS CEDEX

[signature du promoteur ou de son  
représentant (nom et qualité)]

**RAPPORT COMPLEMENTAIRE D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE SUSCEPTIBLE  
D'ETRE DU A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN MEDICAMENT OU UN PRODUIT  
ASSIMILE**  
(Art. L. 209-12, 6ème alinéa, Code de la Santé Publique)

**I. INFORMATIONS SUR L'EVENEMENT**

1. REF. PATIENT	1a. PAYS	2. DATE DE NAISSANCE			2.a. AGE	3. SEXE	4-6. DEBUT EVENEMENT			8-12. COCHEZ LES CASES
		jour	mois	année			jour	mois	année	
7-13. DECRIRE L'EVENEMENT (y compris les éventuels examens et/ou résultats de laboratoire)										<input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> susceptible de mettre la vie en danger <input type="checkbox"/> invalidité ou incapacité <input type="checkbox"/> hospitalisation ou prolongation <input type="checkbox"/> d'hospitalisation <input type="checkbox"/> autre, préciser :

**II. INFORMATION SUR LE(S) MEDICAMENT(S) SUSPECT(S)**

14. MEDICAMENT(S) SUSPECT(S)		20. DISPARITION DE L'EVENEMENT APRES ARRET DU TRAITEMENT ?
15. POSOLOGIE	16. VOIE D'ADMINISTRATION	O....OUI O....NON O....S.O.
17. INDICATION THERAPEUTIQUE		21. REAPPARITION DE L'EVENEMENT APRES REINTRODUCTION ?
		O....OUI O....NON O....S.O.
18. DATES DU TRAITEMENT	19. DUREE DU TRAITEMENT	(S.O. = sans objet)
Médicament administré : le code a-t-il été levé ? O....oui, résultat : _____ O....non O....sans objet		

**III. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET ANTECEDENTS**

22. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET DATES D'ADMINISTRATION (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement observé)
23. ANTECEDENTS PERTINENTS (par ex. : maladies, allergies, grossesse avec date des dernières règles)

**IV. INFORMATIONS SUR LE PROMOTEUR**

24a. NOM ET ADRESSE DU PROMOTEUR Centre Léon Bérard 28, rue Laënnec 69373 Lyon Cedex 08	24b. N° D'IDENTIFICATION DE L'EVENEMENT PAR LE PROMOTEUR
24c. DATE DE RECEPTION PAR LE PROMOTEUR	24d. ORIGINE DU RAPPORT O....recherche biomédicale O....étude O....littérature O....profession de santé O....autre le cas échéant, références de l'investigateur :
DATE DE CE RAPPORT	25a. TYPE DE RAPPORT O....initial O....suivi n° _____

**V. CONCLUSIONS**

Selon l'investigateur, l'événement indésirable semble plutôt lié : <input type="checkbox"/> ...au médicament évalué <input type="checkbox"/> ...au protocole de l'essai <input type="checkbox"/> ...autre, préciser :	Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié : <input type="checkbox"/> ...au médicament évalué * (voir case ci-dessous) <input type="checkbox"/> ...au protocole de l'essai <input type="checkbox"/> ...autre, préciser :
* Si selon le promoteur, l'événement indésirable paraît plutôt lié au médicament évalué : O....l'événement indésirable est attendu O....l'événement indésirable est inattendu	
Commentaires du promoteur :	

Nom et qualité du représentant du promoteur :  
 Professeur Thierry PHILIP  
 Directeur  
 Centre Léon Bérard

Date de déclaration : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Signature :

## AFSSAPS

<b>RAPPORT COMPLEMENTAIRE D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE :</b> <b>Suivi de l'événement (récupération, explications complémentaires, sortie d'hospitalisation...)</b>
--

### SUIVI DE L'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE N°

1. N° PROTOCOLE	1a. PAYS	2. DATE DE NAISSANCE			2.a. AGE	3. SEXE	4-6. DEBUT EVENEMENT			N° IDENTIFICATION DE L'EVENEMENT
1b. PATIENT (N° Inclusion et Identification)		jour	mois	année			jour	mois	année	

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Nom de l'investigateur :  
Adresse de l'Etablissement :

Nom et qualité du représentant du promoteur :  
Professeur Thierry PHILIP  
Directeur  
Centre Léon Bérard

Date :  
Signature :

Date :  
Signature :

## Annexe 14

### ECHELLE DES TOXICITES (TOXICITY CRITERIA)

TOXICITY	GRADE 0	GRADE I	GRADE II	GRADE III	GRADE IV
<b>HEMATOLOGIC</b>					
Hemoglobin	WNL	> 100 g/l	80 to 100 g/l	65 to 79 g/l	< 65 g/l
Leukocytes (x10 <sup>9</sup> /l)	> 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Granulocytes (x10 <sup>9</sup> /l)	> 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Platelets (x10 <sup>9</sup> /l)	WNL	> 75	50 to 74.9	25 to 49.9	< 2.5
Hemorrhage	None	Mild, no transfusion	Gross, 1 - 2 units transf./episode	Gross, 3 - 4 units transf./episode	Massive > 4 units transf./episode
<b>SKIN AND EPIDERMAL INFECTIONS</b>					
INFECTION	None	Mild	Moderate	Severe	Life threatening
FEVER in absence of infection	None	37.1 to 38°C	38.1 to 40°C	> 40°C for < 24 hours	> 40°C for 24 h or with hypotension
SKIN	None or no change	Scattered macular or papular eruption or erythema: asymptomatic	Scattered macular or papular eruption with pruritus or other assoc. Symptoms	Generalised. Symptomatic macular, papular or vesicular eruption	Exfoliative Dermatitis
<b>DIGESTIVE BIOLOGY</b>					
Bilirubin	WNL	-	< 1.5 x N	1.5 to 3 x N	> 3.0 x N
SGOT / SGPT	WNL	≤ 2.5 x N	2.6 to 5.0 x N	5.1 to 20.0 x N	> 20.0 x N
Alk. Phosph. or 5 N <sub>μ</sub>	WNL	≤ 2.5 x N	2.6 to 5.0 x N	5.1 to 20.0 x N	> 20.0 x N
STOMATITIS	None	Painless ulcers, erythema, mild soreness	Painful, erythema, oedema or ulcers, but can eat	Painful, erythema, oedema or ulcers, but cannot eat	Requires parenteral or enteral support
<b>CARDIAC</b>					
Doppler US: left Ventricular function: SF (= Shortening Fraction) EF (= Ejection Fraction)	Normal (see Colan formula for children SF)	Asymptomatic decline of resting SF or EF of ≥ 10% but < 20% of baseline value. Wait 1 week and re-evaluate	Asymptomatic decline of resting SF or EF ≥ 20% but < 25% of baseline value. Omit next anthracyclin	Responsive CHF or decline of resting SF or EF ≥ 25%, requiring therapy and definitely stop anthracyclin	Severe CHF requiring intensive care
<b>RENAL</b>					
CREATININE CLEARANCE	≥ 90	60 - 89	40 - 59	20 - 39	≥ 19
TUBULAR TOXICITY	None	Increase of β2-microglobulin and or lysozyme in urine. Mild hyperaminoaciduria (HAA)	Decrease of phosphate reabsorption (TRT 75-85 %), glucosuria < 10 mmol/l Moderate HAA	Debre de Toni-Franconi Syndrome Hypophosphataemia rickets, tetany Hyperchloraemia metabolic, acidosis polyuria, dehydration	Prolonged (≥ 5 years) or definitive substitution required, or progressive renal failure
<b>NEUROLOGICAL</b>					
NEUROCORTICOL	None	Mild somnolence or agitation	Moderate somnolence or agitation	Severe somnolence, agitation, confusion, disorientation or hallucinations	Coma, seizures, toxic psychosis
NEUROCONSTIPATION	None or no change	Mild	Moderate	Severe	Ileus > 96 hrs
NEUROSENSORY	None or no change	Mild paresthesias, loss of deep, tendon reflexes	Mild or moderate. Objective sensory loss ; moderate paresthesias	Severe objective sensory loss or paresthesias interfering with functioning	-
NEUROMOTOR	None or no change	Subjective weakness No objective findings	Mild objective weakness without significant	Objective weakness with impairment of function	Paralysis

# Annexe 15

## FICHE D'ENREGISTREMENT - SIOP 2001

<b>SIOP 2001</b> <i>(Recommandations Thérapeutiques)</i>	<b>FICHE D'ENREGISTREMENT</b>
---	-------------------------------

✚ **POUR ENREGISTRER UN PATIENT,  
FAXER CETTE FICHE AU 04.78.78.27.15.**

**CENTRE n°** [ ][ ] (N° attribué par le Centre de Coordination)

Centre hospitalier : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_

Nom du médecin qui inclut le patient : \_\_\_\_\_

**PATIENT n°** [ ][ ][ ][ ] (= SIOP Sequence Nr - N° attribué par le Centre de Coordination)

Date d'enregistrement à l'UBET (à remplir par le Centre de Coordination)..... [ ][ ]/[ ][ ]/[ ][ ]

Identifiant patient ..... [ ]

(Première lettre du prénom + 2 premières lettres du nom + date de naissance du patient - John Smith, né le 15/12/1980 = JSM15121980)

Date de début de traitement..... [ ][ ]/[ ][ ]/[ ][ ]

**CONSENTEMENT SIOP 2001 SIGNE (CNIL)** ..... Oui Non

**GROUPE D'ENREGISTREMENT DU PATIENT**

1. Patient avec une tumeur localisée unilatérale.....	<small>Oui Non</small> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Patient avec une tumeur métastatique unilatérale .....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Patient avec une tumeur bilatérale.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Patient avec une néphroblastomatose.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Pour validation, indiquer : le nom et la signature de l'investigateur réalisant l'enregistrement

Identification Investigateur	Date	Signature
	[ ][ ]/[ ][ ]/[ ][ ]	



# Annexe 16

## FICHE DE RANDOMISATION - ESSAI SIOP 2001

**ESSAI SIOP 2001**

**FICHE DE RANDOMISATION**

✉ **POUR RANDOMISER UN PATIENT,  
FAXER CETTE FICHE AU 04.78.78.27.15.**

**CENTRE n°**    (N° attribué par le Centre de Coordination)

Nom du médecin qui inclut le patient : .....

Centre hospitalier : .....

Ville : .....

Pays : FRANCE

Téléphone : .....

Fax de retour de randomisation : .....

**PATIENT n°**     (= SIOP Sequence Nr)

**IDENTIFIANT PATIENT**

*A remplir par l'investigateur, N° et identifiant attribué lors de l'enregistrement dans le SIOP 2001.*

Date de randomisation à l'UBET (à remplir par le centre de coordination) .....

/   /

Initiales du patient (3 premières lettres du nom) .....

Date de naissance (6 mois < âge < 18 ans) .....

/   /

Date de la chirurgie (dans les 15 jours précédant la randomisation) .....

/   /

Stade du néphroblastome (2 ou 3) .....

Néphroblastome de risque intermédiaire .....

Oui Non

**VERIFICATION DES CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION**

**1. Critères d'inclusion**

- 1.1. 6 mois < âge < 18 ans .....
- 1.2. Néphroblastome unilatéral .....
- 1.3. Stade II ou III, risque intermédiaire histologique .....
- 1.4. Aucun traitement préalable avant J1 du traitement pré-opératoire .....
- 1.5. Absence de métastase .....
- 1.6. Tolérance au traitement permettant la suite du protocole .....
- 1.7. Pré-traitement en accord avec le protocole .....
- 1.8. Surveillance possible pendant au moins 2 ans .....
- 1.9. Consentement signé des parents .....

Oui Non

**2. Critères d'exclusion tous vérifiés** .....

Oui Non

**SIGNATURE DE L'INVESTIGATEUR :** .....

**Date :**   /   /

**RANDOMISATION**

**Avec** Doxorubicine (Doxorubicin) .....

**Sans** Doxorubicine (**No** Doxorubicin) .....

Numéro attribué au patient lors de la randomisation .....