

编译：中山大学肿瘤防治中心儿童肿瘤科 张翼鹭、孙晓非教授团队
来源：肿瘤资讯

Pediatric Oncology (oral 10000-100017, 10002 缺)

摘要编号：10000

Randomized phase 2 trial of the combination of vincristine and irinotecan with or without temozolomide, in children and adults with refractory or relapsed rhabdomyosarcoma (RMS).

VIT 方案在复发/难治横纹肌肉瘤中具有广泛应用前景

时间: Friday May 31, 2:45 PM to 5:45 PM

地点: S504

背景：长春新碱联合伊立替康（VI）对复发性横纹肌肉瘤（RMS）患者有效,但疗效仍不佳。替莫唑胺和 VI 方案具有不同的耐药机制和不同的毒性特性,在 VI 方案基础上加用替莫唑胺（VIT）具有广泛的应用前景。

方法：VIT-0910 试验是一项 EpSSG-ITCC 随机 II 期试验,评估了 VI 和 VIT 对 0.5~50 岁复发/难治性 RMS 患者的疗效和安全性。长春新碱 1.5 mg/m² d1、d8, 伊立替康 50mg/m² d1~d5 +/- 替莫唑胺 125mg/m² d1~d5（如果没有>2 级的毒性,第 2 程化疗替莫唑胺增量至 150mg/m² ），21 天每周期的化疗直到肿瘤进展或出现不可接受的毒性。主要终点为集中评估 2 个周期后的评估客观反应率（ORR）（原发病灶,采用世界卫生组织反应标准；转移部位,采用 RECIST 1.1 标准。次要终点包括无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和不良事件(NCI-CTCAE v4)。最初根据西蒙 2 期设计每组需 40 例患者,修改后将试验样本量增加到 120 个,统计计划中增加了经混杂因素调整后的组间比较。

结果：2012 年 3 月至 2018 年 4 月,在欧洲 37 个中心招募了 120 名患者（VIT 组 60 名,VI 组 60 名）,中位年龄为 11 岁（0.75~46 岁）,89%的患者为复发 RMS。VIT 组的 ORR 为 24/55（44%）,VI 组为 18/58（31%）;调整优势比为 0.50,95%CI 0.22~1.12, $P=0.09$ 。VIT 组 PFS[调整危险比(HR)为 0.65,95%CI 0.43~0.97, $P=0.036$]、OS（HR=0.53,95%CI 0.33~0.83, $P=0.005$ ）明显优于 VI 组。VIT 组≥3 级不良事件发生率高于 VI 组,但仅血液毒性显著增加（VIT 81%,VI 59%,优势比 1.36,95%CI 1.06~1.76, $P=0.02$ ）。

结论：替莫唑胺对复发/难治性 RMS 患者的 PFS 和 OS 有改善作用。VIT 现在是欧洲复发 RMS 的标准治疗方法。

参考文献

Defachelles AS, Bogart E, Casanova M, et al. Randomized phase 2 trial of the combination of vincristine and irinotecan with or without temozolomide, in children and adults with refractory or relapsed rhabdomyosarcoma

(RMS) [EB/OL]. (2019-05-16) [2019-05-25]. http://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_250271.html

(编译：王娟)

摘要编号：10002

Effect of intensification of induction II chemotherapy and liberalization of stem cell donor source on outcome for children with high risk acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group.

强化 II 期诱导化疗、放宽移植供者标准对儿童高危 AML 预后的影响

时间: Friday May 31, 2:45 PM to 5:45 PM

地点: S504

摘要:

研究背景：诱导化疗后微小残留灶阳性的急性髓系白血病（AML）患者预后极差，来自美国肿瘤协作组（COG）的 III 期临床试验 AAML 1031（临床试验编号：NCT01371981）采用强化 II 期诱导化疗、调整移植前预处理方案以及放宽造血干细胞移植（SCT）供者标准的治疗方案，现将结果报道如下。

研究方法：入组标准包括 AAML 0531、AAML 1031 两组中存在高危特征的 AML，如形态学检查示肿瘤细胞 $>15\%$ 且流式检测示微小残留灶（MRD） $\geq 0.1\%$ 伴高危细胞遗传学特征（-7 或 -5/5q-）。排除标准包括曾使用过 Gemtuzmab 以及等位基因 FLT3 ITD 比例高。由 II 期诱导化疗开始随访至末次随访，II 期诱导化疗方案为 ADE 或 Arac/Mito。主要研究终点为无病生存期和总生存期（DFS 与 OS），采用标准统计学分析方法对比患者特征及次要研究终点，K-M 生存分

析评估患者 DFS 与 OS。

研究结果：AAML 0531 组共 47 例患者接受 ADE 诱导化疗方案，AAML 1031 共 95 例患者接受 AraC/Mito 诱导化疗方案，两组患者入组时基线特征类似。ADE 组患者 5 年 DFS 为 $17.5\% \pm 11.4\%$ ，AraC/Mito 组 5 年 DFS 为 $23.9\% \pm 8.8\%$ ($P=0.528$)。ADE 组 5 年 OS 为 $38.1\% \pm 14.2\%$ ，AraC/Mito 组 5 年 OS 为 $33.3\% \pm 10.7\%$ ($p = 0.364$)，II 期诱导化疗结束后患者疗效评价及 MRD 评估无明显差异。ADE 组患者中性粒细胞恢复率更高($74\% \text{ vs } 53\%$, $p = 0.019$)，中位中性粒细胞恢复时间比 AraC/Mito 组更短 ($27 \text{ VS } 32$ 天, $P \leq 0.002$)，ADE 患者住院时间更短($28 \text{ VS } 32$ 天, $P=0.002$)。两组患者接受造血干细胞移植比例无显著差异($34\% \text{ VS } 44\%$, $P=0.253$)，移植后患者生存无显著差异。

研究结论：强化 II 期诱导化疗、调整移植预处理方案、放宽移植供者标准的方案并未改善儿童高危 AML 患者预后。II 期强化诱导化疗方案增加血液系统副作用并延长住院时间。本次研究结果不支持 AraC/Mito 的 II 期诱导化疗方案。

参考文献

Aplenc R, Sung L, Pollar JA, et al. Effect of intensification of induction II chemotherapy and liberalization of stem cell donor source on outcome for children with high risk acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(suppl; abstr 10002).

(编译：黄俊廷)

摘要编号：10003

AAML 1421, a phase I / II study of CPX-351 followed by fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for children with relapsed acute myeloid leukemia (AML): A Report from the Children's Oncology Group.

AAML 1421，一项关于 CPX-351 与氟达拉滨、阿糖胞苷和 G-CSF (FLAG) 治疗复发/难治性儿童急性髓系白血病的 I / II 期研究:COG 报道

时间：Friday May 31, 2:45 PM to 5:45 PM

地点: S504

背景: 对于重度急性髓系白血病(AML)患儿, 需要有效且毒性可接受的治疗方案。CPX-351 作为阿糖胞苷和柔红霉素的脂质体制剂, 在成人中证实有效, 而 AAML 1421 研究是其在儿童复发/难治 AML 中的 I / II 期临床试验。该试验旨在确定 CPX-351 在 2 期的推荐剂量(RPD2)和治疗 2 个周期后的反应率[CR(完全缓解)+CRp(完全缓解但血小板未恢复)]。

方法: 对于年龄 >1 岁且 ≤ 21 岁的复发/难治性 AML 患儿进行剂量测定, 对首次复发的患儿进行疗效评定。采用改进型六辊试验设计方法进行第 1 周期的剂量限制性毒性(DLT)分析。剂量水平 1 (DL1) 为: 第 1、3 和 5 天的剂量为 135 units/m²。如果 DL1 无法耐受, 则单次剂量下调到 100 units/m²。疗效期采用西蒙-二期设计。治疗 2 个周期后评估治疗反应(周期 1, CPX-351; 周期 2, FLAG)。总有效率(ORR)定义为 CR+ CRp+ CRi (CRi, 完全缓解但血象未完全恢复)。

结果: 共纳入 38 例患者: 6 例为剂量探索组, 32 例为疗效评估组。1/6 的患者发生 DLT 且射血分数(EF)下降了 3 级。这是唯一的三级心脏毒性。因此, 第 1、3、5 天的 135 units/m² 为 2 期推荐剂量。所有剂量探索组的患者均有资格进行疗效判定。1 例患者在疗效阶段无法进行评估。在第 1 周期中最常见的 ≥3 级毒性包括发热/中性粒细胞减少(45%)、感染(47%)和皮疹(40%)。没有毒性相关死亡。最佳治疗反应包括 20 个 CR(54%)、5 个 CRp(14%)和 5 个 CRi(14%)。70%的患者在第 1 周期后达到了最佳反应。25 例 CR/CRp 患者中有 21 例(84%)经流式细胞术检测无残留病变(RD)。29 名有应答反应的患者中有 23 例行 HSCT 进行巩固(79%); 23 例患者(78%)中有 18 人在移植前没有检测到残留病变。

结论: 第 1、3、5 天 CPX-351 的 2 期推荐剂量为 135 units/m²。CPX-351 耐受性良好, 方案治疗有效, CR + CRp 率为 68.3% (90% CI 52.9%~78.0%), ORR (CR + CRp+ CRi)为 81.1% (90% CI 67.4%~88.8%)。AAML1421 对于首次复发的 AML 患儿的应答率优于任何已发表的北美合作组临床试验。临床试验资料: NCT02642965。

参考文献

Cooper TM, Absalon M, Alonzo TA, et al. AAML 1421, a phase I/II study of CPX-351 followed by fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for children with relapsed acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group[J]. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 10003).

(翻译: 李梦真)

摘要编号: 10004

Safety and activity of venetoclax in combination with high-dose cytarabine in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia.

儿童复发/难治性急性髓细胞性白血病患者中 venetoclax 与大剂量阿糖胞苷联合应用的安全性和活性的研究

时间: Friday May 31, 2:45 PM to 5:45 PM

地点: S504

背景: venetoclax 是一种口服 BCL-2 拮抗剂, 在初诊或复发的急性髓细胞性白血病 (AML) 成人的治疗中已显示有效。 此研究首次在 2~22 岁复发 AML 患者中应用 venetoclax 联合大剂量阿糖胞苷和伊达比星。

方法: 该研究为 rolling-six 设计 I 期研究, 入组患者包括复发或者对至少 2 个诱导治疗疗程未获缓解的 AML 患者。所有患者在第 1~28 天接受 venetoclax (240 mg/m^2 或 360 mg/m^2), 并且从第 8 天开始接受低剂量 (100 mg/m^2 每 12 小时 $\times$ 20 次) 或高剂量 (1000 mg/m^2 每 12 小时 $\times$ 8 次) 阿糖胞苷 (表)。先前接受阿霉素的总剂量 $<270 \text{ mg/m}^2$ 的患者在第 8 天接受剂量水平为 4 的伊达比星 12 mg/m^2 ; 其他患者纳入接受剂量水平为 3 的扩增队列。非血液性 CTCAE 3 级或更高级别的毒性为强度限制性毒性 (intensity limiting, ILT), 但不包括大剂量阿糖胞苷常见毒性。

结果: 在 18 名可评估的患者中, 观察到单一 ILT (超过第 50 天的远期血液学抑制) (表)。毒性与有潜在细胞毒性的化疗一致, 14 名患者共有 40 人次的 3 级毒性, 包括 6 例感染和 23 例中性粒细胞减少性发热。有 1 例发生 4 级真菌败血症。II 期研究中, 与大剂量阿糖胞苷或大剂量阿糖胞苷/伊达比星联合使用时, 推荐 venetoclax 的剂量为 360 mg/m^2 (最大 600 mg)。在 12 例接受 7 天 venetoclax 窗口治疗后原始细胞减少 $>50\%$ 的患者中, 整个治疗周期结束后的骨髓反应包括 7 例 CR / CRi 和 3 例 PR。其中 4 例患者发生微小残留病灶阴性缓解。为了进一

步明确这些药物组合的潜在活性，BH3 样本分析和剂量水平为 3 和 4 的 2 期扩展研究目前正在进行中。

Dose	Venetoclax (mg/m ²)	Cytarabine	Evaluable patients	ILTs	Responses		
					CR/CRI	PR	NR
1	240	LD	6	1	2	1	3
2a	360	LD	3	0	1	1	1
2b	240	HD	3	0	2	0	1
3	360	HD	3	0	1	1	1
4	360	HD + Idarubicin	3	0	2	1	0

结论：venetoclax 联合阿糖胞苷或阿糖胞苷/伊达比星治疗复发/难治性 AML 患儿有效且耐受是良好的。

（编译：朱晓琴）

摘要编号：10005

Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood ALL: A report from the Children’s Oncology Group (COG).

门冬酰胺酶治疗中断对儿童 ALL 结局的影响：儿童肿瘤组（COG）的报告

时间: Friday May 31, 2:45 PM to 5:45 PM

地点: S504

背景：门冬酰胺酶（ASP）是急性淋巴细胞白血病（ALL）治疗的重要组成部分，但常因毒性而被中止使用。因过敏反应（而不是其他毒性反应）常被欧文菌门冬酰胺酶（Erwinia Asparaginase, EA）替换。大多数治疗方案使用离散的、不连续的门冬酰胺消耗周期。在治疗方案中，采用 EA 替换或完整 ASP 治疗周期被中断的影响是未知的。

方法：将 1~30.99 岁的患者纳入一线 COG B-ALL 试验[标危（NCI SR）：AALL0331；高风险（NCI HR）AALL0232]。根据试验、风险等级和随机化（表），患者接受的聚乙二醇天门冬酰胺酶（PEG）剂量有所不同。维持治疗不含 ASP。从维持期开始的地标分析比较了接受所有规定剂量的 PEG，转换为 EA 但达到所有规定剂量及未达到 ASP 所有规定剂量的患者之间的无事件生存率（EFS）。

结果：本研究包括 5195 例 AALL0331 和 3001 例 AALL0232 患者。在 AALL0331 和 AALL0232 中,PEG 停药的累积发生率分别为 12.2%±4.6%和 25.4%±0.8%。在校正患者和疾病变量的多变量分析中,与接受所有规定 PEG 剂量的患者相比,未接受所有规定 ASP 剂量的 NCI HR 患者的 EFS[风险比(HR) 1.5, 95% CI 1.2~1.9; $P=0.002$]更低。完成疗程的 EA 替代患者的风险未增加(HR 1.195, 95% CI 0.7~1.6; $P=0.69$)。排除因胰腺炎或血栓停止 ASP 的患者后,灵敏度分析得出了相似的结果。停用 ASP 的 NCI SR 患者的风险未增加 (HR 1.2, 95% CI 0.9~1.6; $P=0.23$); 但当分析仅限于早期慢反应的 NCI SR 患者时,患者的风险显著增加 (HR 1.7, 95% CI 1.1~2.7; $P=0.03$)。

	AALL0331	AALL0232
Rapid early responders	2-6	5-7
Slow early responders	11	9-11

结论：停止使用 ASP 剂量与 EFS 明显较低有关,必须平衡 ASP 再激发的风险。我们的结果也说明了 EA 短缺的潜在严重后果。

(编译：孙斐斐)

摘要编号：10006

Efficacy and toxicity of pegaspargase and calaspargase pegol in childhood acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: Results of DFCI 11-001.

DFCI 11-001 研究：培门冬酶（SS-PEG）和 calaspargase pegol（SC-PEG）在儿童急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤中的疗效和毒性

时间: Friday May 31, 2:45 PM to 5:45 PM

地点：S504

背景：SC-PEG 是一种新型的、半衰期更长的聚乙二醇门冬酰胺酶,本研究评估 SC-PEG 的疗效和毒性。

方法：入组条件：年龄在 1~21 岁,新诊的急性淋巴细胞白血病（ALL）或淋巴母细胞淋巴瘤（LL）患者。将入组患者随机分为接受 SS-PEG 和 SC-PEG 两

组，剂量为 2500 IU/m²，患者在治疗的第 1 个月内接受第 1 次给药。从第 7 周开始，SS-PEG 组患者每 2 周进行 1 次 SS-PEG 注射（共计 15 次），SC-PEG 组患者每 3 周进行 1 次 SC-PEG 治疗（共计 10 次），两组均 30 周。在诱导治疗后 4、11、18 和 25 天以及每次再诱导化疗之前测量血清天冬酰胺酶活性（SAA）（≥ 0.1IU/ ml 时为治疗浓度）。诱导结束后，通过 IGH/TCR PCR 评估 ALL 的微小残留病灶(MRD)。

结果：2012—2015 年，有 239 名符合条件的患者入组（ALL，230 例；LL，9 例），其中 SS-PEG 组 120 例，SC-PEG 组 119 例。在第一次给药之后，两组超过 95%的患者在给药后 18 天 SAA≥0.1 IU/ml。在第一次给药后 25 天，SC-PEG 组比 SS-PEG 组的中位 SAA 水平更高（0.319 IU/ ml vs 0.056 IU/ ml），且更多患者 SAA 达有效治疗浓度（88% vs 17%）；两组诱导后的中位 NSAA（nadir SAA）值相似（>1.0 IU/ ml）。两组在过敏反应、胰腺炎、血栓、高胆红素血症、骨坏死和感染率上无统计学差异。在 230 例可评估的患者中，SS-PEG 组 99%的患者和 SC-PEG 组 95%的患者达到完全缓解（*P*=0.12）。对于 B-ALL 患者，两组诱导结束后高水平 MRD 的发生率没有明显差异（SS-PEG 10.3% vs SC-PEG 9.5%，*P*=1.0）。中位随访 4 年，SS-PEG 组的 4 年 EFS 为 90.2%（84.3,93.9），SC-PEG 组的 EFS 为 87.7%（81.5,91.9）（*P* = 0.78）；SS-PEG 组的总生存(OS)率为 95.6%（91.0,97.9），SC-PEG 的 OS 率为 94.8%（90.0,97.3）（*P* = 0.74）。

结论：每 3 周 1 次的 SC-PEG 与每 2 周 1 次的 SS-PEG 相比，具有相似的 EFS、OS、安全性和 NSAA 水平。两种制剂的 NSAA 均较高。这些数据为美国 FDA 批准 SC-PEG 用于儿科患者提供了依据。临床试验编号:NCT01574274。

（编译：胡洋）

摘要编号：10007

A randomized trial of a mercaptopurine (6MP) adherence-enhancing intervention in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL): A COG ACCL1033 study.

COG ACCL1033 研究：一项关于儿童急性淋巴细胞白血病（ALL）巯嘌呤（6MP）依从性增强干预的随机试验。

时间：Friday May 31, 2:45 PM to 5:45 PM

地点：S504

背景：我们之前报道过，> 40%的 ALL 患儿是 6MP 非依从的，并且> 52% 的 ALL 复发可归因于 6MP 不依从性。我们发现阻碍 6MP 依从性最常见的问题是患儿忘记服用 6MP，而父母的督促是最常见的促进因素。这促使我们开展一项随机试验以增强 6MP 依从性（COG-ACCL1033，#NCT01503632; 89 个 COG 单位）。

方法：综合干预措施（intervention package, IP）包括：①教育（Edu）；② 6MP 计划；③医生给与患儿和护理人员的个性化每日消息提醒，以文本的形式提示；④通过患者/护理人员的回应，直接监督治疗（direct supervised therapy, DST）。连续 4 周测量基线依从性，然后进行为期 16 周的干预以探索 IP 和仅 Edu 对患者 6MP 依从性（由 MEMs Cap 电子测量）的影响，患者分为两组：≥12 岁，<12 岁。数据分析应用广义估计方程的纵向二项 Logistic 回归。丢失的数据由多个插补处理。

结果：444 名患者被随机分配到 IP 组（ $n = 230$ ）或 Edu 组（ $n = 214$ ）。基线特征（年龄：8.6 岁 vs 7.5 岁；男性比例：67% vs 69%；非西班牙裔白种人：40% vs 42%）和依从率（92% vs 94%）具有可比性（父母亲接受教育程度除外：49 % vs 38%， $P = 0.04$ ）。未发现研究组*时间互动（study arm*time interaction）。因此，比较 IP 组和 Edu 组 16 周的总体平均拟合依从率，以调整基线依从性、研究时间、父母受教育程度。对于所有患者，IP 组的依从率都略高（94% vs 92.5%， $P = 0.09$ ）。对于 IP 组，（患者/护理人员）有回应的依从率高于没有回应（94% vs 89%， $P = 0.002$ ）。年龄 <12 岁组，IP 和 Edu 的依从率相当（IP 94.4% vs Edu 93.7%， $P = 0.5$ ）。年龄 ≥12 岁组，IP 组的依从率显著高于 Edu 组（93.1% vs 90.0%， $P = 0.037$ ）。IP 对年龄 ≥12 岁、基线依从性 <90% 的患者亚组影响最大（83.4% vs 74.6%， $P = 0.008$ ）。

结论：对年龄在 12 岁及以上的 ALL 患儿，进行为期 16 周的综合干预（IP）可以提高 6MP 的依从率。IP 对基线非依从性的青少年影响最大。临床试验信息：

#NCT01503632。

参考文献

Bhatia S, Hageman L, Chen Yanjun, et al. A randomized trial of a mercaptopurine (6MP) adherence-enhancing intervention in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL): A COG ACCL1033 study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(suppl; abstr 10007).

(翻译：朱晓琴)

摘要编号：10008

Prognostic factors for survival after relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) study.

复发性急性淋巴细胞白血病（ALL）的生存预后因素

时间：Friday May 31, 2:45 PM to 5:45 PM

地点：S504

背景：现今儿童 ALL 患者的生存率已接近 90%，复发患者预后仍差。

方法：我们对 1996—2014 年间的 10 个 COG 一线临床试验数据研究中患者复发后总生存（OS）率（从复发到死亡的时间）进行了分析。根据 Log-rank 法，比较复发后的 OS（双侧 P 值）。

结果：共有 15874 例患者入组，其中 1967 例（12%）复发，复发率从 NCI 定义的标危婴儿 ALL 组 9.7% 到婴儿 ALL 的 35% 不等，T-ALL 和 B-ALL 复发率大致相同，分别为 11% 和 12%。不同表型的复发形式有所不同：几乎一半的非婴儿 B-ALL 复发时间较晚（ ≥ 36 个月），不同时间段都是以骨髓复发为主。相反，65% 的 T-ALL 复发较早（ < 18 个月），单独中枢复发和单独骨髓复发病例数相当。婴儿 ALL 及 T-ALL 的中位复发时间短于 B-ALL，13.8 个月 vs 34.4 个月。B-ALL、T-ALL、婴儿 ALL 复发后 5 年 OS 率分别为 $52\% \pm 1\%$ 、 $33\% \pm 3\%$ 、 $19\% \pm 4\%$ 。早期骨髓复发的 B-ALL 和 T-ALL 5 年 OS 相似（28%），但在 18~36 个月内复发的 B-ALL 生存明显优于 T-ALL（OS $50\% \pm 2\%$ vs $34\% \pm 8\%$, $P=0.014$ ）。B-ALL 晚期复发患者的 5 年 OS 为 $65\% \pm 2\%$ ，而 T-ALL 为 $50\% \pm 12\%$ 。在多变

量分析中，复发时间、复发部位、诊断时年龄<1 岁或>10 岁、初始白细胞计数>10 万、T 细胞表型都与较差预后有关 ($P<0.01$)。性别、诊断时中枢神经系统状态、初始 POG 与 CCG/COG 方案均未影响 OS。对比 1988—2002 年治疗的患者，复发后 5 年 OS 率有所提高，B-ALL 由 $37\% \pm 2\%$ 提高至 $52\% \pm 1\%$ ($P<0.001$)，T-ALL 由 $23\% \pm 4\%$ 提高至 $33\% \pm 3\%$ ($P<0.05$)。单独骨髓复发患者 5 年 OS 率从 $24\% \pm 2\%$ 显著提高到 $45\% \pm 2\%$ ($P<0.01$)，单独中枢系统复发患者则略微的由 $59\% \pm 3\%$ 提高至 $65\% \pm 3\%$ ($P=0.15$)。

结论：在目前的治疗方案下，B-ALL、T-ALL 复发较少，不同表型复发部位和预后有不同。婴幼儿预后仍差，但对比早期研究，复发后生存率已显著提高。

(编译：兰映霞)

摘要编号：10009

Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors.

恩曲替尼在儿童和青少年复发性或难治性实体瘤（包括中枢神经系统肿瘤）I / I b 期临床研究中显示出显著疗效

时间：Sunday June 2, 8:00 AM to 11:00 AM

地点：S504

背景：恩曲替尼是一种具有中枢神经系统活性的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，靶向治疗携带 *NTRK1/2/3* (编码 *TrkA*、*TrkB*、*TrkC*)、*ROS1* 和 *ALK* 基因融合突变的实体肿瘤。本研究旨在评估恩曲替尼在儿童复发性/难治性实体瘤或中枢神经系统 (CNS) 肿瘤中的疗效。

方法：入组患者 ≤ 20 岁。在确定所有参加者的推荐剂量后，存在 *NTRK1/2/3*、*ROS1* 或 *ALK* 以及神经母细胞瘤 (NBL) (不管是否存在突变)，纳入 I b 扩展队列。研究者评估的反应包括完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)

或疾病进展(PD)。疗效评价标准:CNS肿瘤采用 RANO 评分、实体瘤采用 RECIST 评分、NBL 采用 Curie 评分。

结果: 2016 年 5 月至 2018 年 10 月, 共 29 例纳入研究, 中位年龄 7 岁 (4.9 个月~20 岁), 28 例接受了疗效评估。恩曲替尼耐受性良好。剂量限制性毒性包括肌酐升高、味觉障碍、疲劳和肺水肿。建议剂量为 550mg/ (m² · d)。所有反应均在剂量 ≥400 mg/m² 时发生。6 例高级别 CNS 伴有基因融合中: 1 例 CR (ETV6-NTRK3); 3 例 PR (TPR-NTRK1、EEF1G-ROS1、EML1-NTRK2); 1 例未确认的 PR (GOPC-ROS1); 1 例尚未评估 (KANK1-NTRK2)。8 例颅外实体瘤中, 6 例存在基因融合患者: 1 例 CR (DCTN1-ALK), 5 例 PR (TFG1-ROS1、EML4-NTRK3、ETV6-NTRK3、KIF5B-ALK、ETV6-NTRK3)。15 例 NBL 中, 1 例 CR (ALK F1174L)。所有患者中位治疗时间为 85 天 (6~592 天), 无反应者为 56 天 (6~338 天), 反应者为 281 天 (56~592 天), 中位反应时间为 57 天 (30~58 天)。

结论: 对于所有具有 NTRK1/2/3、ROS1 或 ALK 融合的难治性中枢神经系统和实体瘤 (11/11) 以及 ALK 突变的 NBL 患儿, 恩曲替尼均能产生显著、快速和持久的反应。在缺乏靶蛋白激酶异常的肿瘤中未见疗效。

(编译: 路素英)

摘要编号: 10010

Larotrectinib efficacy and safety in pediatric TRK fusion cancer patients.

拉罗替尼在 TRK 融合的儿童肿瘤患者中显示出持久的疗效和较好的安全性

时间: Sunday June 2, 8:00 AM to 11:00 AM

地点: S504

背景: TRK 融合基因 (包含 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3) 广泛发生于儿童和成人恶性肿瘤中。拉罗替尼是一种高度选择性的口服 TRK 抑制剂, 在 17 名患有 TRK 融合的儿科患者 (PTS) 中显示出良好的耐受性和令人鼓舞的抗肿瘤活性 (Laetsch 等, Lancet Oncol, 2018)。在这里, 我们从一个扩展的数据集提供关

于拉罗替尼治疗 38 例伴有 *TRK* 融合 PTS 的临床疗效和安全性数据。

方法：入组两个临床研究（NCT02637687、NCT02576431）的 TPS 纳入分析。排除原发性中枢神经系统肿瘤患儿。所有患者持续服拉罗替尼直至完全手术切除、疾病进展、停药或不可接受的毒性。研究者采用 RECIST v1.1 评估疗效。数据截止日期：2018 年 7 月 30 日。

结果：共有 38 例 <18 岁的儿童和青少年伴有 *TRK* 融合的患者入组。中位年龄为 2.3 岁（范围 0.1~14.0 岁），14 例（37%）小于 1 岁。18 例（47%）婴儿纤维肉瘤，15 例（39%）其他软组织肉瘤，2 例（5%）甲状腺癌，胃肠道间质瘤、黑色素瘤或先天性中胚层肾瘤各 1 例（3%）。*TRK* 融合包含 *NTRK1* 18 例（47%）、*NTRK2* 2 例（5%）和 *NTRK3* 18 例（47%）。转移性和局部晚期患者各占一半。26 例（68%）曾接受过系统性治疗，其中 6 例无效。在 34 例可评估的 PTS 中，总有效率为 94%：12 例 CR，18 例 PR，2 例待确认的 PR，2 例 SD。中位反应持续时间尚无法获得（1.6+个月至 26.7+个月）；84% 患者疗效持续时间 >1 年。截至随访日期，28 例（74%）仍在治疗，4 例因完整切除术终止，4 例因 PD 停药（其中 2 例最初 PR）。不良事件主要为 1~2 级。

结论：拉罗替尼治疗伴有 *TRK* 融合的 PTS 有很高疗效，疗效持续时间长且具有良好的安全性。建议在条件允许下对儿童癌症患者常规进行 *NTRK* 基因融合检测。

（翻译：路素英）

摘要编号：100011

Identification of targetable molecular alterations in the NCI-COG Pediatric MATCH trial.

复发/难治性儿童肿瘤可靶向基因突变的鉴定——来自 NCI-COG MATCH 研究

时间: Sunday June 2, 8:00 AM to 11:00 AM

地点: S504

背景: 美国国家癌症研究中心的儿童肿瘤分子分析治疗选择项目(MATCH)研究旨在难治或复发儿童肿瘤患者中鉴定与当前研究中测试的 10 种靶向疗法之一匹配的基因突变, 以使其匹配靶向治疗。

方法: 年龄 1~21 岁, 患有难治性或复发性实体瘤、非霍奇金淋巴瘤或组织细胞疾病, 在美国 COG 接受治疗的患者纳入该多中心 II 期临床试验。从石蜡包埋的肿瘤样本中提取 DNA 和 RNA, 使用涵盖针对多种肿瘤靶向药物的 52 个基因的 Oncomine 肿瘤基因试剂盒进行测序, 以检测基因突变、扩增和融合。应用免疫组化(IHC)检测 SMARCB1、SMARCA4、PTEN 的表达缺失。基于现有的临床和临床前数据得到的“可靶向的基因突变”(aMOI)被用于确定患者的治疗资格。

结果: 2017 年 7 月 24 日至 2018 年 12 月 31 日期间, 共有 422 例中位年龄为 13 岁(年龄范围 1~21 岁)的患者从全美 93 个儿童肿瘤组织登记入组。实体瘤患者占 71% ($n = 300$), 中枢神经系统肿瘤占 24% ($n = 101$), 淋巴瘤/组织细胞疾病占 5% ($n = 21$)。390 例患者可获得肿瘤样标本, 370 例(95%)送检测序, 其中 357 例(92%)测序结果可用。在 112 例(29%; 95% CI 24%~33%)患者中鉴定出可靶向的基因突变(aMOI), 包括针对 10 种靶向药物之一的突变、融合或基因拷贝数改变, 其中 95 名患者(24%; 95% CI 20%~29%)符合条件被分配至可用的 10 种靶向疗法之一的临床研究中, 39 名患者(10%; 95% CI 7%~13%)已经在试验中接受了靶向治疗。可靶向的基因突变(aMOI)发生率在年龄小于 12 岁(35%)和年龄大于或等于 12 岁(25%)患者之间无明显差异。共有 11% 的患者($n = 41$)检测到 MAPK 信号通路改变, 其中最常见的是 *HRAS*、*KRAS*、*NRAS* 突变($n = 16$), *BRAF* 突变或融合($n = 14$)及 *NF1* 突变($n = 11$)。其他与复发相关的基因包括 *SMARCB1* ($n = 14$), *ALK* ($n = 8$), *CDK4* ($n = 8$), *PIK3CA* ($n = 7$), *PTEN* ($n = 7$), *FGFR1* ($n = 5$)和 *BRCA1/BRCA2* ($n = 5$)。

结论: 通过该项全国范围内的合作性研究, 参加 NCI-COG MATCH 试验的患者中约有四分之一接受了研究性治疗, 促进了分子标记物阳性的接受分子靶向治疗的患者的疗效评价。临床试验资料: NCT03155620。

(编译: 孙成涛)

儿童肿瘤治疗效果比成人好，但仍有不少难治性/复发性的病例。难治和复发性儿童肿瘤疗效差，需要探索新的治疗方法。

起初研究者们试图将化疗方案进行优化，以提高难治性/复发性儿童肿瘤的疗效。A. B. Warwick 等于 2010 年 ASCO 会议报道培美曲塞治疗儿童难治性实体瘤的 II 期临床试验，72 例患者入组，最终发现培美曲塞不良反应虽可耐受，但在多种难治性儿童实体肿瘤中未观察到明显疗效。Rajen Mody 等在 2018 年 ASCO 会议报道难治性/复发性神经母细胞瘤采用伊立替康/替莫唑胺/达妥昔单抗/粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（I/T/DIN / GM-CSF）的 II 期试验，结果显示 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。但是哪些患者最有可能对这种化疗联合免疫治疗方案有效，需要通过生物标志物的研究进一步明确。

靶向治疗是目前肿瘤治疗的热门之一，随着分子生物学技术的发展，许多肿瘤的靶分子被发现，靶向治疗及免疫治疗技术得以开展，使部分晚期、复发、难治的恶性实体瘤患儿有机会获得缓解。到目前为止，只有少数靶向治疗获批用于儿童肿瘤，而且对于产生耐药性的难治性/复发性儿童肿瘤，需要鉴定出可靶向的基因突变，以便匹配合适的靶向治疗。基于此，美国国家癌症研究所儿童肿瘤学组于 2017 年启动 MATCH 研究，即旨在难治或复发性儿童肿瘤患者中鉴定与当前 10 种靶向治疗相匹配的基因突变，针对特定基因突变的肿瘤患者使用相应药物的治疗，其中包括：larotrectinib-靶向 NTRK；erdafitinib-靶向 FGFR；tazemetostat-靶向 EZH2 和其他 SWI / SNF 复合基因；LY3023414-靶向 PI3K/MTOR 信号通路；selumetinib-靶向 MAPK 信号通路；ensartinib-靶向 ALK 或 ROS1；vemurafenib-靶向 BRAF；olaparib-靶向 DNA 损伤修复缺陷；palbociclib-靶向细胞周期基因；ulixertinib-靶向 MAPK 信号通路。MATCH 研究的中期分析显示，422 例接受筛查的难治性/复发性儿童肿瘤中，24% 的患者可检测出可靶向的基因突变，这些患者能够接受目前已有的靶向治疗。这项研究结果是令人鼓舞的，增加了能够接受靶向治疗的难治性/复发性儿童肿瘤患者的治疗选择，进一步的研究结果值得期待。

参考文献

Parsons DW, Janeway KA, Patton D, et al. Identification of targetable molecular alterations in the NCI-COG Pediatric MATCH trial [EB/OL]. (2019-05-16) [2019-05-25].
http://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_268315.html

摘要编号：100012

A revised Children's Oncology Group (COG) neuroblastoma risk classification system: Report from the COG biology study ANBL00B1.

修订的儿童肿瘤协作组（COG）神经母细胞瘤危险分级系统：来自 COG 生物学研究 ANBL00B1 的报告。

时间：Sunday June 2, 8:00 AM to 11:00 AM

地点：S504

背景：COG 危险度分级系统以前使用国际神经母细胞瘤分期系统（INSS）。INRG 分期治疗系统（INRGSS）已在国际上得到采用，需要将 INRGSS 与已知的生物学预后和临床特征相结合，以评估结果并评估这种结合是否需要修订已建立的 COG 危险分级系统。

方法：2006—2014 年间，共有 4037 例新诊断的神经母细胞瘤患者纳入了 COG ANBL00B1。确定 INSS 和 INRGSS 的分期并整体评估肿瘤生物学和组织学特征，包括 MYCN 状态 [扩增（A）与未扩增（NA）]，倍体数，组织学和节段性染色体变异（SCA），包括 1p 和 11q LOH。进行生存分析以鉴定独立的预后因素，并根据 COG 和 INRG 分级计算用于确定危险度组分配的变量组合的无事件生存期和总生存期（EFS，OS）。

结果：使用原来的 COG 危险度分级可分为 1309 个低危（LR），992 个中危（IR）和 1736 个高危（HR）患者，5 年 EFS 分别为 91.4%±2.1%，84.3%±2.9%，45.2%±3.1%；OS 分别为 98.1%±1.0%，94.0%±1.9%，54.1%±3.0%。根据 COG（版本 1）和 INRG 危险度分级系统确定并比较基于临床和生物学预后因素组合的结果，以开发包含 INRGSS 的修订 COG 危险度分级（版本 2，表中所示的子集）。

结论：需要使用 INRGSS 修订 COG 危险度分级。通过结合 INRGSS 和 SCA 以及年龄、MYCN 状态、倍体数和组织学来确定用现代治疗方法治疗的结果，我们开发了修订的危险度分级系统用以治疗和 COG 临床试验。

临床试验信息：NCT00904241

INRG 分期	年龄	MYCN	SCA	倍体数	组织学	危险度分级
L1						低危
L2		A				高危
L2	< 18 个月	NA				中危
L2	≥18 个月	NA			预后不良	高危
L2	18 个月~5 岁	NA			预后良好	中危
M	任何	A				高危
M	< 12 个月	NA				中危
M	12~18 个月	NA	无	倍体数>1	预后良好	中危*
M	> 18 个月					高危

由于空间配置, 未包括 MS 期; *如果 SCA +或预后不良的 INPC 或 DI = 1 则为高危。

参考文献

Irwin M, Naranjo A, Cohn SL, et al. A revised Children’s Oncology Group (COG) neuroblastoma risk classification system: Report from the COG biology study ANBL00B1[J]. J Clin Oncol, 2019 , 37(suppl; abstr 100012).

（编译：黄俊廷）

摘要编号：100013

Randomization of dose-reduced subcutaneous interleukin-2 (scIL2) in maintenance immunotherapy (IT) with anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion (LTI) in front-line high-risk neuroblastoma patients: Early results from the HR-NBL1/SIOOPEN trial.

使用抗 GD2 抗体 dinutuximab beta（DB）长期输注（LTI）进行维持免疫治疗(IT)的一线高危神经母细胞瘤患者中进行剂量减少的皮下注射白介素-2(scIL2)的随机试验：来自 HR-NBL1/ SIOOPEN 试验的早期结果

时间: Sunday June 2, 8:00 AM to 11:00 AM

地点: S504

背景: 我们试验在高危神经母细胞瘤患者中使用剂量减少的 scIL2 与 DB-LTI 和口服异维甲酸的结合, 并评估了毒性和疗效 (EudraCT: 2006-001489-17)。

方法: 高危患者[4 期 $\geq$ 1 岁; 4 期<1 岁, MYCN 扩增(MNA);2 期、3 期, 0~21 岁, MNA]接受高强度诱导化疗 (rapid COJEC 或在反应差时使用 N5-MSKC 和 TVD), 手术, 使用白消安/美法仑的大剂量化疗和局部放疗。在诊断和 HDT/SCT 之间 $\leq$ 9 个月且在 HDT/SCT 之前达到至少部分缓解且之后没有进展的患者随机接受最多 5 个周期的 100mg/m² DB-LTI(d8~17) $\pm$ 3 $\times$ 10⁶ IU/m² scIL2(d1~5; d8、d10、d12、d14、d16) 和 160mg/m² 口服异维甲酸 (d19~32)。

结果: 2014 年 4—6 月, 来自 18 个国家的 408 名患者被随机分组。中位随访时间为 1.8 年。随机化分组之间的分期、年龄、MNA、诱导治疗和缓解状态均平衡良好。DB-LTI 组 (205 例) 与 DB-LTI&scIL2 组 (203 例) 的 2 年 EFS 和 OS 为 64% $\pm$ 4% vs 63% $\pm$ 5% ($P=0.844$) 和 83% $\pm$ 3% vs 74% $\pm$ 4% ($P=0.337$)。对于 CR 患者, DB 组的 2 年 EFS 为 69% $\pm$ 5%, DB&scIL2 组为 66% $\pm$ 6%。在 DB 或 DB&scIL2 之前具有可评估疾病的患者, 治疗结束时的反应率为 57% (26%CR, 31%PR) vs 52% (27%CR, 25%PR), 2 年 EFS 率为 58% $\pm$ 7% 和 64% $\pm$ 8%。DB 组 3 级和 4 级毒性较 DB&scIL2 组低, 发热 (14% vs 31%, $P<0.001$) 和疼痛 (7% vs 18%, $P=0.005$)。一般情况 (17% vs 22%, ns), 过敏 (3% vs 3%, ns), 毛细血管渗漏 (4% vs 8%, ns), 肝酶升高 (20% vs 27%, ns) 和神经毒性 (2% vs 2%, ns) 均无显著差异。

结论: 我们之前报道了 DB 短期输注 (STI) $\pm$ 10 $\times$ 6 $\times$ 10⁶ IU/m² scIL2 的 3 级和 4 级毒性, 分别为一般情况 (16% vs 41%, $P=0.000$), 发热 (14% vs 40%, $P=0.000$), 过敏反应 (10% vs 20%, $P=0.006$), 毛细血管渗漏 (4% vs 15%, $P=0.004$), 肝酶升高 (17% vs 23%, ns), 中枢神经毒性 (3% vs 8%, $P=0.034$) 和疼痛 (16% vs 26%, $P=0.048$)。我们的结果表明, DB-LTI+剂量减少的 scIL2 明显降低了毒性特征, 显示 scIL2 没有益处。DB-LTI 与 DB-STI (Ladenstein, Lancet Oncology 2018; Yu, NEJM, 2010) 2 年 EFS 一致, 并且反应率 $>$ 50% 支持其作为 IT 治疗的标准方案。

(编译: 黄俊廷)

摘要编号: 10014

Randomized use of anti-GD₂ antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion with and without subcutaneous interleukin-2 (scIL-2) in high-risk neuroblastoma patients with relapsed and refractory disease: Results from the SIOPEL LTI-trial.

长时间输注抗 GD₂ 抗体 dinutuximab beta (DB) 联合或不联合皮下白细胞介素-2 (scIL-2) 治疗复发和难治的高危神经母细胞瘤患者的随机临床试验结果: 来自 SIOPEL LTI 的试验

时间: Sunday June 2, 8:00 AM to 11:00 AM

地点: S504

背景: 本研究明确了 scIL-2 与长时间输注 (LTI) DB 联合治疗高危的复发/难治性神经母细胞瘤患者的作用。

方法: 共有 160 例患者进入本次非盲的 SIOPEL II 期临床试验 (EudraCT 2009-018077-31)。患者被随机分配到两组, 接受最多 5 个周期的 100 mg / m² DB-LTI (d8-17) 和 160 mg / m² 口服异维 A 酸 (d19-32), 联合或不联合 6x10⁶ IU / m² scIL-2 (d1-5; d8-12) 的治疗。研究终点是毒性、客观缓解率、2 年无事件生存率和 2 年总生存率。

结果: 2014 年 7 月至 2017 年 7 月期间, 来自 11 个国家的 160 例患者被随机分组。中位随访时间为 2.6 年。两组患者之间的临床分期、年龄、MYCN 扩增、复发和缓解状态等的临床资料都均衡。DB 组 (81 例) 与 DB 联合 scIL-2 组 (79 例) 的 2 年无事件生存率和 2 年总生存率分别为 59% ± 6% vs 65% ± 6% ($P = 0.721$) 和 79% ± 5% vs 84% ± 4% ($P = 0.904$)。在具有可评估病灶的 97 例患者中, DB 组与 DB 联合 scIL-2 组的客观缓解率分别为 49% (9% CR, 40% PR) 与 52% (26% CR, 26% PR)。3~4 级的毒副反应中, 发热 (16% vs 46%, $P = 0.000$), 过敏反应 (1% vs 14%, $P = 0.004$), 血液学毒性 (46% vs 66%, $P = 0.013$) 和神经毒性 (0% vs 8%, $P = 0.003$) 在联合治疗组明显更差, 但毛细血管渗漏、胃肠道反应、肝酶升高和疼痛在两组治疗中没有差异。在联合治疗组中观察到 2 例可能与治疗相关的截瘫, 而 DB 组没有, 其中 1 例能恢复到原来水平。对治疗开始时有复发的可评价病灶的 34 例患者进行亚组分析, 结果显示 DB 组 (17 例) 与 DB 联合 scIL-2 组 (17 例) 的 2 年无事件生存率和 2 年总生存率分别为 35% ± 12%

vs 69% ±12% ($P = 0.116$) 和 59% ±12% vs 81% ±10% ($P = 0.167$)。这种趋势在统计上没有显著差异。两组之间的药代动力学和人抗-嵌合抗体 (HACA) 反应在重叠抗体的浓度-时间曲线上无差异, HACA 反应分别为 15/81 (19%) (DB 组) vs 16/79 (20%) (DB 联合 scIL-2 组)。

结论: DB 联合 scIL-2 的疗效没有显著增高, 而毒性却增加, 表明 scIL-2 的这种使用方式并没有带来额外的生存获益。临床试验信息: EudraCT 2009-018077-31。

中山大学肿瘤防治中心

专家点评——陈彬彬 博士

神经母细胞瘤是异质性很大的儿童实体肿瘤。低危和中危神经母细胞瘤预后较好, 高危神经母细胞瘤恶性程度高, 预后欠佳。复发、进展复发、难治的高危神经母细胞瘤预后差, 生存率低, 成为研究热点。

神经母细胞瘤肿瘤细胞高表达 GD2, 而 DB 是一种专门针对 GD2 的抗体。2015 年已在国外上市, 并将其纳入高危神经母细胞瘤的维持治疗, 研究已表明可提高高危神经母细胞瘤的无事件生存率。在早期研究中, 认为 IL-2 与 GD2 单抗有协同作用, 但 IL-2 有诸多副作用, 可引起毛细血管渗漏综合征, 表现为低血压、末梢水肿、暂时性肾功能不全。真实世界中 DB 和 IL-2 能给复发/难治高危神经母细胞瘤带来多少获益? 有怎样的副作用? 在今年的 ASCO 公布的 SIOPEL LTI 试验结果中得到了答案。DB 联合 scIL-2 组对比 DB 组, 略微提高 2 年的 EFS (6%) 和 OS (5%), 客观缓解率也略有提高, 但不可忽视的是, 联合 IL-2 组显著提高了 3~4 级的毒性反应(发热、过敏反应、血液学毒性和神经毒性), 而毛细血管渗漏、胃肠道反应、肝酶升高和疼痛两组无显著差异。值得关注的是, 联合治疗组中有 2 例出现治疗相关的截瘫, 1 例为可逆的。具体到入组时即存在复发的患者, 联合组提高了 2 年的 EFS 和 OS, 但无统计学上差异。综合而言, 联合组没有带来实际上的生存获益。

本研究为临床 DB 不联合 IL-2 治疗复发和难治的高危神经母细胞瘤提供了有力的依据。

参考文献

Lode HN, Valteau-Couanet D, Gray J, et al. Randomized use of anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion with and without subcutaneous interleukin-2 (scIL-2) in high-risk

neuroblastoma patients with relapsed and refractory disease: Results from the SIOPEN LTI-trial[J].
J Clin Oncol, 201937, (suppl; abstr 10014).

(编译: 陈彬彬)

摘要编号: 10015

Risk prediction of anthracycline-related cardiomyopathy (AC) in childhood cancer survivors (CCS): A COG-ALTE03N1 and CCSS report.

儿童癌症幸存者中蒽环类药物相关心肌病的风险预测: A COG-ALTE03N1 和 CCSS 研究

时间: Sunday June 2, 8:00 AM to 11:00 AM

地点: S504

背景: 使用蒽环类药物治疗的儿童癌症幸存者 (CCS) 都存在发生蒽环类药物相关心肌病(AC)的风险。这种风险随着用药剂量的增加而增加,但是发生 AC 的患者与不发生的患者存在明显差异,这表明了遗传易感性在调节风险中的作用,并为识别患者处于低风险还是高风险状态提供了机会。

方法: 根据既往研究,使用 COG-ALTE03N1 研究 (155 例 CCS 患者和 256 例正常对照) 数据,设计 AC 相关的候选单核苷酸多态性 (SNPs) 开发风险预测模型。最终模型(临床+基因)在操作者工作曲线(ROC)中的曲线下面积(AUC)的引导下使用后退逐步回归法获得。该模型的回归系数可以计算风险得分以区分不同风险人群。并使用来自 CCSS 的独立样本 (229 例 AC 患者和 5360 例正常对照) 验证该模型。

结果: 研究纳入的 SNPs 包括在 COG-ALTE03N1 中得到验证的 (rs1786814 [CELF4], rs11864374 [ABCC1], rs1800566 [NQO1], rs4673 [CYBA], rs2232228 [HAS3]) 和与 GxE 相互作用的 (rs1786814, rs4673, rs2232228), 最终模型还包括发病年龄、性别、种族、蒽环类药物累积量、胸部放疗剂量、糖尿病、高血压和血脂异常。在测试集中,该模型最终得到的 AUC=0.8138,显著高于临床模型 (AUC=0.7677, $P=0.0002$),敏感性和特异性分别为 73.7%和 81.3%。在 CCSS

中该模型也得到了很好的验证（最终模型显著优于临床模型， $P=0.02$ ）。

结论：基于基因和临床信息区分 CCS 中发生 AC 是高风险还是低风险是可能的，该预测模型可为 CCS 的干预提供指导。

表 两个研究中患者临床信息

患者特征	COG-ALTE03N1 Cases($n=155$)	COG-ALTE03N1 Controls($n=256$)	CCSS Cases ($n=229$)	CCSS Controls ($n=5360$)
初诊年龄	7.2 (0~21)	7.6 (0~2)	13 (0~20)	6 (0~20)
蒽环类药物 累积量 (mg/m^2)	340 (0~760)	175 (0~825)	230 (0~918)	0 (0~1120)
放疗辐射到 心脏($n, \%$)	35 (23)	33 (13)	115 (50)	1248 (23)

参考文献

Wang Xuexia, Chen Yanjun, Hageman L, et al. Risk prediction of anthracycline-related cardiomyopathy (AC) in childhood cancer survivors (CCS): A COG-ALTE03N1 and CCSS report[J]. J Clin Oncol, 2019 ,37(suppl; abstr 10015).

（编译：朱佳）

摘要编号：100016

Chronic health conditions (CHC) and late mortality in survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the Childhood Cancer Survivor Study.

儿童癌症生存者研究中急性淋巴细胞白血病（ALL）生存者的慢性健康状况 (CHC)和晚期死亡

时间: Sunday June 2, 8:00 AM to 11:00 AM

地点: S504

背景：有关分层治疗对儿童 ALL 生存者的远期疾病和死亡影响的认知还远远不明。

方法：分析所有因素和健康相关的晚期死亡率(HRM；发生于诊断后 5 年以上，因晚期效应死亡)。对 1970—1999 年间诊断时小于 21 岁、生存 5 年的 ALL 患者进行评估：继发性（恶性）肿瘤[S(M)N]、CTCAE 分度的 CHC 和神经认知结果。将患者分为 6 组：20 世纪 70 年代组(70s)， 80 年代和 90 年代标危和高危组(80sSR、80sHR、90sSR、90sHR)，复发/移植组(R/BMT)。计算累积发生率和标准化死亡率(SMR)。

结果：在 6148 名生存者中(中位年龄 31.5 岁),15 年全因死亡率为 5.8%(95%CI 5.3~6.2),HRM 为 1.5%(95%CI 1.2~1.7)。与 70s 组比较,90sSR 和 90sHR 组的 HRM 更低(RR 0.1, 95%CI 0.0~0.3; RR 0.2, 95%CI 0.1~0.7),与美国人群相似(SMR; 95%CI: 90sSR 1.1, 0.6~1.9; 90sHR 1.9, 0.8~3.7)。20 年 SN 的累积发生率为 3.5%(95%CI 3.1~3.9)。与 70s 组比较,90sSR 发生良性脑膜瘤(RR 0.1, 95%CI 0.0~0.3),SMN(RR 0.3, 95%CI 0.1~0.6)的风险更低，与美国人群比较，风险没有绝对增加。90sSR 发生 CHC 的风险较低。

	Grade 3-5 CHC				Neurocognitive Impairment	
	Any	Congestive heart failure	Stroke	Major joint replacement	Task Efficiency	Memory
70s	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
80sHR	0.8 (0.7-1.1)	0.9 (0.3-2.6)	0.8 (0.3-1.8)	1.7 (0.4-7.6)	1.0 (0.7-1.3)	0.8 (0.6-1.1)
80sSR	0.9 (0.7-1.1)	0.6 (0.2-1.7)	1.6 (0.7-3.3)	2.3 (0.7-7.7)	1.0 (0.8-1.4)	0.8 (0.6-1.0)
90sHR	0.8 (0.6-1.1)	0.4 (0.1-1.6)	1.0 (0.3-3.0)	3.8 (1.5-9.3)	0.8 (0.6-1.2)	0.7 (0.5-0.96)
90sSR	0.4 (0.3-0.6)	0.0 (0.0-0.1)	0.4 (0.2-0.97)	1.9 (0.7-5.6)	0.5 (0.4-0.7)	0.6 (0.5-0.8)
R/BMT	2.3 (1.9-2.7)	1.9 (0.8-4.5)	4.0 (2.3-6.9)	5.6 (2.2-14.3)	0.9 (0.7-1.2)	0.8 (0.6-1.0)

RR(CI) adjusted for age at diagnosis, attained age, sex, race.

结论：近年的危险度分层治疗成功降低了 ALL 长期生存者晚期死亡和 CHC 的风险。

（编译：朱佳）

摘要编号: 10017

Comparing late mortality risks among childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study and British Childhood Cancer Survivor Study.

对儿童癌症生存者晚期死亡风险的比较:来自儿童癌症生存者研究和英国儿童癌症生存者研究的报告

时间: Sunday June 2, 8:00 AM to 11:00 AM

地点: S504

背景: 国际不同组织的晚期效应危险度是否相当还不清楚。我们比较儿童癌症生存者研究 (CCSS) 和英国儿童癌症生存者研究 (BCCSS) 的晚期死亡风险。

方法: 1970—1999 年诊断的 15 岁以下 46474 例生存 5 年的儿童癌症患者被纳入研究。来自 CCSS 研究的有 28248 例, BCCSS 研究的有 18226 例。通过链接国家生命统计记录评估晚期死亡(发生诊断至少 5 年以上的死亡)。运用矫正的标准化死亡率(RSMR)和累积死亡概率法比较不同队列危险度。不能获得 BCCSS 的治疗暴露情况, 因此不能做治疗上的比较。

结果: CCSS 与 BCCSS 相比, 诊断后 10 年的全因累积死亡率更低 (4.8%; 95%CI 4.6%~5.0%) (6.9%;95%CI 6.5%~7.2%)。这是因为原发肿瘤复发/进展死亡可能性更低 (CCSS 3.3% vs BCCSS 5.8%)。在白血病(7.9% vs 4.0%)、霍奇金淋巴瘤(2.5% vs 1.3%)、中枢神经系统肿瘤(6.4% vs 4.4%)和肉瘤(6.5% vs 4.0%)上有显著性差异。然而, 随着诊断后时间延续, 两组危险度趋于相似。CCSS 组诊断后 40 年的最终累积死亡率更高, 继发肿瘤(SNS)死亡率超过 2 倍(RSMR: 2.0; 95%CI 1.8~2.3), 心脏(RSMR:1.7; 95%CI 1.4~2.3), 肺部疾病(RSMR: 1.9; 95%CI 1.4~2.5), 其他健康相关死亡也随着时间延长而增加(RSMR: 2.4; 95%CI 2.1~2.9)。根据随访问隔评估, CCSS 和 BCCSS 组间因 SNS, 心肺疾病死亡差异显著增加, 其他健康相关死亡也随着时间而增加。近年来诊断的病例因各种原因死亡的差异扩大, CCSS 组在 1990—1999 年诊断的生存者, 比 BCCSS 组的多了约 50% (RSMR: 0.5; 95%CI 0.5~0.6); 大多数非复发/进展性的 RSMR 的下降促使差异扩大。

结论: 我们的研究结果表明, 北美生存者在这一时期已经接受了更强的治疗方案, 以获得可持续的缓解和治愈。然而, 这种治疗策略的代价是远期效应导致

死亡的风险更高。哪种方法带来净生存优势将主要取决于随着年龄的增长，远期效应导致死亡风险的程度。

参考文献

Fidler MM, Oeffinger KC, Yasui Yutaka, et al. Comparing late mortality risks among childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study and British Childhood Cancer Survivor Study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(suppl; abstr 10017).

（编译：朱佳）