

2018 年美国临床肿瘤协会（ASCO）儿童实体肿瘤部分摘要

高危横纹肌肉瘤低剂量维持化疗：欧洲儿童软组织肉瘤研究组报告

Gianni Bisogno, Gian Luca De Salvo, Christophe Bergeron, et al.

最新突破进展摘要：LBA2

背景：大多数局限期的 RMS 在标准治疗后可获得完全缓解，但仍有大约 20%-30% 的患者复发，预后差。本研究探讨根据 EpSSG 的危险分层定义为高危非转移性 RMS 患者，在标准化疗后加上维持节拍化疗是否可延长其总生存。

方法：年龄 6 个月-21 岁，腺泡型 RMS (N0) 或预后不良部位不能完全切除 (Group II 或 III) 胚胎型横纹肌肉瘤和/或伴有淋巴结转移 (N1)，采用 9 个疗程含异环磷酰胺、长春新碱、放线菌素 D 多柔比星的化疗联合手术和/或放疗等标准治疗后获得完全缓解的患者入组。随机进入停止治疗组 (标准治疗组, 186 例) 或维持化疗组 (维持组, 185 例)，维持化疗组采用长春瑞滨 25mg/m² d1、8、15 静脉注射和环磷酰胺 25 mg/m² 每天持续口服。每 28 天为一个疗程，共 6 个疗程。这个研究初始的设计是在 (假设) 双侧检验 α 为 5% 的水平上，有 80% 的把握度检测到 3 年无事件生存率 (EFS) 从 55% 提高到 67%，风险比为 0.67，但随后修订为允许检测到维持治疗组的复发率相对下降 50%，把握度为 80%，双侧检验 α 为 5% 水平。

结果：从 2006 年 4 月至 2016 年 12 月收治 670 例患者，371 例确认符合入组标准，其中 186 例随机进入标准治疗组，185 例随机分配至维持治疗组。两组间临床特征均衡，其中胚胎性横纹肌肉瘤 (ERMS) 占 67%，腺泡型横纹肌肉瘤 (ARMS) 占 33%，患者年龄大于 10 岁的占 21%；IRS 肿瘤分组为 III 组的占 86%；伴淋巴结转移 N1 的患者占 16%。最常见的肿瘤原发部位为脑膜旁 (占 32%) 和“其他”部位 (占 23%)。对存活患者中位随访 5 年结果显示，3 年 EFS 和 OS 在维持治疗组和标准治疗组分别为：EFS 为 78.4% (95%CI: 71.5~83.8) 对 72.3% (95%CI: 65.0~78.3, P=0.061)；OS 为 87.3% (95%CI: 81.2~91.6) 对 77.4 (95%CI: 70.1~83.1, P=0.011)。维持治疗组的毒性反应可控：3~4 级中性粒细胞减少伴发热的患者比例为 25%，4 级神经毒性比例为 1.1%。

结论：在标准治疗后加上维持治疗可显著延长高危 RMS 患者的 OS，结果支持将维持治疗纳入未来 EpSSG 的研究中。

COG AAL0434: 奈拉滨在初诊 T 细胞恶性肿瘤的一项随机试验

Kimberly P. Dunsmore, Stuart Winter, Meenakshi Devidas, et al.

摘要 (Abstract number: 10500)

背景: 奈拉滨 Nelarabine (NER) 是一种 T 细胞特异性药物, FDA 批准其用于至少两种化疗方案治疗失败的患者。COG AAL0434 试验评价初诊 T-ALL 和 T-LL 患者在接受增强 BFM (ABFM) 方案化疗中加入奈拉滨后, 其安全性和有效性。

方法: AAL0434 纳入 2007—2014 年期间了 1895 例患者, 对接受 ABFM 方案治疗的患者, 进行 2×2 随机分组。患者随机接受递增剂量甲氨蝶呤 (无亚叶酸钙解救) 联合培门冬酰胺酶 (CMTX) 或大剂量 MTX 含亚叶酸钙解救 (HDMTX)。中、高危险度的 T-ALL 和 T-LL 患者随机分为接受或不接受 6 程 NEL 650mg/m²/d×5 天的治疗。中度和高危 T-ALL 患者接受预防性治疗 (1200 cGy) 或 (1800 cGy, CNS3) 治疗量的头颅照射。诱导失败的 T-ALL 患者均非随机接受 HDMTX + NEL 治疗。

结果: 所有随机 T-ALL 患者, 4 年无病生存率 (DFS) 和总生存率 (OS) 分别为 84.3 ± 1.1% 和 90.2 ± 0.9%。随机分为 NEL 组 (n=323) 和无 NEL 组 (n=336) 的 T-ALL 患者 4 年 DFS 率分别为 88.9 ± 2.2% 和 83.3 ± 2.5% (P=0.0332)。随机分配至 CMTX 组的患者中, NEL 组 (147 例) 和非 NEL 组 (151 例) 的 4 年 DFS 分别为 92.2 ± 2.8% 比 89.8 ± 3%, P=0.3825。对于随机至 HDMTX 组的患者, NEL (n=176) 组和非 NEL (n=185) 组的 4 年 DFS 分别为 86.2 ± 3.2% 和 78.0 ± 3.7% (p=0.024)。4 个组的 DFS 之间比较有显著性差异 (P=0.002), MTX 与奈拉滨的随机无显著性交互作用 (P=0.41)。分配至 HDMTX/NEL 组的 T-ALL 诱导失败的患者 (n=43) 4 年 DFS 为 54.8 ± 8.9%。在高危 T-LL 患者中, Nelarabine 并没有显示出优势, 有 NEL (n=60) 和无 NEL (n=58) 组的 4 年 DFS 分别为 85±5.6% vs 89±4.7%, p=0.2788。总毒性和神经毒性均可接受, 在所有四组之间无显著差异。

结论: COGAAL0434 是对初诊 T-ALL 和 T-LL 进行的迄今最大规模的试验, 总体效果显著。Nelabin 改善儿童和年轻成人 T-ALL 的 DFS, 应成为此人群新的标准治疗。

临床试验资料: NCT00408005。

朱佳 译

儿童肿瘤组（COG）：右丙亚胺对急性髓系白血病患者左心室功能及疗效的影响

Kelly D. Getz, Lillian Sung, Kasey Leger, et al.

摘要（Abstract number: 10501）

背景：儿童急性髓系白血病（AML）的总生存率（OS）已达 65% 以上，原因之一是使用了含蒽环类（ATC）药物的化疗方案。ATC 有增加心脏毒性的风险。心脏保护剂右丙亚胺（DEX）可减轻治疗相关心脏损伤。虽然资料显示使用 DEX 获益较好，儿科 AML 患者的研究为数不多。鉴于儿科 AML 治疗中较多使用 ATC，评估 DEX 在儿童 AML 的效果较关键。

方法：在 COG AAML1031 试验中，经治医师考虑使用 DEX。在每次治疗过程和随访期间，记录 DEX 的使用情况、射血分数（EF）和缩短分数（SF）。每个疗程计算 EF 值自基线的绝对变化（ Δ EF）。早期 LVSD 定义为从一线治疗开始至治疗结束随访 1 年任何 EF<50% 或 SF<24%。比较 DEX 治疗组和对照组每一疗程的 Δ EF、LVSD 的发生、3 年 OS 和无病生存率（DFS）。

结果：共纳入 1014 例患者，在接受 ATC 治疗的患者中，有 96 例均接受 DEX 治疗，918 从未接受过 DEX 治疗。用或不用 DEX 两组间在性别、年龄、种族、初始白细胞计数、危险组和治疗分布上类似。DEX 组的 EF 降幅比未用 DEX 组的患者小（疗程特定的 Δ EF 中位数：0 至 -4 vs 0 至 -6.4；所有 $P < 0.05$ ）。早期 LVSD 的总体风险较低（6.3% 比 19.2%，RR=0.33，95% CI: 0.15~0.72， $P=0.005$ ）。DEX 对女性 LVSD 风险的影响尤其显著（RR=0.16，95% 可信区间 0.05 - 0.65）。用 DEX 的患者与未用 DEX 组相比，3 年 OS（71.9% 比 63%， $P=0.093$ ）和 EFS（54.4% vs 44.2%， $P=0.070$ ）无明显增高。

结论：在儿童 AML 治疗中，右丙亚胺引起更低幅度的 EF 降低和更低早期 LVSD 的风险。因病例数不足，尚未检测出 OS 和 EFS 上的差异。需要更长期的随访来阐明 DEX 的获益。

朱佳 译

加利福尼亚癌症中心收治儿童、青少年和年轻成人急性淋巴母细胞白血病（ALL）的生存提高

Elysia Marie Alvarez, Marcio H. Malogolowkin, Qian Li, et al.

摘要 (Abstract number: 10502)

背景: 以往发现在专科癌症中心(SCC)接受诱导治疗的青少年和年轻人 (AYA) 患者在诊断的 60 天内早期死亡率较社区医院低。然而, 在人口水平尚未评估过治疗地点对长期生存的影响。

方法: 使用与全国住院数据库相连的加利福尼亚癌症登记住院资料数据, 筛选出 1991~2014 年间 7724 名接受初始住院治疗的儿童 (0~18 岁) 和 AYAs (19-39 岁) 原发急性淋巴细胞白血病的患者。将患者分类为在诊断的 3 年内, 在 SCC (儿童肿瘤协作组或国家癌症研究所指定的癌症中心) 接受全部或部分/无治疗两组。对 SCC 的每个年龄组的倾向性进行评分。对逆治疗概率加权, 运用多变量 Cox 回归模型; 评估治疗地点、社会人口学和临床因素与白血病特定生存率之间关联的大小。统计危险比(HRS)和 95% 置信区间 (CI)。

结果: 共有 21.3%的儿童和 42.6%的 AYAS 在研究期间死亡 (中位随访时间: 11.6 年)。78%的儿童 (n=4511) 和 19%的 AYAS (n=356) 在 SCCS 接受了所有的治疗。多变量模型显示, 在 SCC 接受全部治疗 (VS 部分/无治疗) 与更好的白血病特异性生存相关 (儿童 0.86, CI 0.75~0.99)、(AYA 0.83, CI 0.72-0.97)。在两个年龄组中, 年龄较大者、西班牙裔和非裔美国人与 (非西班牙裔白人)、有公共保险 (vs 私人) 和合并症者生存率更差。

结论: 我们的结果表明, 全程在 SCC 治疗的儿童和 AYAs 有更好的白血病特异性生存。与 AYA 对比, 大多数儿童在 SCC 接受治疗和护理, 但两个年龄组均可从 SCC 的治疗中受益。这就强调这些患者转诊至 SCCS 中治疗的必要性。

朱佳 译

SPRINT: MEK 1/2 抑制剂司美替尼 (AZD6244, ARRY-1428) 治疗 1 型神经纤维瘤病 (NF1) 与不能手术的丛状神经纤维瘤 (PN) 的 II 期研究

Andrea M. Gross, Pamela Wolters, Andrea Baldwin, et al.

摘要 (Abstract number: 10503)

背景: NF1 中的 PN 可能导致较大的并发症, 并且没有已经获得批准的药物治疗。在 Selumetinib (司美替尼) I 期临床试验中, 17/24 例 (71%) 患者的有部分反应 (PR) (DOBI 等英格兰医学杂志 2016; 375 : 2550-2560)。这项开放的 II 期研究 (NCT01362803) 的目的是明确司美替尼治疗 PN 的 PR 率与 PN 相关的并发症的变化。

方法: 2~18 岁 NF1 患者、不可手术的 PN、有 ≥ 1 项合并症的 PN 患者接受推荐的 II 期剂量 (25 mg/m²), 连续给药 (1 周期为 28 天) 治疗。应用容积 MRI 分析评价疗效 (PR= PN 靶体积减少 $\geq 20\%$), 每 4 程后进行标准化评估 PN 相关的并发症 (疼痛, 毁容, 功能性疾病)。

结果: 五十名儿童 (男 30 例, 中位年龄 10.2 岁, 范围 3.5-17.4 岁) 入组。最常见的 PN 相关并发症为畸形 (n=44)、运动功能障碍 (n=33) 和疼痛 (n=28)。截至 2017 年 11 月 5 日: 中位疗程数为 19.5 (范围 0-29), 仍有 38 例患者在治疗中; PN 体积变化的中位数为 -27.7% (范围 -50.6%-2.2%); 最佳反应: PR (36 例, 72%), 病情稳定 (12 例, 24%), 2 例 (4%) 无再分期。36 例 PR 中, 有 32 例是经 ≥ 2 次连续的扫描后证实, 22 例在第一次达到 PR 的 1 年后仍持续 PR。在基线和 1 年末之间的评估中, 父母和儿童报告的疼痛强度和疼痛干预评分得到显著改善 (P<0.01), 受累肌群力量强度 (0~5 级) /关节和运动范围 (程度) 也得到好转 (P<0.01)。最常见的毒副反应为恶心/呕吐、腹泻、无症状肌酸激酶升高、痤疮样皮疹和甲沟炎。12 例降低了司美替尼剂量, 5 例退出了治疗。

结论: 本研究的反应率 (72%) 证实了我们以往观察的反应率 (71%)。大多数反应持续 ≥ 6 个月。PN 相关疼痛和运动损伤的改善表明司美替尼能给患者带来临床获益。数据验证与进一步分析还在进行中。临床试验资料: NCT01362803。

朱佳 译

曲美替尼（Trametinib）在小儿神经纤维瘤病 1 型（NF-1）相关的丛状神经纤维瘤患者中的应用- 一项 I / IIA 期研究。

Geoffrey Brian McCowage, Sabine Mueller, Christine A. Pratilas, et al.

摘要（Abstract number: 10504）

背景：丛状神经纤维瘤（PNS）的进展可引起 NF-1 功能丧失。NF-1 相关的 PNS 可在年轻患者的不同部位发生，有程度各异的并发症。许多患者在手术进展，目前还没有获得批准的全身性治疗方法。一项 I/IIA 期剂量递增队列研究（NCT02124772）评估 MEK 抑制剂曲美替尼在儿科各种肿瘤类型中的推荐剂量；疾病谱中包含了 NF-1 PN。我们对曲美替尼在儿童 NF-1 相关 PN 患者中的安全性和临床效益作中期分析。

方法：对 1 月~18 岁的症状显著的、不可切除的 NF-1 相关 PN 患者，予以曲美替尼 0.025~0.040 mg/kg/d 治疗。主要目标是安全性，次要目标包括使用发布的 MRI 容积标准独立评估肿瘤反应。

结果：二十六例患者接受曲美替尼治疗（0.025 mg/kg/d, n=21; 0.032 mg/kg/d, n=1; 0.040 mg/kg/d, n=4）。本结果来自疾病扩展队列的 10 例患者（n=10）。中位治疗时间为 408 d（范围 360-429 d），8 例（80%）在数据截止日期（2017 年 9 月）时仍然进行治疗。中位年龄为 5.5 岁（范围 1-16 岁），既往治疗包括手术（n=5）、生物制品（n=1）和靶向治疗（n=1）。10 例中有 9 例（90%）有治疗相关的 AES（TRAEs）。1 例因 TRAE 中断治疗。最常见的 TRAEs 为甲沟炎（50%）和皮疹（40%）。治疗期间无死亡病例。对所有 NF-1 PN 队列分析（n=26）仍然在进行中；在全部队列中，26 例中有 12 例（46%）经 IR 评估达到（PR）（体积减少 \geq 20%），有效的 12 例中，有 10 例（83%）仍然有反应。

结论：Trametinib 在与 NF-1 相关的 PN 儿科患者中安全性可控。使用体积标准法评价反应，观察到的曲美替尼客观反应值得在儿科人群中继续研究。临床试验信息：NCT0212472

朱佳 译

达拉非尼 Dabrafenib 在 BRAF V600 阳性的高级别胶质瘤患儿中的应用

Darren R Hargrave, Lucas Moreno, Alberto Broniscer,

摘要 (Abstract number: 10505)

背景: BRAF V600 突变激活 MAPK/ERK 通路, 是多种肿瘤的致癌驱动因子, 儿童脑肿瘤就是其中之一。对于高级别胶质瘤 (HGG) 的患者有效的治疗方法不多, 约 5% 的患者有 BRAF V600 的改变。激酶抑制剂达拉非尼(靶向 BRAF V600 突变)在一项 I/IIA 期队列研究 (Kiehl 等人, ASCO 2015; NCT0167711) 中显示, 在不同类型的儿童肿瘤中, 有较好的耐受性。本文汇报在剂量递增 (ESC) 及疾病扩展 (Exp) 队列研究中, 达拉非尼在 HGG 患者中的安全性和临床获益初步结果。

方法: 对 1 岁至 18 岁的 BRAF V600 阳性、接受 ≥ 1 种标准治疗后难治/进展的 HGG 患者用达拉非尼治疗 ESC 组 (bid) 或在 EXP 组接受推荐剂量为 5.25 mg/kg/d (<12 岁) 或 4.5 mg/kg/d (≥ 12 岁) 的治疗。不需要对疾病进行评估。主要目标是安全性和耐受性, 次要目标包括肿瘤反应和药代动力学。运用 RANO 标准由独立审查 (IR) 和研究者评估 (IV) 评估肿瘤反应。探索性分析包括独立的组织病理学检查和肿瘤生物学分析 (如突变、甲基化状况)。

结果: 两组有 31 例患者接受 (n=31) 达拉非尼治疗, ESC (n=8) 和 EXP (n=23)。中位年龄为 14 岁 (范围: 3-18 岁)。在两个队列中 (n=31), 最常见不良事件 (AE) (任何原因引起) 为: 疲劳 (48%)、呕吐 (42%) 和头痛 (39%)。3/4 度 AES 发生率为 12/31 (39%)。没有治疗中的死亡发生。中位治疗时间为 22 周 (范围为 4-225 周), 10/31 例 (32%) 的患者仍然接受治疗。由 IR 评估的客观反应率 (ORR) 为 45% (14/31, 3 例 CRS), INV 评估的 ORR 为 32% (10/31, 4 例 CR)。IR 观察到的中位有效时间为 7.7 个月 (95% CI, 3 个月-未评价)。13/19 (68%) 例有可评估病灶的患者获得最大肿瘤缩小程度 $\geq 50\%$ 。肿瘤突变和甲基化分析正在进行中。

结论: Dabrafenib 对 BRAF V600 阳性 HGG 患儿具有良好的耐受性, 持久客观反应表明其潜在的临床效益。临床试验信息: NCT0167701

朱佳 译

Dabrafenib (达拉非尼) 在儿童 BRAF V600 突变型复发/难治性低级别胶质瘤中有效性和安全性的 I/IIA 期研究

Mark W. Kieran, Eric Bouffet, Alberto Broniscer, et al.

摘要 (Abstract number: 10506)

背景: 许多儿童的低级别胶质瘤 (LGG) 的首选治疗仍是根治性手术切除。然而, 不能完全切除或复发的肿瘤患者需要其他治疗方法, 例如放疗或化疗。儿童 BRAF V600 突变型 LGG 患者可受益于 BRAF 抑制剂达拉非尼治疗。我们对达拉非尼治疗 BRAF V600 突变型儿童 LGG 患者的 I/IIA 期研究的 2 年随访数据进行两部分报道 (NCT0167711)。

方法: 第 1 部分确定第 2 阶段推荐剂量 (RP2D); 第 2 部分对达拉非尼在扩展的疾病谱中的应用进行评估, 包括 4 种儿童特有的肿瘤, 其中就包括 LGG。运用神经肿瘤反应评价标准 [RANO] 由研究者和独立 (IN) 审查员评估 LGG 的疗效。根据 NCI-CTCAE 版本 4 标准对不良事件 (AES) 进行评估。

结果: 三十二例复发、难治性或进展性 BRAF V600 突变型 LGG 儿童患者入组。登记 (2013 年 12 月至 2015 年 7 月)。其中 15 例入第 1 部分研究, (7 例进入 R2D 研究), 17 例进入第 2 部分研究。RP2d 确定 ≥ 12 岁的患者剂量为 4.5 mg/kg/d, < 12 岁的患者剂量为 5.25 mg/kg/d, 每个年龄组均为一天两次。常见的组织学包括毛细胞型星形细胞瘤 (n=13; 41%), 神经节细胞胶质瘤 (n=7; 22%), 多形性黄色星形细胞瘤 (n=3; 9%)。在中期分析 (2017 年 9 月) 中, 治疗的中位持续时间为 25 个月 (范围 0.1-42.6 月), 15 例仍在治疗。停药最常见的原因是治疗 1 年后自行停药。在所有剂量水平, 确定的总反应率 (ORR, 完全缓解 [CR] + 部分缓解 [PR]) 为 44% (95% CI, 26.4%~62.3%), 其中 1 例 CR 和 13 例 PR, 11 例病情稳定, 2 例在最佳缓解后进展。由 IND 评估的 PFS 中位时间为 35 个月 (95% CI, 12.9 个月- 未评价)。不分原因的, 常见的所有等级 AES 包括发热 (72%)、呕吐 (53%) 和头痛 (47%)。

结论: 达拉非尼在儿童复发、难治或进展的 BRAF V600 E 突变阳性的 LGG 患者中显示出可耐受性临床效应, 值得进一步的临床评价。临床试验信息: NCT0167711.

朱佳 译

高危神经母细胞瘤随机两种诱导化疗方案 COJEC 和 N5-MSKCC 的比较： H-NBL1.5 / SIOPEN 试验的早期结果。

Alberto Garaventa, Ulrike Poetschger, Dominique Valteau-Couanet, et al.

摘要 (Abstract number: 10507)

背景: 从 2013-2017 年, HNBL1.5 / SIOPEN 试验验证了这一假说, N5-MSKCC 诱导方案 (Kushner, JCO 2004) 比 rapid COJEC (LADSTEN, JCO 2010) 方案更能增加转移部位的完全缓解率 (MCR) 或无事件生存率 (EFS)。

方法: 符合条件的患者为 21 岁以下、MYCN 扩增 (MNA) 的或者无 MNA、年龄 12-18 个月的有节段性染色体改变或者 >18 个月任何基因异常的 4 期或 4S 期患者。患者按地域和转移部位分层。如果没有达到 MCR, 进一步治疗包括增加 2 TVD (Amoroso, Cancer Res Treat 2018), 原发肿瘤切除, BuMel 大剂量化疗, 原发部位照射, CH1418/CHO 抗体 ± IL2 加 13 顺式 RA。主要终点是用 N5 MSK 方案将 MCR 率提高到 45% (rapid COJEC 为 33%)。两年 EF 提高了 12.5%, 达到 52.5%。

结果: 630 例患者进行了随机, rapid COJEC 组有 313 例, N5 组有 317 例。56% 的患者为女性。99% 的患者为 4 期。中位年龄: 3.2 岁 (0.2-20.4), 婴儿 16 例, 56 例为 12-18 个月患者。中位随访: 1.7 年。未观察到主要终点有差异: rapid COJEC 的 2 年 EFS 为 53% ±4, N5-MSKCC 方案为 51% ±4。rapid COJEC 和 N5-MSKCC 诱导后转移病灶完全缓解(MCR)率分别为 33%和 37%。次要终点也未发现差异: rapid COJEC 和 N5-MSKCC 总生存率分别为 72% ±3 和 69% ±3。2 年复发无关死亡率 rapid COJEC 组为 8% ±2, N5-MSKCC 组为 6% ±2。复发/进展的累积发生率 rapid COJEC 组为 39% ±3, N5-MSKCC 组为 43% ±4。CTC 3~4 级毒性比较, rapid COJEC 组比 N5-MSKCC 有显著性优越性: 非血液学 47%比 68% (P=0.000), 一般情况受损 12% vs 19% (P=0.055); 中性粒细胞减少 94% vs 98% (P=0.020); 低血小板计数 91% vs 96% (P=0.031); 感染 24% vs 35% (P=0.005); 口腔炎 3% vs 26% (P=0.000); 恶心/呕吐 7% vs 16% (P=0.001); 腹泻 3% vs 7% (P=0.033); 高血压 10% vs 6% (P=0.050); 中枢神经毒性 0% vs 1% (P=0.049)。

结论: rapid COJEC 毒性较小, 观察到的主要和次要结果无差异。rapid COJEC 仍然是未来 SIOPEN 的标准诱导方案。临床试验信息: NCT0170416.

朱佳 译

复发性/难治性神经母细胞瘤采用伊立替康/替莫唑胺/达妥昔单抗 (dinutuximab)/粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (I/T/DIN / GMCSF) 的

II 期试验：一项来自 COG 的报告

Rajen Mody, Arlene Naranjo, Alice L. Yu, et al.

摘要 (Abstract number: 10508)

背景: COG ANBL1221 是复发/难治性神经母细胞瘤患者的一项随机 II 期临床试验。当研究显示 I/T/DIN/GMCSF 是进一步治疗的最佳组合时，随机实验被提前叫停。在随机到 I/T/DIN / GMCSF 的小队列数据显示客观反应率为 53%，该研究目的是扩大队列以更准确地评估应答率并更好地确定这种组合的毒性。

方法: 病人入组的条件为首次复发/进展或首次被定义为难治性神经母细胞瘤，每 21 天一个疗程，主要评估客观反应率，毒性反应依据 CTCAE V4.0 分级。

结果: 53 例患者随机到 I/T/DIN/GMCSF 组，17 例在随机部分期间，36 例在研究扩展期间。年龄中位数为 5.1 岁 (1.3-15.9 岁)，39 例 (74%) 患者有可测量的病灶。14 例 (26%) 有 MYCN 扩增，20 例 (38%) 曾接受过大剂量化疗和干细胞移植，14 例 (26%) 接受过抗 GD2 单抗治疗。复发性疾病 22 例 (42%)，难治性/进展性疾病 (PD) 31 例 (58%)。受试者总共接受了 378 个疗程 (中位 6 个疗程)，53 例随机到 I/T/DIN/GMCSF 组，21 例有效 [40%；95%CI (26, 53)；10 例部分缓解，1 例完全缓解，7 例进展，23 例稳定。2 例未按照方案治疗，未进行疗效评估，但包括在意向性治疗分析中。有效的患者中，4 例 (19%) 有 MYCN 扩增，9 (43%) 接受过抗 GD2 单抗治疗。51 例的毒性可评估，13 (25%) 有 3 级疼痛，8 例 (16%) 有 3 级腹泻，4 例 (8%) 有 3 级呕吐，14 例 (27%) 有 3 度粒缺，5 例 (10%) 有 3 级血小板减少，11 例 (22%) 有 3 级感染发热。

结论: I/T/DIN/GM-CSF 在复发/难治性神经母细胞瘤患者中具有显著的抗肿瘤活性，这种组合在 >50 例患者中耐受性好。有关生物标志物的研究进一步明确哪些患者最有可能对这种化疗联合免疫治疗方案有效正在进行中。

采用化疗无放射治疗的儿童癌症幸存者继发恶性肿瘤（SMNS）的研究

Lucie Marie Turcotte, Qi Liu, Yutaka Yasui, et al.

摘要 (Abstract number: 10509)

背景: 在近期治疗中, 放疗 (RT) 的应用减少, 而化疗的应用增加, RT 是一个确定的继发恶性肿瘤的危险因素, 而化疗对于 SMNS 的影响在存活 5 年以上儿童肿瘤患者中的数据仍然有限。

方法: 分析 1970~1999 年之间确诊的、年龄 <21 岁、仅接受化疗, 未接受放疗 (n = 7447, 138008 人年随访) 幸存者 SMNS 的情况, 并存活 5 年以上的儿童肿瘤患者进行 SMNS 的评估。对 SMNs 的 30 年累积发病率和 95% 可信区间 (CI) 和标准化发病率 (SIRS) 进行了评估。评估了化疗药物的 SIRS (烷化剂: 0, 1-3999, 4000-7999, ≥ 8000 mg/m²; 铂类: 0, 1-400, 401-750, > 750 mg/m²; 蒽环类: 0, 1-100, 101-300, > 300 mg/m²; 表鬼白毒素: 0, 1-1000, 1001-4000, > 4000 mg/m²)。

结果: 共有 139 名幸存者发生 154 例 SMNs。SMNs 的 30 年累积发病率为 4.5% (95% CI 3.4-5.6), 风险为普通人群的 3 倍。白血病、淋巴瘤和肉瘤的幸存者的 SMNs 的风险增加 (见表), 而肾母细胞瘤、神经母细胞瘤和中枢神经系统肿瘤幸存者的风险没有增加。中度至高剂量烷基化剂 (≥ 4000 mg/m²), 铂类 > 400 mg/m², 高剂量蒽环类药物 > 300 mg/m², 或表鬼白毒素 > 4000 mg/m² 的 SIRS ≥ 4.0 。烷化剂和铂类联合应用时, 其中一种是高剂量的, 另一种是中等剂量的或高剂量的, SIR 为 13.0 (95% CI 6.5-23.2)。

结论: 非照射暴露的幸存者 SMN 的风险增加, 并且应该咨询关于遗传易感性和需要增加早期癌症的监测。

SIRs (95% CI) for SMNs by childhood cancer diagnosis.

Primary Cancer	SMN					
	All SMNs (n = 154)	Leukemia/ Lymphoma (n = 21)	Breast (n = 34)	Soft tissue sarcoma (n = 14)	Thyroid (n = 20)	Melanoma (n = 15)
All diagnoses	3.1 (2.6-3.6)	2.9 (2.4-3.4)	6.3 (4.4-8.9)	4.1 (2.2-6.8)	3.5 (2.2-5.5)	3.4 (2.1-5.3)
Leukemia/lymphoma (n = 4309)	2.7 (2.2-3.4)	2.1 (1.2-3.4)	6.3 (3.7-10.1)	1.5 (0.3-4.3)	2.6 (1.2-5.0)	4.1 (2.3-6.9)
Sarcoma (n = 1484)	3.8 (3.0-4.9)	2.5 (1.0-5.1)	7.1 (4.1-11.3)	10.0 (4.8-18.4)	5.6 (2.6-10.7)	3.2 (1.2-7.0)

儿童霍奇金淋巴瘤（HL）的危险分层治疗导致晚期毒性的风险较低：来自儿童癌症幸存者研究（CCSS）的报告

Kevin C. Oeffinger, Kayla Stratton, Melissa M. Hudson, et al.

摘要 (Abstract number: 10510)

背景: 多模式、风险适应治疗 HL 的目的是提高治愈率，同时降低晚期毒性的风险；这对于儿童特别重要，由于他们对细胞毒性治疗和预期寿命的脆弱性。

方法: 明确来自 CCSS、1970~1999 年期间、诊断时年龄 < 21 岁、2996 例存活 5 年的 HL 幸存者的严重的、禁用的、危及生命的和致命的慢性疾病 (CTCAE v4.03 3-5 级)。采用 COX 模型评估危险比 (HR) 和 95% 置信区间 (CI) 来比较年龄为 40 岁的慢性病患者在治疗方案中以历史性总淋巴照射 (TLI) 作为对照组的发生 3-5 级的风险。

结果: HL 幸存者平均年龄为 35.6 岁 (范围 12~58 岁)。40 岁时 3~5 级的累积发病率为 43.6% (95% CI 41.1-46.1)。使用或不使用放射治疗 (RT) 的混合化疗的风险适应治疗与严重晚期效应的风险显著降低有关 (见表)。虽然不做放疗与晚期毒性的风险降低了 3 倍，但有复发史和/或造血干细胞移植 (HCT) 史的 HL 幸存者的采用 TLI 治疗的患者总体风险相似。

结论: 危险分层适应治疗导致严重的长期毒性减少。不放疗与进一步降低风险相关，这种考虑必须与复发风险和挽救治疗相关的严重发病率相平衡。

HR (95% CI) for selected treatment groups, adjusted for sex, age at HL, and other treatment regimens, for a grade 3-5 condition, subsequent malignant neoplasm (SMN), cardiopulmonary disease (CPD), or endocrinopathy (Endo).

Treatment Group	N	CTCAE Grade 3-5 Chronic Condition			
		Any	SMN	CPD	Endo
TLI ≥ 35 Gy (referent)	570	1.0	1.0	1.0	1.0
Recurrence or HCT	296	1.2 (0.9-1.5)	0.6 (0.4-0.9)	2.2 (1.6-3.1)	0.9 (0.6-1.4)
Chest RT ^a 15.0 - 34.9 Gy + hybrid* chemo	383	0.7 (0.5-0.9)	0.7 (0.5-1.1)	0.7 (0.4-1.1)	0.8 (0.6-1.2)
Hybrid chemo without RT	216	0.3 (0.2-0.4)	0.4 (0.2-0.8)	0.3 (0.1-0.8)	0.2 (0.1-0.5)

^awith / without abdominal RT; *hybrid chemotherapy including an anthracycline plus an alkylator

儿童癌症幸存者的乳腺癌（BC）死亡率：来自儿童癌症幸存者研究的报告

Chaya S. Moskowitz, Joanne F. Chou, Joseph Philip Neglia, et al.

摘要 (Abstract number: 10511)

背景： 女性儿童癌症幸存者有较高患乳腺癌的风险。在这类人群中，患乳腺癌后的死亡率极少有人报道。

目的： 评估 274 例存活 5 年以上的儿童癌症幸存者中诊断为侵入性（71% ER +）或原发性 BC 的全因和 BC 特定死亡率的风险。第一次诊断为 BC 的中位年龄为 38 岁（20~58 岁）；诊断为 BC 后中位随访时间为 8 年（0~26 岁），195 例（71%）患者因为原发肿瘤接受了胸部放疗。危险比（HR）从特定比例危险脆弱性模型中估计，死亡率与基于人群的对照组相比，BC 选择的比例从性别、种族、阶段、年龄和 BC 诊断日历年（69% ER +）匹配的 SEER 为 1:5。累积发病率估计竞争风险。

结果： 92 例儿童癌症幸存者死亡，其中 49 例死于 BC。BC 诊断后死于任何原因的死亡风险在儿童癌症幸存者组高于对照组（HR=2.2, 95%CI 1.7~3.0）；而且采用不同治疗方法后这种风险也是升高的，采用放疗（HR=2.2, 95% CI 1.7~3.1），化疗（HR=2.3, 95% CI 1.8~3.2）或放化疗（HR=2.4, 95% CI 1.7~3.2）。诊断为早期 BC 的死亡风险与对照组相比也升高（分期为 0, 1 和 2 期, n=200, HR=2.6, 95% CI 1.9~3.7），但 BC 特异性死亡率在幸存者中没有显著增高（HR=1.4, 95% CI 0.9~2.0）。幸存者所有死因 10 年累积发病率为 33%（95% CI 为 27~40%），对照组为 16%（95% CI 14~18%）；BC 特异性死亡率为分别 20%（95%可信区间 15~25%）和 13%（95% CI 11~16%），其他原因的死亡率分别为 13%（95% CI 9~19%）和 3%（95% CI 2~4%）。儿童癌症幸存者患 BC 后死亡的其他原因包括其他后续肿瘤（44%）和心血管疾病（26%）。

结论： 儿童癌症幸存者患 BC 的死亡率高于一般人群中 BC 的女性，即使在早期分期中。未来的研究应该确定这种死亡率的增加是否反应了合并疾病、有限的治疗选择和/或在 BC 诊断时错过了降低风险的机会。

路素英 译

儿童癌症幸存者成年后运动与晚期死亡率的关联：来自儿童癌症幸存者研究的报告

Jessica Scott, Nan Li, Qi Liu, et al.

摘要 (Abstract number: 10512)

背景：儿童癌症幸存者成年后与一般人相比，其晚期死亡风险过高。运动是否可以减少这种风险尚不清楚。

方法：我们研究了自我报告的剧烈运动[代谢当量-Hrs/周 (MET-H/WK)]与 15450 名参加儿童癌症幸存者研究的成人幸存者的原因特异性晚期死亡率之间的关联，采用多变量分段指数回归分析估计比率 (RR)。在 5689 名幸存者中评估剧烈运动的纵向变化。

结果：中位随访 10 年 (四分位数间距: 15 年)，共 1063 例死亡 (811 例健康相关, 120 例原发肿瘤复发/进展期相关, 132 例其他/未知原因)。0 ME-H/WK, 3~6 MET-h/WK, 9-12 ME-h/WK, 15-21 个 ME-h/WK 的 15 年所有原因的累计死亡率分别为 11.7% (95% CI, 10.57~12.80), 8.6% (95% CI, 7.42~9.72), 7.4% (95% CI, 6.23~8.57), 8% (95% CI, 6.50-9.45) ($P < 0.001$)。在调整慢性健康状况和治疗暴露后，运动的四分位数和全因死亡率呈显著的负相关 ($P_{\text{trend}} = 0.023$)。在 5689 例幸存者中，与低运动的维持相比，运动超过 8 年 ($+7.9 \pm 4.4$ MET-h/WK)，全因死亡率减少了 40% (RR=0.60; 95% CI, 0.44~0.82, $P = 0.01$)。

结论：在成年早期进行剧烈运动和八年以上的运动锻炼与儿童癌症成年幸存者的晚期死亡风险降低有关。

路素英 译

儿童横纹肌肉瘤的靶向重排：来自儿童肿瘤组、儿童癌症和白血病组、英国癌症研究所和国家癌症研究所的报告

John Frederick Shern, Rajesh Patidar, Young Song, et al.

摘要 (Abstract number: 10515)

背景：横纹肌肉瘤 (RMS) 是儿童最常见的软组织肉瘤。尽管经过积极治疗，转移性或复发性 RMS 患者的 5 年生存率仍然很差。我们组和其他研究者的基因组研究已经鉴定出 39 个已知的或潜在的 RMS 体细胞突变基因。因此，我们通过国际联盟进行了大规模的验证研究，以更准确地确定驱动突变的发生率及其与临床预后的关联。

方法：福尔马林固定石蜡包埋材料收集来自儿童肿瘤组试验和英国参加 MMT 试验的患者。重新复习病理并提取 DNA 进行靶向捕获测序。在 NCI 开发的分析管道称为突变、插入缺失、删除、基因扩增和全基因组拷贝数变异。

结果：631 例患者的 DNA 适于分析。每个肿瘤中发现中位数为 2 个的变异体。在所有融合阴性病例中均发现 29% 例 RAS 亚型的突变，RAS 通路成员的突变出现在 50% 以上的病例中，24% 没有确定的驱动突变。BCOR（15%）、NF1（11%）和 TP53（12%）突变的检出率均高于既往报道。有趣的是，HRAS 突变在婴儿群体中显著，而 NRAS 突变在青少年中富集。在 <1 岁的婴儿中，71% 的病例发生 HRAS 或 KRAS 突变。而 MYOD1 的突变与年龄较大患者和副神经原发部位有关。最后，29% 的可评估肿瘤隐藏多个驱动突变符合亚克隆变异和融合阴性 RMS 的肿瘤异质性。突变与解剖位置、组织学和预后的关联分析目前正在进行中。

结论：这是迄今为止 RMS 肿瘤患者临床注释最大的基因组特征，并增加了对该疾病生物学的理解。

路素英 译

儿童肾细胞癌的前瞻性研究：来自儿童肿瘤学研究小组 ARN0321 的报告

James I. Geller, Nicholas Glenn Cost, Yueh-Yun Chi, et al.

摘要 (Abstract number: 10516)

背景：虽然肾细胞癌 (RCC) 是第二种最常见的儿童肾肿瘤，但以前没有进行过前瞻性临床试验。ARNE0321 研究检验了这种假设：RCC 伴局限性完全切除疾病，包括淋巴结受累者在无辅助药物治疗的情况下预后良好。

方法：2006~2012 年期间，年龄 ≤30 岁，病理证实的 RCC 患者，进行前瞻性登记。完全切除的患者不管 TNM 分期术后不进行辅助治疗。

结果：62 名符合条件的患者入选 (男性 35 例，女性 27 例；中位年龄 13.2 岁 (0.17~22.1 岁))。组织学类型为 TFE 相关肾癌 (TRCC, 33, 53.2%)，RCC NOS (21, 33.9%)，乳头状肾细胞癌 (5, 8.1%) 和肾髓质癌 (RMC; 3, 4.8%)。58 例 (93.5%) 患者完全切除，分期分别为 1 期 (27, 43.5%)，2 期 (7, 11.3%)，3 期 (24, 38.7%)。3 例 4 期 (M1) 患者和 1 例 3 期患者不完全切除。手术包括根治性肾切除术 (50) 和部分肾切除术 (12)。淋巴结 (LN) 转移状态为 N0 (21 (33.9%))，N1 (19 (30.6%))，NX (22 (35.5%))。N1 患者的组织学类型为：TRCC (13, 68.4%)，RCC NOS (4,

21.1%) 和 RMC (2, 10.5%)。完全切除患者的 4 年 EFS 和 OS 分别为: 87.2% (95% CI 77~97.4) 和 94.6% (87.6~100)。1 期, 2 期, 3 期患者的 4 年 EFS 和 OS 分别为 (92.4% (80.7-100)和 96.2% (87.7-100)), (100%和 100%), (77.6%(57.6 – 97.6) 和 91.3%(77.1-100)) (EFS $p=0.294$, OS $p= 0.722$)。不同组织学类型 4 年 EFS 和 OS 分别为 TRCC: 87.7% (74.2-100) 和 93.6% (83.3-100), 乳头状肾细胞癌: 100%和 100%, RCC NOS: 87.7% (70.3-100) 和 100%, RMC: 33.3% (0~86.7) 和 33.3% (0~86.7)。15 例完全切除的 N1M0 患者 (其中 13 例为 TRCC), 4 年 EFS 和 OS 分别为 86.7% (64.7~100) 和 93.3% (76~100)。

结论: 儿童和青少年完全切除的 RCC 在没有辅助治疗的情况下可以获得良好的生存, 包括那些局部晚期疾病和淋巴结受累的患者。

路素英 译

HR-NBL1/SIOPEN 临床试验引入 CH14.18/CHO 免疫治疗后手术切除对高危神经母细胞瘤生存率的影响

Keith Holmes, Ulrike Poetschger, Sabine Sarnacki, et al.

摘要 (Abstract number: 10521)

背景: 原发性肿瘤的肉眼完全切除 (CME) 对高危神经母细胞瘤无事件生存 (EFS) 的影响仍存在争议。因此, 我们研究 CME 对 HR NBL1/SIOPEN 试验患者的影响, 并比较其在预免疫治疗时代的作用。

方法: 入组标准: 2002~2015 年纳入 H2-NBL1/SION 试验的 4 期患者; 完成 6 程 rapid COJEC 诱导方案 \pm 2 程 TVD 方案化疗; 未发生进展/复发/死亡; 没有先前尝试切除和完整的手术数据。术后强化治疗包括: HDT/SCT (BuMel 或 CEM, 2011 年后 BuMel), 原发部位 21Gy 放疗, 13-顺式维甲酸, 2009 年后增加 CH14.18/CHO 单抗 \pm IL2 治疗。共 1504 例患者满足入组条件: 开展 CH14.18/CHO 治疗前 737 例 (2002~2009 年), 免疫治疗期 767 例。中位观察时间为 4.9 年 (0.1-14 年)。

结果: 达到肉眼完全切除 (CME) 患者占 77%, 不完全切除 (IME) 占 21%, 不可切除 (OE) 占 2%。手术死亡率为 0.46% (7/1504)。五年无事件生存率 (5Y-EFS \pm 标准误): 39% \pm 2% (CME), 30% \pm 3% (IME 或 OE) ($P=0.002$)。局部复发率 (CILR): 0.17 \pm 0.01 (CME), 0.31 \pm 0.03 (IME) 和 0.42 \pm 0.10 (OE) ($P<0.001$)。88% 的患者接受放射治疗 (78% CME, 21% IME 和 1% OE)。5Y-EFS: 达到 CME 且接受放射治疗的患者为

44±2%；达到 CME 但未接受放射治疗的患者为 31±6%（原因包括非常年轻和非常大的原发性肿瘤）（P=0.013）；未达到 CME 的所有患者 5Y-EFS 为 35±3%，而未接受放疗的只有 20±1%（NS）。在 CME 患者中，接受放射治疗的 CILR 为 0.14±0.01，而未接受放疗的患者为 0.28±0.06（P=0.005）。2009 年后患者的 5Y-EFS（42±2%）显著高于 2009 年前患者（32±2%）（P=0.000）。患者的 5Y-EFS 比较：2009 年后 45±2%（CME），32±2%（IME）和 26±13%（OE）（P=0.034）；2009 前 33±2%（CME），26±4%（IME）和 17±11%（OE）（P=0.059）。

结论：在免疫治疗时代，4 期神经母肿瘤肉眼切除+局部放疗可改善 5Y-EFS。临床试验信息：NCT01704716。

孙斐斐 译

JPLT-2 试验中根据风险等级分层的肝母细胞瘤患者的生存和延迟效应

Eiso Hiyama, Sho Kurihara, Yuka Ueda, et al.

摘要（Abstract number: 10524）

背景：日本儿科肝肿瘤研究组（JPLT）- 2 试验（2000-2012 年）在持续评估由顺铂/吡柔比星组成的 CITA 方案在根据风险等级分层的肝母细胞瘤（HB）患者中的疗效。

方法：在 JPLT-2 中，PRETEXT I/II 期肿瘤在初始切除或接受 2 个低剂量的 CITA 方案化疗后切除，并在手术后再加上四个疗程的 CITA 化疗。在 PRETEXT III/IV 期或转移性肿瘤中，对 CITA 的 2 个疗程作出应答的患者接受 4 个以上的 CITA 疗程，而无应答的肿瘤接受 4 个疗程包括异环磷酰胺、吡柔比星、足叶乙甙和卡铂的二线方案。高度转移或难治性肿瘤采用大剂量化疗和干细胞移植治疗。

结果：在 360 例入组 JPLT-2 试验的患者中，PRETEXT I/II/III HB 患者 5 年无事件/总生存率为 94/82%，而 PRETEXT IV 期和转移患者的分别为 65.4 / 74.6% 和 44.3 / 60.9%（见下表）。除 40 例接受初次切除的患者外，CITA 化疗后 PRETEXT II/III 期、PRETEXT IV 期和转移患者的原发性肿瘤的完全切除率为 86%、66% 和 56% 例。在存活的患者中，有 68 例出现晚期毒性并发症，12 例心脏毒性，5 例发育不良，12 种恶性肿瘤。

结论：与其他多中心协作方案相比，CITA 方案治疗的生存率和可切除性相似。然而，与其他研究相比，毒性和第二恶性肿瘤的发生率更高，心脏毒性更低。因此在低危患者中，应考虑降低化疗剂量；而对于中-高危患者，应开发更具前景的策略，如新型靶向药物。临床试验信息：UMIN000001116。

JPLT-2 试验总结			
PRETEXT	例数	5 年无病生存率 (%)	5 年总生存率 (%)
I 期远处转移-	22	75.2	95.5
II 期远处转移-	108	83.5	90.5
III 期远处转移-	113	80.0	91.5
IV 期远处转移-	56	65.4	74.6
远处转移+	61	44.3	60.9

孙斐斐 译

KENOTEN-051: 儿童晚期黑色素瘤或 PD-L1 阳性的晚期、复发或难治性实体瘤或淋巴瘤患者 (PTS) 中的 Primulimub (PMREO) 的 2 期临床试验的结果更新

Birgit Georger, Hyoung Jin Kang, Michal Yalon-Oren, et al.

摘要 (Abstract number: 10525)

背景: 在 KENOTEN-051 (NCT023 32668) 1 期临床试验中, PrimuliMub (pembro) 的 2Mg/KG-Q3W 剂量被确定为儿科推荐的 2 期临床剂量。我们在正在进行的第 2 期临床试验中, 通过肿瘤类型来更新该剂量的安全性和有效性。

方法: 6 个月-18 岁晚期黑色素瘤或 PD-L1 阳性、晚期复发/难治性实体瘤或淋巴瘤和具 RECIST v1.1 可测量疾病患者接受 pembro 2Mg/KG-Q3W 治疗直到被确认疾病进展/毒性不可耐受/患者或研究者决定中止试验。主要疗效终点是 ORR 和 PFS (研究者通过 ReCIST V1.1 评估) 和 OS (数据截止时间 2017 年 10 月 10 日)。

结果: 748 例患者中有 689 例进行了 PD-L1 检测。其中 229 例 (33.2%) 为 PD-L1 阳性, 125 例 (平均年龄 13 岁 (范围 1-17 岁)) 入组和接受治疗 (10 例霍奇金淋巴瘤 [HL]; 115 例其他肿瘤)。中位随访时间为 5.7 个月 (范围 0.2-29 个月) 初始诊断: 其他非中枢神经系统实体瘤 (46%)、肉瘤 (19%)、中枢神经系统肿瘤 (26%) 和淋巴瘤 (9%)。有 7 例 (6%) 患者发生 3-5 级治疗相关并发症; 其中 2 例 (1.6%) 终止 (1 例因为天冬氨酸氨基转移酶增加; 1 例肾髓样癌患者死于治疗相关肺水肿)。未观察到

其对发育中的免疫系统的不良影响。HL 患者中 1 例（10%）达到 CR，5 例（50%）患者达到 PR。6 例（5.2%）其他肿瘤患者获得延长 PR（2 例肾上腺皮质癌和 1 例上皮样肉瘤，1 例间皮瘤，1 例恶性神经节细胞胶质瘤和 1 例淋巴上皮癌）。ORR 在 HL 患者中为 60%（95% CI, 22.2-87.8），在其他肿瘤患者中为 5.2%（95% CI, 1.9-11.0）。HL 患者的中位 PFS 为 12.2 个月，其他肿瘤患者为 1.9 个月；1 年无进展生存率分别为 56.3% 和 8.3%。4 例 HL 患者（40%）和 19 例（16.5%）其他肿瘤患者存活超过 12 个月。

结论：Pembro 在 HL 和一些罕见肿瘤类型中显示出良好的应答率和耐受性，值得进一步研究。KEYNOTE-051 的招募正在进行中。临床试验信息：NCT02332668。

孙斐斐 译

高危神经母细胞瘤诱导化疗反应差异的预测：来自儿童肿瘤学组（COG）的报告

Navin R. Pinto, Emily Hibbitts, Susan G. Kreissman, et al.

摘要（Abstract number: 10532）

背景：诱导化疗在高危神经母细胞瘤的治疗中起着重要的作用。对诱导化疗反应的预测因子在很大程度上是缺乏的。我们试图描述与诱导反应差异相关的临床和生物学特征。

方法：入组从 COG 高危临床试验 A339, ANBL02P1, ANBL0532 和 ANBL12P1 中在诱导期间伴有至少一个病灶评估的患者。在诱导结束时通过 1993 国际神经母细胞反应标准对诱导反应进行评价。主要终点是部分缓解（PR）或更好。通过一系列单变量分析（Fisher 精确或卡方检验）进行治疗反应率的比较，以作为临床或生物预测因子的函数。对于每个预测变量，使用 Holm Bonferroni 方法校正公式拟合，总体 $\alpha=0.05$ 。对于单变量分析中得到的重要预测因子，使用多变量回归模型预测 PR 或更好应答。

结果：分析队列包括 1242 例患者（PR 或更好占 79.8%，CR 占 20.8%，PD 占 9.1%）。与 PR 或更好的反应率相关的基线因素包括：年龄 <18 个月（ <18 个月 87.4% vs. ≥ 18 个月 78.7%； $P=0.0103$ ），年龄 <5 岁（ <5 岁 82% vs. ≥ 5 岁 70.6%； $P<0.0001$ ），INSS 分期 <4 期（ <4 期 89.0% vs. 4 期 78.4%； $P=0.0016$ ），MYCN 扩增（扩增 85.5% vs. 未扩增 77.1%， $p=0.0006$ ），1p-LOH（LOH 85.6% vs. 无 LOH 76%； $p=0.0085$ ），无 11q-LOH（无 LOH 84.8% vs. LOH 70.9%； $p=0.0004$ ），高有丝分裂核破裂指数（MKI）（高 MKI 84.5% vs. 低-中 MKI 77.5%； $P=0.0098$ ）。在多变量分析（ $n=407$ ）中，无 11q-LOH

是唯一与 PR 或更好相关的因素（比值比：与 11q-LOH 相比为 1.962；95%置信区间 1.104-3.487；P=0.0216）。

结论：临床和生物因素与诱导化疗的反应差异相关。这些发现可以进一步提高我们预测治疗反应的能力。

孙斐斐 译

在长春新碱、阿霉素、环磷酰胺（VDC）和异环磷酰胺、依托泊苷（IE）方案基础上增加伊立替康/替莫唑胺（i/T）治疗尤文氏肉瘤（ES）

Paul A. Meyers, Srikanth R. Ambati, Emily Kanaya Slotkin, et al.

摘要（Abstract number: 10533）

背景：北美洲尤文氏肉瘤（ES）的治疗方案包括 VDC 和 IE。包括这 5 种药物的间歇性剂量压缩方案化疗使得局限期 ES 的 5 年 EFS 达到了 73%。在斯隆-凯特林纪念（MSK）医院，我们通过增加烷化剂剂量来加强化疗，未能改善生存。而对 5 药联合方案化疗初始治疗后复发的患者给予 i/T 方案(伊立替康 20mg/m² / 天×10 天, 替莫唑胺 100 mg/m² /天×5 天)化疗获得了一定有效率。本研究是将 i/T 方案与 VDC 和 IE 方案相结合用于治疗初诊 ES 患者的前瞻性试验。

方法：入组初诊的局限期和广泛期 ES 患者。对于局限期 ES 患者，我们采用大剂量烷化剂方案（4 程 VDC+3 程 IE）+6 程 i/T 方案化疗。对于广泛期患者，我们给予相同的 7 程大剂量烷化剂方案+10 程 i/T 方案化疗。

结果：共入组 22 例局限期和 16 例广泛期 ES 患者。局限期 ES 患者的平均随访时间 14（3-51）个月，3 年无事件生存率（EFS）为 95%，3 年总生存期（OS）为 95%。广泛期 ES 患者的中位随访时间 20（8-51）个月，3 年 EFS 为 55%，3 年 OS 为 70%。

结论：在传统的 5 种药物治疗方案中加入 i/T 方案联合化疗是可行的，并且可能与 EFS 和 OS 的改善相关。临床试验信息：NCT01864109。

孙斐斐 译

小于 1 岁的横纹肌肉瘤：数据结果来自 Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) 协作组的 5 次试验和 1 次登记

Monika Sparber-Sauer, Sabine Stegmaier, Christian Vokuhl, et al.

摘要 (Abstract number: 10534)

背景: 婴儿软组织肉瘤 (STS) 与年龄较大的患儿相比生存率更差。年龄、组织学、分子表型和根据年龄进行的治疗调整可能会影响小于 1 岁的横纹肌肉瘤 (RMS) 患者的预后。

方法: 回顾了 1981-2016 年 CWS 协作组的 5 个试验和 1 次登记中初诊时小于 1 岁的 RMS 儿童的记录。评价的内容包括患者的临床特点、治疗数据和结果。

结果: 小于 12 个月、组织学诊断为 RMS 的患者共 155 例，其中 115 例为胚胎型 RMS (RME)，38 例为腺泡型 RMS (21/25 PAX7/3: FXO1 阳性 (PF+)，1 例为葡萄状 RMS，1 例为梭形细胞 RMS。144 例为局限性；11 例患者为广泛期。150 名儿童接受了根据年龄和体重进行剂量调整的化疗 (≤ 6 个月婴儿减少 1 / 3 剂量给药)：

VAIA/VACA/CVAIAE (n=100)，IVA/VA/VAC/其他 (n=50)。切除情况包括 R0 (n=64)、R1 (n=37)、R2 (n=37) 和活组织检查 (n=17)。37 名儿童接受了辅助放疗 (RT)。中位随访 7.55 (0.24-30) 年后，整组的 5 年总生存率 (OS) 和无事件生存率 (EFS) 分别为 66% 和 49%。显著的预后因素包括:肿瘤局限 (OS 局限期 69% vs. 广泛期 12%，P=0.000)，肿瘤大小和切除情况。对于局限性患者，肿瘤大小和最佳切除 (R0/R1/R2) 不是预后因素，辅助放疗未能改善生存。6 例患儿发生了第二恶性肿瘤。新生儿 (≤ 1 个月，15 例) 的预后更差 EOS 率和 EFS 率分别显著下降 (OS 和 EFS 分别为 31% 和 17%)，新生儿 (≤ 1 个月，15 例) 患者的预后 (OS 和 EFS 分别为 31% 和 17%) 显著差于 ≥ 1 个月和 ≤ 12 个月的患儿 (n=140, OS 69% 和 EFS 52%，P=0.001 和 0.001)。诊断为 RMA 的患儿 (OS 和 EFS 分别为 41% 和 24%) 和/或 PF+-RMS 患儿 (OS 和 EFS 分别为 36% 和 19%) 的预后显著性差于诊断为 RME 的患儿 (OS 和 EFS 分别为 72% 和 56%；P=0.018 和 0.003)。

结论: RMS 婴儿的存活率与年龄较大的儿童相比较。转移性疾病、RMA 组织学/PF+ 状态和年龄小于 1 个月是预后不良的因素。放疗不能改善局限性患者的生存率。

孙斐斐 译

GD2 作为神经母细胞瘤 (NBL) 的循环肿瘤生物标志物 (CTB)

Frank M. Balis, Christine Busch, Ami Vijay Desai, et al.

摘要 (Abstract number: 10538)

背景: 反映肿瘤负荷或活性的 CTBS 可提高 2 期临床试验中评估肿瘤应答的准确性和敏感性。而且, 能够预测复发或生存的 CTBS 可以显著缩短 3 期临床试验的时间线。

方法: 建立并验证一种敏感度和特异度高的压力依赖性色谱/质谱方法检测血清和血浆中的 Gd2, 并对分子神经酰胺部分的脂肪酸链长度不同的循环脂质体 (C18 和 C20) 进行定量。我们测量了 40 名正常儿童 (对照) 和 128 名 (86 名高危儿童) 治疗前的 NBL 患儿和 8 至 12 名儿童和 10 名其他癌症患儿的血清或血浆中的 GD2 脂质体。

结果: C18 脂质体是 GD2 在 NBL 患者和对照组中的主要循环形式。高危 NBL 儿童 C18 脂质体的中位浓度为 156nm (4~1060nm), 是对照组中位浓度 (5.6 nm) 的 25 倍。GD2 在 40 个对照组中有 16 个是不可测量的 (<2.4 nm), 最高浓度为 15nm. 除髓母细胞瘤 (中位浓度 34 nm, 范围 6-111nm) 外, GD2 在 10 例其他肿瘤患儿中未检出。MYCN 扩增 ($P<0.0001$)、高危险度 ($P<0.0001$) 和 INSS 4 期 ($P<0.0001$) 与更高的 GD2 浓度相关。非高危 NBL 的中位 GD2 浓度为 9.9 nm。

结论: 这些初步数据表明, GD2 浓度可能是敏感度和特异度高的 CTB。我们将在 COG 最新的高危 NBL 的临床试验中前瞻性和纵向性研究治疗前的 GD2 浓度或治疗前后的浓度变化能否预测治疗疗效和预后, 以及 GD2 浓度能否预测 GD2-靶向免疫治疗的疗效。尽管我们关注发展中的 GD2 是 1 个潜在的临床试验终点, 上面提到的与其他预后标志物的关联也表明它也可以作为用于诊断或预测预后的 CTB。

孙斐斐 译

HR-NBL1/SIOPEN 临床试验与历史对照对比, 抗 GD2 抗体 ch14.18/CHO 土白介素 2 免疫治疗可改善高危神经母细胞瘤的预后

Ruth Lydia Ladenstein, Ulrike Poetschger, Dominique Valteau Couanet, et al.

摘要 (Abstract number: 10539)

背景: HR-NBL1/SIOPEN 试验中无法进行免疫治疗与标准治疗的随机化。为了探讨免疫疗法对结果的影响, 我们使用 ch14.18/CHO 上市之前的试验患者作为对照。

方法: 试验患者接受 rapid COJEC 方案, 如有需要则行两个疗程 TVD 方案化疗, 加上手术, HDT/SCT (BuMel 或 CEM) 和放疗。分为 2002 年至 2009 年含单纯异维甲

酸的 MRD 治疗 (MRDT) 组 (对照组, CP) 和 2009 年至 2013 年的 ch14.18/CHO (5 个周期 ch14.18/CHO±IL2) 组 (免疫治疗组, IP)。患者 (844) 从诊断到 HDT/SCT, PR 或 HDT/SCT 前好转并且在 HDT/SCT 之后没有进展直到开始 MRDT (中位时间 109 天) (CP 466, IP 378)。性别, 年龄, 4 期伴 MycN 扩增 (MNA) 和 HDT/SCT 之前的反应在队列之间均衡。不均衡(IP 与 CP)的是转移区(MC.1)[80% vs 71%; p=0.0034], 给予 TVD 化疗[12%vs32%; p<0.001], MNA 病灶位置[8%vs13%, p=0.0019], HDT=CEM 类型[8%vs45%; p<0.001], 手术时间点从诊断后<120 天[60%vs73%; p<0.0001] 和放疗[94% vs 88%; p= 0.0034]。中位随访时间为 5.8y (0.05-13.8y)。

结果: IP 的 5y-EFS 为 57%±3%, CP 为 42%±2% (p <0.001)。风险因素的单因素分析发现, 性别, 4 期± MNA, 5y-EFS 没有差异, 并且放疗处于临界值 (放疗的 5y-EFS: 50%±2%, 不放疗: 38%±6%, p=0.073)。5y-EFS 差异的风险因素是年龄, 分期, MC>1, 延迟手术, HDT/SCT 前的治疗反应和 HDT 类型。然而, MVA 分析确定了没有免疫治疗 (p=0.0002, HR 1.573), 合用 CEM (p=0.0029; HR 1.431), MRD 前反应<CR (p= 0.0043, HR 1.494) 和诊断时>1MC (0.001 HR 2.665) 的风险较高。在调整年龄, 分期, MC, TVD 和 MRD 前反应后, 在 BuMe1-的患者 (p=0.0066; HR 1,439) 5yEFS 为 56±3% vs 48±3%(IP vs CP)和 CEM 治疗的患者(p=0.0107; HR 2.334)5yEFS 为 67±9% vs 35±3% (IP vs. CP) 中证实了免疫治疗的益处。

结论: 引入 ch14.18 / CHO 免疫疗法对 HR-NBL1 试验患者的预后有着显著改善。临床试验信息: NCT01704716。

黄俊廷 译

<30 岁患者的内脏原发性非横纹肌肉瘤软组织肉瘤 (NRSTS): 儿童肿瘤协作组 (COG) 研究 ARST0332 结果

Meena Kadapakkam, Jingying Weng, Sheri L. Spunt, et al.

摘要 (Abstract number: 10545)

背景: 对年轻原发性内脏 NRSTS 患者的临床特征, 最佳治疗和预后知之甚少。

方法: 我们分析了 COG ARST0332 患者的内脏肿瘤 (定义为胸内, 腹膜内, 腹膜后, 盆腔和会阴) 患者的临床特征, 治疗和预后, 评估了年龄<30 岁的 NRSTS 患者的基于风险的治疗策略 (基于肿瘤大小, 等级, 手术范围和转移程度的手术+/-放疗+/-化疗)。分析的因素包括性别, 年龄, 种族, 族群, 肿瘤分级/大小/侵袭性, 转移程度,

手术范围，无事件和总体生存率。

结果：内脏肿瘤发生在 114/551 名入选患者（21%），患者中最常见 > 10 岁（67%）和肿瘤直径 > 5 cm（92%），高级别（89%POG 分级，73%FNCLCC 分级），非转移性（78%），并且在进入研究之前完整切除（58%）。与非内脏肿瘤患者相比，内脏肿瘤患者更有可能具有以下高风险特征：高 POG 和 FNCLCC 分级，直径 > 5 cm，深部位置和侵袭性（均 $p < 0.001$ ），转移（ $p = 0.03$ ），和完整切除后的镜下残留肿瘤（ $p = 0.01$ ）。由于这些特征，他们更常被分配到中/高危险度治疗（87%对 50%）。各危险度分组的无事件和总体生存率分别为 85.1%和 82.5%（低），67.9%和 82.8%（中），44.0%和 44.0%（高），与其他人口的结果无显著差异。

结论：原发性内脏肿瘤患者比其他解剖部位肿瘤患者更可能具有高风险特征，如肿瘤直径 > 5 cm，高级别，深部位置，侵袭性，转移和切除术后的镜下残留。然而，通过按危险度分组治疗，其无事件和总生存期与非内脏肿瘤患者相似。临床试验信息：NCT00346164。

黄俊廷 译

风险组准确预测 30 岁以下患者的原发性肢体非横纹肌肉瘤软组织肉瘤（NRSTS）的结果：儿童肿瘤组研究 ARST0332 的结果

Sara Regina Kreimer, Dixin Shen, Sheri L. Spunt, et al.

摘要（Abstract number: 10546）

背景：儿科患者的原发性肢端 NRSTS 数据有限。

方法：ARST0332 研究组病例分析评估 <30 岁患者中，根据包括肿瘤大小，分级，手术范围和转移等临床病理特征接受手术 +/- 放疗 +/- 化疗的肢体（包括肩/骨盆）NRSTS 各风险分层的临床特征和结果。分析的其他变量包括年龄，性别，种族，肿瘤侵袭性和深度。

结果：原发性肢体肿瘤入组 297/551 例（100 例上肢和 197 例下肢），其中仅接受手术治疗（ $n = 137$ ），辅助放疗（ $n = 9$ ），辅助放化疗（ $n = 38$ ）或新辅助放化疗后如果可行接受手术治疗（ $n = 113$ ）。肢体部位与年龄较大（ $p = 0.0059$ ），直径 < 5 cm（ $p = 0.0421$ ），较低分级（ $p < 0.0001$ ），浅表位置（ $p = 0.0314$ ）和非侵入性（ $p < 0.0001$ ）相关。然而，在患有肢体肿瘤的患者中，年龄较大的患者通常具有 > 5cm（ $p < 0.0001$ ），深部位置（ $p = 0.0010$ ），侵袭性（ $p = 0.0037$ ）肿瘤和远处转移（ $p = 0.0003$ ）。估计 5

年局部和远处复发的累积发生率分别为 5% 和 20%。低、中、高危险度患者的五年总生存率 (OS) 分别为 96.7%，78% 和 25.4%，与非肢体肿瘤无统计学差异。年龄较大，大小 > 5 cm，侵袭性较高且危险度较高组预测无事件无生存率较低；只有高危险度组预测 OS 较低。

结论： 尽管与非肢体肿瘤相比，肢体 NRSTS 更可能具有低风险特征（大小 < 5 cm，较低分级，表浅位置，非侵入性），但其风险适应性治疗的预后相似。年龄较大患者具有更多高风险特征。危险度分组是总体生存的最重要预测指标。临床试验信息：NCT00346164。

黄俊廷 译

在多中心 SJYC07 临床试验中治疗分子定义的室管膜瘤患儿的预后

Santhosh Upadhyaya, Giles W. Robinson, Brent Orr, et al.

摘要 (Abstract number: 10548)

背景： 回顾性报告室管膜瘤 (EPN) 亚组，后颅窝 A (PF-EPN-A) 和幕上 C11orf95-RELA (ST-EPN-RELA) 的预后不良，需要在前瞻性试验中予以确认。

方法： 54 名新诊断为 EPN (WHO 分级 II/III) 儿童 (中位年龄 1.6y, 范围 0.4~3.1) (2008-2016) 接受了最大安全性手术切除+化疗 (大剂量甲氨蝶呤, 长春新碱, 顺铂和环磷酰胺), 使用局部适形放射治疗 (RT) 巩固至 54Gy (M0) 或不使用 RT (M+) 加额外的环磷酰胺/托泊替康, 以及 6 个月的口服维持化疗。使用 Infinium MethylationEPIC BeadChip 进行 DNA 甲基化, 并在 DKFZ MN2.0 分类器上分析。荧光原位杂交用于确定肿瘤 1q 状态。

结果： 没有入组患者在诊断时有转移性疾病的影像学证据 (M0 = 40, M1 = 1, 未获得 CSF = 13)。中位随访时间为 3.6 y (范围 1.0-9.3), 49 例患者 (91%) 存活, 4-y PFS = 77.0% ± 7.5%, OS = 91.3% ± 5.2%。亚组的结果无显著差异 [4-y PFS: PFEPN-A (n = 42), 74.3% ± 8.2%; ST-EPN-RELA (n = 8), 80% ± 20.7%; ST-EPN-YAP (n = 4), 100%, p = 0.42]。5 名 PF-EPN-A 患者检出 1q 获得但结果无差异 (OS, p = 0.59, PFS, p = 0.15)。对于 6 例在放疗前进行次全切除术 (STR) 的患者, 预后不如 48 例总切除或接近总切除的患者 (4-y PFS = 27.8% ± 16.7% vs 81.7% ± 7.3%, p = 0.047)。14 名复发的患者进展中位时间为 28 月 (范围 1.7m-7.3 y)。其中包括远处复发 (n = 7), 局部复发 (n = 6) 或合并远处及局部复发 (n = 1), 3/14 患者在诊断后 6 年 (n = 2) 和 7

年时复发。

结论：在标准治疗的前瞻性 EPN 队列中，我们发现 PFS 或 OS 的分子亚组没有显著差异；然而，ST-EPN-RELA 的数量很少。在我们的数据中，1q 与 PF-EPN-A 的结果无关，尽管只有 5 名受试者检出 1q 获得。在放疗前 STR 的患者具有较差的结果。由于存在转移和晚期进展的风险，因此需要进行 5 年以上的密切监测和随访。临床试验信息：NCT00602667。

黄俊廷 译

伊立替康和顺铂在高危胶质瘤患儿中进行 II 期单臂试验的最终结果

Ofelia Cruz, Jaume Mora, Mariona Suñol, et al.

摘要 (Abstract number: 10549)

背景：我们对患有胶质瘤的儿科患者进行了开放标签，使用伊立替康和顺铂 (I/C) 方案单臂 II 期临床试验 (EudraCT: 2009-010742-59)。

方法：诊断为高危 (HR) 胶质瘤的患者 (HGG, 室管膜瘤, DIPG 或 HR-LGG) 接受总共 16 次每周一次的顺铂 (30mg/m²) 和伊立替康 (65mg/m²) 的化疗。恶性胶质瘤在进展时接受放疗。通过 MRI 容积分析评估客观反应。评估临床和神经学变化。

结果：从 2009 年 11 月至 2012 年 12 月，39 名年龄在 7 岁至 17 岁 (平均 84 个月) 的患者被诊断为 DIPG (n = 7); HGG (n = 5); 室管膜瘤 (n = 6); 非典型神经细胞瘤 (n = 1); LGG (n = 22); 毛状 (n = 7) 或毛细胞粘液样型星形细胞瘤 (n = 1); 星形细胞瘤 NOS (n = 5); 神经胶质瘤 (n = 2); 和 NF1 相关的 LGG (n = 3) 被入组。最常见的不良事件是恶心/呕吐 (5/39 分级 > 2); 17 名患者 (43.6%) 有 1 级腹泻。31 例 (9.7%) 可评估患者中有 3 例出现听力下降，均为 1 级。治疗期间，5 例 (45.5%) HGG 患者，1 例复发 HGG (100%)，7 例 DIPG (100%) 和 3 例 LGG (15%) 进展。HGG 治疗结束时 (第 21 周) 的客观缓解率 (ORR) 为 54.4%; DIPG 为 0%; 和 HR-LGG 的 85%。经过 67.5 个月的中位随访，复发 HGG 和 DIPG 的 OS / EFS 为 0%/ 0%; 高级别胶质瘤 62%/ 23%; 和 HR-LGG 的 95%/ 43%。20 名 HR-LGG 患者中有 19 名避免了放疗。

结论：对于 HR-LGG 患儿，I/C 方案耐受性良好，具有抗肿瘤活性和临床获益。临床试验信息：NCT01574092。

黄俊廷 译

基于诱导后骨髓反应和基因组谱的风险预测：M 期神经母细胞瘤患者分层的新方法？

Stefan Fiedler, Ruth Lydia Ladenstein, Ulrike Poetschger, et al.

摘要 (Abstract number: 10550)

背景：到目前为止，除了微小的适应性之外，高危的神经母细胞瘤患者不考虑肿瘤的生物学特征来统一治疗。为了解决这一疏忽并解决缺乏生物学数据的问题，我们评估了肿瘤细胞基因组突变与 M 期神经母细胞瘤患者微小残留病灶 (MRD) 联合分析的预后相关性。

方法：自我检索参与 HR-NBL1 / SIOPEN 高危神经母细胞瘤试验的 115 例 (83 例符合所有标准) M 期患者的诊断/诱导后骨髓 (BM) 样本自动搜索 GD2 / CD56 / DAPI 阳性播散性肿瘤细胞 (DTCs)，提供了极好的灵敏度和特异性。通过高密度单核苷酸多态性 (SNP) 阵列产生关于来自 139 名患者的体细胞拷贝数突变 (SCNA)，MYCN 扩增，ATRX，TERT 和 PTPRD 基因的突变的信息。

结果：184 名患者的 3 年无事件生存率 (EFS) 为 $39 \pm 4\%$ ，3 年累积复发率 (CIR) 为 $56 \pm 6\%$ (中位观察时间: 55.5 个月)。BM-MRD 阴性患者的 3 年 EFS 为 $67 \pm 9\%$ (CIR: $39 \pm 7\%$)，而非清除患者的 EFS 仅为 $27 \pm 7\%$ (CIR: $71 \pm 7\%$) ($p = 0.001$)。基因组分析发现肿瘤在染色体 1q 上显示出获得/损失和/或 TERT 和/或 PTPRD 基因突变的患者的复发率更高。未检出这些基因组标记并且 BM 清除的患者具有最好的预后 (3 年 EFS $92 \pm 7\%$)，而具有两个或更多个上述基因组标记并且 BM-MRD 阳性的患者进入超高危组 (3 年 EFS 为 0% ; $p < 0.001$)。

结论：BM-MRD 监测和基因组分析相结合，可以进行早期风险评价，值得进一步评估。

黄俊廷 译

血浆游离 DNA 用于高危 4 期神经母细胞瘤的无创分子谱

Prachi Kothari, Julie Yang, Michael F. Berger, et al.

摘要 (Abstract number: 10554)

背景: 游离 DNA (cfDNA) 允许实体肿瘤的实时分子分析。神经母细胞瘤是最常见的颅外小儿实体瘤, 已知其在复发时具有较高的突变负荷。在这项研究中, 我们评估了 21 个高危 4 期神经母细胞瘤 (NB) 患者队列中 cfDNA 分析的价值。

方法: 在 21 例患者的诊断或复发时收集血浆 cfDNA 样本。FISH 分析证实 5/21 例患者有 MYCN 扩增。在 19/21 例患者中通过靶向 NGS 分析已知肿瘤突变谱。通过 MSK-IMPACT (468 个基因组) 分析血浆 cfDNA 以分析体细胞突变, 并进行浅层全基因组测序 (sWGS) 以寻找 MYCN 扩增。我们还使用全基因组 z 分数 (GWZ) 评估了 sWGS 用于评估 cfDNA 中肿瘤衍生的突变等位基因级分 (MAF) 的效用。匹配的对照样品用于过滤种系变体。

结果: 我们分别在 17/19 和 12/21 患者的肿瘤组织和 cfDNA 中检测到体细胞突变。其中包括 ALK 和 ATRX 等常见驱动基因。在 5 例 MYCN 扩增的 NB 患者中, sWGS 测序在 4 例中证实了相同的结果。抽血时 GWZ 高于 2.5 的患者总体存活率降低。在 1 名患者中, 在 1 个化疗周期和手术前后收集纵向样本, 随着患者对治疗的反应, GWZ 减少。两名 GWZ > 5 (MAF ~ 10%) 的患者被选为 WES 进行更全面的分析。WES 揭示了复发的高危 NB 患者中报道的 FGFR1, ARID1A 和 FOXP1 突变。使用来自 cfDNA 的 WES 数据的突变特征分析还揭示了先前已经主要在神经母细胞瘤中报道的特征 18。

结论: 本研究显示了通过多个平台进行 cfDNA 分析以非侵入性地分析神经母细胞瘤的遗传异质性, 揭示体细胞拷贝数改变和监测对治疗的反应的效用。这些发现要求将 cfDNA 分析纳入临床试验, 以进一步评估其对 NB 患者临床管理的效用。

黄俊廷 译

基因表达分析改善高危神经母细胞瘤的分型

Jacob Pfeil, Alexis Thornton, Ann Durbin, et al.

摘要 (Abstract number: 10559)

背景: 神经母细胞瘤的一个标志是分子异质性, 这导致一些患者的自发缓解而其他患者具有侵袭性, 抗药性。低危或中危的患者具有较高 5 年生存率 (90-95%), 但高危神经母细胞瘤患者尽管接受高强度治疗仍具有 40% 的存活率。

方法：全基因组转录组分析可用于对高危神经母细胞瘤患者进行分层，并确定分子靶向治疗的机会。我们开发了一种基因表达分析，用于鉴定大型癌症基因表达队列中的分子亚型（ $n > 100$ ）。我们的方法不依赖于参考正常样本，因此可以应用于缺乏足够正常样本的儿科癌症。我们将该方法应用于 TARGET NBL 基因表达数据集（ $N = 162$ ）。

结果：我们的分析鉴定了 6,736 个差异表达的基因。我们总结了转录因子 MYCN 的扩增状态，如同 TARGET 研究者在基于 DNA 的测定中最初确定的（F1 得分= 91%）。我们还鉴定了两种 NTRK1 表达亚型。第一个特征是 MYCN 的过表达，其下调 NTRK1 的表达。第二亚型的肿瘤对激活 NTRK1 表达的转录因子具有较低的活性。具有第二亚型的样品也具有比具有高 NTRK1 表达的样品更差的无事件生存率（对数秩检验： $p = 0.013$ ）。因此，低 NTRK1 /非 MYCN 扩增的亚型可以受益于替代治疗策略。最后，我们使用我们的基因表达方法来表征神经母细胞瘤患者的免疫浸润，并鉴定了具有细胞毒性和调节性 T 细胞标志物表达升高的样品亚组（~20%），包括抑制性受体和配体的表达。

结论：我们的基因表达亚型分析方法可用于对高危神经母细胞瘤患者进行分层，并确定免疫治疗的机会。在临床前模型中验证这种方法可能会导致高危神经母细胞瘤的新治疗策略。

黄俊廷 译