

官方名称：

Percutaneous Hepatic Perfusion vs Best Alternative Care in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma (FOCUS)



面向患者：

肝主导眼黑色素瘤(OM)患者

2015 年 1 月 ~ 2019 年 7 月 临床三期试验

研究目的：

本研究将评估两组患有从眼睛向肝脏转移的黑色素瘤患者：

一组（50%）将获得专门作用于肝脏的高剂量化疗；

另一组（50%）将获得 4 种标准的最佳替代治疗方案。

每组中的患者将进行重复周期的治疗，直到肝脏中的癌症进展或者患者死亡。这项研究将评估评估 melphalan（马法兰）/ HDS 临床治疗肝主导眼黑色素瘤(OM)患者的疗效，安全性和药代动力学的研究，新的治疗方案下患者的存活率，癌症对治疗方案反应的时间。

试验方式：

实验组：melphalan/ PHP (Alkeran)

按照理想体重，通过经皮肝灌注（PHP）直接给予肝脏 3 mg / kg 的马法兰，持续 30 分钟，然后 30 分钟后冲洗。治疗周期每 6 ~ 8 周重复一次，直到疾病进展。

对照组：BAC (Best Alternative Care) - TACE

BAC 下的第 1 项：TACE (肝动脉化疗栓塞)

BAC 下的第 2 项：Systemic Dacarbazine (达卡巴嗪)

每天给予达卡巴嗪，按照 250 毫克/平方米的体重，静脉输液，持续 5 天，每 3 周重复治疗一次。

BAC 下的第 3 项：Systemic Ipilimumab (Yervoy)

每天给予 Ipilimumab，按照 3mg / kg，静脉输液，每 3 周 90 分钟，共 4 次治疗。

BAC 下的第 4 项：Systemic Pembrolizumab (Keytruda)

每天给予 Pembrolizumab，按照 2mg / kg，静脉输液，每 3 周 30 分钟，直到癌症进展。

该研究将由 3 个阶段组成：筛查阶段，治疗阶段和随访阶段。

筛选阶段：

筛查阶段将在随机分组前 28 天内进行，以确定每位患者的参与资格。这些评估将包括病史，体格检查，参照美国东部肿瘤协作组（ECOG）制定的身体表现状态（PS），12 导联心电图（ECG），超声心动图（ECHO），生命体征，血液学和病理学评估，以及对经皮肝灌注（PHP）脉管系统的相容性评估等。

治疗阶段：

合格患者将随机分配至试验组和对照组进行治疗，并且必须在分组后 14 天内进行治疗。对于试验组的患者最多可进行 6 次治疗。每个治疗周期为 6 周，在下一次治疗前可延迟 2 周。每 12 周（+ 2 周），两组患者均会评估肿瘤状况，直至肝病进展为止。如果患者仅接受 1 次治疗，疾病评估将在第一次治疗后 12 周进行。评估将由独立审查委员会（IRC）进行审查，也被称为独立中央审查。如果从治疗造成的副作用恢复所需时间超过 8 周，melphalan/ HDS 治疗也将停止。治疗结束后的随访将在最终治疗后约 6 至 8 周进行。任何患者的研究治疗的最长期限为 12 个月。

后续阶段：

如果疾病在治疗结束后没有进展，疾病评估将每 12 周（+ 2 周）进行一次，直到癌症进展。患者在接受治疗完成后头两年，每六个月接受一次电话联系，直至患者死亡，同意撤回或随访结束，以先到者为准。

接受标准：

- 1，大于 18 岁且小于 90 岁的男性或女性患者。
- 2，患者体重必须 $\geq 35\text{kg}$ （由于使用 Delcath 肝输送系统对股动脉和静脉的经皮导管插入的尺寸有限制）。
- 3，组织学或细胞学证实的眼部黑素瘤转移至肝小于 50%或更少。
- 4，肝脏疾病必须做计算机断层扫描（CT）和磁共振成像（MRI）检查。
- 5，如果危及生命的进行性疾病（PD）在肝脏中，接受术前放射学研究中存在有限的肝外疾病则可以被接受。（有限的肝外疾病在本协议中定义如下：转移至另一个器官（骨，皮下或肺），不超过 2 个结节并适合切除或放疗。肝外病变应不大于直径 2 厘米。这种有限的肝外疾病适合手术切除或放疗。）
- 6，用于确定资格的检查（胸部/腹部/骨盆的 CT 扫描和肝脏的 MRI）必须在分组之前的 28 天内进行。在筛查中需要做肝脏的 MRI 来验证 CT 检查，以准确反映肝脏疾病的状况。

7, 患者在治疗前一个月不得对其恶性肿瘤进行化学疗法, 放射治疗, 化疗栓塞, 放射性栓塞或免疫栓塞, 并且必须从研究方案附录 B 中列出的治疗和诊断方案的所有副作用中恢复。接受抗程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 免疫治疗的患者, 如 pembrolizumab (彭博罗珠单抗) 或 nivolumab (奈韦单抗), 或细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 阻断抗体如 ipilimumab (伊曲单抗), 应在 melphalan/ HDS 治疗前等待 8 周。

8, 患者在筛查和治疗前一天必须达到 0-1 的 ECOG 身体状态。

9, 患者必须具有足够的肝功能, 上限正常值的 2 秒内, 总血清胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常上限 (ULN) 和凝血酶原时间 (PT)。天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶 (AST / ALT) 必须 $\leq 2.5 \times$ ULN。

10, 患者血小板计数 $> 100,000 / \mu\text{L}$, 血红蛋白 $\geq 10.0\text{gm} / \text{dL}$, 白细胞计数 (WBC) $> 2,000 / \mu\text{L}$, 绝对中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9 / \text{L}$, 血肌酐 $\leq 1.5\text{mg} / \text{dL}$, 除非测得的肌酐清除率 $> 40 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ 。

11, 必须签署知情同意书。

不能接受的标准:

1, 患有 Child-Pugh B 型或 C 型肝硬化或病史, 内镜检查或放射学检查确证门静脉高压症。

2, 患有按照纽约心脏协会功能标准 II, III 或 IV 型活动性心脏病, 包括不稳定的冠状动脉综合征 (不稳定或严重心绞痛, 近期心肌梗死), 恶化或新发充血性心力衰竭, 明显的心律失常和严重的瓣膜疾病必须进行评估, 以预防全身麻醉后带来的风险。

3, 患有临床上明显的肺部疾病的病史, 因为这种情况下不能使用全身麻醉。

4, 对于具有生育能力的女性患者 (在过去 12 个月内有月经期): 为避免治疗期间的月经而不愿意或不能接受激素抑制。

5, 对于具有生育能力的女性患者 (即在过去 12 个月内有月经期): 在入选前 7 天内必须进行阳性血清妊娠试验 (β -人绒毛膜促性腺激素)。

6, 具有生育能力且性活跃的女性和有生殖能力的伴侣的性活跃男性: 直到最后一次接受治疗后 6 个月, 不愿意或不能使用适当的避孕方法。

7, 哺乳妇女不在考虑范围内。

8, 服用免疫抑制药物或无法从慢性抗凝治疗中暂时除去的患者。

9, 具有全身性表现的活动性细菌感染 (不适, 发烧, 白细胞增多症) 且在完成适当的治疗前不符合条件的患者。

10, 碘对比过敏反应严重的患者, 不能用抗组胺药和类固醇进行预防治疗 (因为 Delcath 系统手术需要肝血管造影)。

11, 对马法兰或马法兰/ HDS 系统的成分具有或已知过敏反应的患者。

12, 乳胶过敏的患者

13, 患有肝素过敏史或肝素诱导的血小板减少症的患者。

- 14, 具有出血障碍史或具有颅内异常症状的患者, 这些患者会出现抗凝血 (如中风) 的风险。
- 15, 具有胃泌素瘤史, 肝血管系统与灌注不相容的患者或已知未解决的静脉分流。
- 16, 患有静脉曲张, 包括中度或大面积食管或胃静脉曲张, 或活动性消化性溃疡。
- 17, 之前做过胰腺十二指肠切除术 (Whipple's procedure) 的患者。
- 18, 患有脑转移癌或其他颅内病变的病人, 有基线放射学成像出血的风险。 主动感染包括乙型肝炎和丙型肝炎感染。 抗乙型肝炎核心抗体 (HBc) 阳性或乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 但 DNA 阴性的患者。
- 19, 不受控制的内分泌疾病, 如糖尿病, 甲状腺机能亢进或甲状腺功能亢进。
- 20, 没有从以前治疗的副作用恢复到 ≤ 1 级 (基于国家癌症研究所 (NCI) 不良事件的常用标准 (CTCAE v.4.03))。某些不太可能发展成严重或危及生命的副作用, 例如脱发允许在 > 1 级。