

PHiTT

Étude de phase 3 randomisée évaluant et comparant l'efficacité de différents traitements chez des patients ayant un hépatoblastome à bas risque, à risque intermédiaire ou haut risque ou un carcinome hépatocellulaire résécable ou non

Phase : III

Type d'essai : Interventionnel

Thème spécifique : Cancers Rares, Pédiatrie

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

GROUPES A, B, D avec une résorption de la métastase et pour le groupe E : établir une banque d'échantillons biologiques pour les études biologiques et de toxicité.

GROUPE B1 : évaluer si le traitement par 4 cures est aussi efficace que celui par 6 cures.

GROUPES C et D sans résorption de la métastase : comparer les bénéfices et la toxicité des différents régimes de chimiothérapie utilisées.

GROUPE F : déterminer le bénéfice des molécules ajoutées aux cures GEMOX et PLADO.

Objectifs secondaires

Évaluer la survie sans événement, la survie sans échec, la survie globale et les résultats de toxicité et de chirurgie.

Déterminer une nouvelle stratification des risques globaux.

Évaluer les biomarqueurs diagnostiques et pronostiques.

Comparer le plan biologique du carcinome hépatocellulaire chez l'enfant avec celui chez l'adulte.

Développer une analyse génomique et/ou de biomarqueurs permettant de prédire les enfants ayant un risque augmenté de développer une toxicité en lien avec la chimiothérapie.

Établir une banque d'échantillons biologiques pourvue d'annotations pathologiques et cliniques.

Évaluer un outil de planification chirurgicale visant à impacter les procédés de prise de décision en POST-TEXT III et IV HB.

Résumé / Schéma de l'étude

Les patients sont répartis en 6 groupes selon leur pathologie (hépatoblastome ou carcinome hépatocellulaire) et leur niveau de risque.

Groupe A (hépatoblastome à très bas risque) : une chirurgie résectrice est effectuée puis les patients sont répartis en 2 cohortes selon le statut histologique de leur pathologie.

- Cohorte A1 : les patients sont suivis sans être traités.

- Cohorte A2 : les patients reçoivent du cisplatine en IV à J1, répété toutes les 3 semaines pendant 2 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Groupe B (hépatoblastome à bas risque) : tous les patients reçoivent 2 cures de cisplatine en IV espacées de 2 semaines puis ils sont répartis en 2 cohortes selon leur statut chirurgical.

- Cohorte B1 : les patients sont randomisés en 2 bras.

Bras B1a : les patients reçoivent du cisplatine en IV toutes les 2 semaines pendant 2 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Bras B1b : les patients reçoivent du cisplatine en IV toutes les 2 semaines pendant 4 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

- Cohorte B2 : tous les patients reçoivent du cisplatine en IV toutes les 2 semaines pendant 2 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Le statut chirurgical des patients est à nouveau évalué après ces 2 cures : les patients dont le cancer reste non résécable sont traités selon les recommandations locales et les patients dont le statut chirurgical évolue vers résécable reçoivent 2 cures supplémentaires de cisplatine en IV espacées de 2 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Groupe C (hépatoblastome de risque intermédiaire) : les patients sont randomisés en 3 cohortes.

- Cohorte C1 : les patients reçoivent une chimiothérapie de type SIOPEL-3HR avec du cisplatine en IV à J1, du carboplatine en IV à J15 et de la doxorubicine en IV à J15 et J16.

Le traitement est répété toutes les 4 semaines pendant 5 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Une ablation chirurgicale de la tumeur est également effectuée avant le début de la cinquième cure et en dehors des jours de perfusion.

- Cohorte C2 : les patients reçoivent une chimiothérapie de type C5VD avec du cisplatine en IV à J1, du 5-fluorouracine en IV à J2, de la doxorubicine en IV à J1 et J2 et de la vincristine en IV à J2, J9 et J16.

Le traitement est répété toutes les 3 semaines pendant 6 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Une ablation chirurgicale de la tumeur est également effectuée avant le début de la cinquième cure et en dehors des jours de perfusion.

- Cohorte C3 : les patients reçoivent une chimiothérapie de type CDDP-M avec du cisplatine en IV toutes les 2 semaines pendant 6 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Une ablation chirurgicale de la tumeur est également effectuée avant le début de la cinquième cure et en dehors des jours de perfusion.

Groupe D (hépatoblastome de haut risque) : tous les patients reçoivent du cisplatine en IV à J1, J8 et J15, J29, J36, J43, J57 et J64 et de la doxorubicine en IV à J8, J9, J36, J37, J64 et J65 puis une chirurgie est réalisée et les patients sont répartis en 2 cohortes en fonction de l'évolution des métastases pulmonaires après la chimiothérapie et l'intervention chirurgicale.

- Cohorte D1 : les patients n'ayant plus de métastases pulmonaires reçoivent du carboplatine en IV à J1 en association avec de la doxorubicine en IV à J1 et J2 répété toutes les 3 semaines pendant 3 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

- Cohorte D2 : les patients dont les métastases pulmonaires persistent sont randomisés en 2 bras.

Bras D2a : les patients reçoivent du carboplatine en IV à J1 en association avec de la doxorubicine en IV à J1 et J2 pendant la première, troisième et cinquième cure de 3 semaines et du carboplatine en IV en association avec de l'étoposide à J1 et J2 pendant la deuxième, quatrième et sixième cure de 3 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Bras D2b : les patients reçoivent du carboplatine en IV à J1 en association avec de la doxorubicine en IV à J1 et J2 pendant la première, troisième et cinquième cure de 3 semaines et de la vincristine en IV à J1 en association avec de l'irinotécan en IV de J1 à J5 et de la vincristine en IV à J8 pendant la deuxième, quatrième et

sixième cure de 3 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Groupe E (carcinome hépatocellulaire) : tous les patients sont traités chirurgicalement pour ablation du tissu cancéreux et sont répartis en 2 cohortes en fonction du type de tumeur.

- Cohorte E1 : les patients ayant un carcinome hépatocellulaire secondaire sont suivis et ne reçoivent aucun traitement.
- Cohorte E2 : les patients ayant un carcinome hépatocellulaire de novo reçoivent une chimiothérapie de type PLADO avec du cisplatine en IV à J1 en association avec de la doxorubicine en IV à J1 et J2, répété toutes les 3 semaines pendant 4 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Groupe F : les patients peuvent avoir une greffe et sont randomisés en 2 cohortes.

- Cohorte F1 : les patients reçoivent une chimiothérapie de type PLADO avec du cisplatine en IV à J1 et de la doxorubicine en IV à J1 et J2 en association avec du sorafénib PO 2 fois par jour de J3 à J21.

Le traitement est répété pendant 3 cures en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

- Cohorte F2 : les patients reçoivent une chimiothérapie de type PLADO avec du cisplatine en IV à J1 et de la doxorubicine en IV à J1 et J2 en association avec du sorafénib PO 2 fois par jour de J3 à J14 pendant les première et troisième cures de 2 semaines et une chimiothérapie de type GEMOX avec de la gemcitabine en IV et de l'oxaliplatine en IV à J1 en association avec du sorafénib PO 2 fois par jour de J2 à J14 pendant les deuxième et quatrième cures de 2 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicités.

Critères d'inclusion

- 1 Âge \leq 30 ans.
- 2 Hépatoblastome clinique et hépatoblastome et carcinome hépatocellulaire confirmés histologiquement. Les patients n'ayant pas eu de confirmation histologique à cause d'une contre-indication chirurgicale sont autorisés.
- 3 Indice de Lansky ou de Karnofky \geq 50 %.
- 4 Pour les patients du groupe A : hépatoblastome de très bas risque.
- 5 Pour les patients du groupe B : hépatoblastome de bas risque.
- 6 Pour les patients du groupe C : hépatoblastome de risque intermédiaire.
- 7 Pour les patients du groupe D : hépatoblastome de haut risque, maladie inflammatoire chronique de l'intestin et/ou occlusion intestinale et traitement concomitant par millepertuis.
- 8 Pour les patients du groupe E : carcinome hépatocellulaire de novo.
- 9 Pour les patients du groupe F : carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique, neuropathie sensorielle périphérique accompagnée d'une insuffisance fonctionnelle.
- 10 Fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles $> 0,75 \times 10^9/L$, plaquettes $> 75 \times 10^9/L$.
- 11 Fonction rénale : clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min.
- 12 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude.
- 13 Fonction cardiaque : fraction de raccourcissement ≥ 28 % ou fraction d'éjection ≥ 47 %.
- 14 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Maladie en rechute Infection mal maîtrisée.
- 2 Tumeur maligne secondaire.
- 3 Traitement antérieur par chimiothérapie ou tout agent anti-cancéreux.
- 4 Vaccin vivant atténué administré pendant l'étude.
- 5 Greffe récente d'organe solide (les patients ayant eu une transplantation orthotopique du foie sont autorisés).
- 6 Toute condition pouvant empêcher le patient de se conformer aux contraintes du protocole.
- 7 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Août 2017
Fin estimée des inclusions : Décembre 2022
Nombre de patients à inclure : 300

Etablissement(s) participant(s)

> CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Coordonnateur(s)

Dr. Sophie TAQUE
CHU-Rennes

Promoteur(s)

CHU de Rennes

Dernière mise à jour le 01 mars 2019

< PRÉCÉDENT

^
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >