

【2019ASCO 直击】中肿张翼鸢教授精彩解读 2019ASCO 儿童肿瘤新进展

整理：肿瘤资讯 来源：肿瘤资讯

2019 年 5 月 31 日—6 月 4 日，万众瞩目的肿瘤学年度饕餮盛会——美国临床肿瘤学会（ASCO）年会如期在美国芝加哥隆重召开。在本次大会上，仅儿童肿瘤的口头报道就达到了 17 项之多，【肿瘤资讯】在会议现场邀请到中山大学肿瘤防治中心儿童肿瘤科科长张翼鸢教授，为您精彩解读儿童肿瘤诊疗领域的最新进展。搬好小板凳，我们一起倾听大咖现场直击 ASCO 大会！



张翼鸢教授在 ASCO 现场



张翼鸢教授、主任医师、博士生导师

中山大学肿瘤防治中心儿童肿瘤科主任

华南肿瘤学国家重点实验室 PI

中国抗癌协会血液病转化研究专委会副主任委员 秘书长

中国临床肿瘤学会（CSCO）抗淋巴瘤联盟常委

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常委（第四、第五届）

中国研究型医院儿童肿瘤专业委员会常委

中国医药教育协会造血干细胞移植及细胞治疗专业委员会常委

张翼鸢教授：在今年 ASCO 会议上有关儿童和青少年肿瘤领域，不论是实体瘤方面还是血液肿瘤方面都有一些可喜的进展，在此我给大家做一汇报。

【实体瘤研究进展】

儿童肿瘤基因突变检测结果令人鼓舞

国外的一项 1000 多例的大样本研究显示儿童实体瘤总体突变频率较低，最高仅约 15%，大部分在 2%~5%，因而给儿童肿瘤的靶向治疗带来了很大的困难。COG 组织的一项 MATCH 试验（Identification of targetable molecular alterations in the NCI-COG Pediatric MATCH trial. ABS:10011）中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，旨在难治性/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，以便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 NTRK、FGFR、EZH2 和其他 SWI/SNF 复合基因、PI3K/MTOR 信号通路、MAPK 信号通路、ALK 或 ROS1、BRAF、DNA 损伤修复缺陷、细胞周期基因、MAPK 信号通路等。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。这项研究结果令人鼓舞，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，其进一步的研究结果值得期待。目前国内对于儿童肿瘤的 NGS 的 panel 尚属于空白，都是基于成人的突变数据的 panel，希望国内开展基因检测的公司和单位能积极开发适用于儿童和青少年肿瘤的基因检测试剂盒。

Larotrectinib 和恩曲替尼打开儿童肿瘤靶向治疗希望之门

儿童和青少年复发性/难治性实体瘤（包括中枢神经系统肿瘤）总体预后尚差，随着近年来靶向治疗的进展，儿童和青少年复发性或难治性实体瘤患者也看到了希望之光。

在儿童和青少年肿瘤中，*Trk* 基因融合主要发生于婴儿型纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、软组织肉瘤、原发性中枢神经系统肿瘤等。*Trk* 融合基因的概率在婴儿纤维肉瘤和先天性中胚层肾瘤中约为 75%，在软组织肉瘤和原发性中枢神经系统中约为 25%。

2018 年 11 月 27 日，美国 FDA 批准首个 TRK 抑制剂 Larotrectinib 用于治疗 NTRK 基因融合的晚期实体瘤患者，在治疗 *Trk* 基因融合肿瘤成人和儿童多种类型的实体瘤患者的临床试验中，总体缓解率（ORR）为 75%（22% CR 和 53% PR），有效时间持久，中位有效持续时间约为 12 个月。Larotrectinib 是一个具有里程碑意义的药物，是可以跨病种、跨年龄使用的靶向药。

与 Larotrectinib 齐名的是恩曲替尼，同为广谱抗癌药。恩曲替尼的靶点包含 *NTRK1/2/3*、*ROS1* 和 *ALK* 基因，它可以通过血脑屏障，并且没有不良的脱靶活性。今年 ASCO 大会公布的相关研究[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 / Ib 期临床研究中显示出显著疗效。ABS10009]采用恩曲替尼治疗儿童和青少年复发性或难治性实体瘤患者安全性好，对于携带 *NTRK1/2/3*、*ROS1* 和 *ALK* 基因融合突变的患者 ORR 为 100%，而且有效时间持久，中位有效时间持续 281 天，研究结果令人倍受鼓舞。神经母细胞瘤（NBL）中有 6%~10% 的散发性 NB 带有体细胞 *ALK* 突变，还有 3%~4% 具有高频率 *ALK* 基因扩增，在此研究中，1 例 *ALK F1174L* 突变的神经母细胞瘤患者获得 CR。这意味着神经母细胞瘤携带 *ALK* 突变的患者可积极采用恩曲替尼。

恩曲替尼代表了一种新的癌症治疗理念——“异病同治”，此疗法代表着精准治疗时代个性化治疗的进步，尽管儿童肿瘤患者总体突变率较低，相对成人而言，在靶向治疗领域进步较缓慢的情况下，无疑给儿童肿瘤患者打开了一扇全新的希望之门。

神经母细胞瘤研究进展

高危神经母细胞瘤单纯采用手术、化疗、放疗联合治疗的治愈率仍较低，国内高危神经母细胞瘤 5 年无事件生存仅有 30%~40%。2015 年抗 GD₂ 单抗上市以后，国外研究报道的高危神经母细胞瘤的治愈率大为改善，无事件生存可达 50%以上，总生存率可达 70%以上。目前，国内抗 GD₂ 单抗已加入我国临床急需新药名单，有望在近期内上市。

在早期研究中，认为白介素-2（IL-2）与抗 GD₂ 单抗有协同作用，在《新英格兰医学杂志》上曾发表过一项抗 GD₂ 单抗的早期研究，其研究结果显示抗 GD₂ 单抗联合 IL-2 可能有增强抗神经母细胞瘤的作用。而在抗 GD₂ 单抗上市以后，2016 年 ASCO 年会上 SIOOPEN 公布了欧洲的一项抗 GD₂ 单抗 III 期临床试验的结果，显示相较于单独使用抗 GD₂ 单抗，联合使用 IL-2 并不会提高无事件生存率和总生存率，反而会增加过敏和毛细血管渗出等毒副作用，其研究结果发表于《柳叶刀·肿瘤》杂志。在今年的 ASCO 公布的 SIOOPEN LTI 研究——长时间输注抗 GD₂ 单抗 Dinutuximab beta（DB）联合或不联合皮下白介素-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（ABS：10014）。DB 联合 scIL-2 组对比 DB 组，2 年的 EFS 略有提高，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 Dinutuximab 不联合 IL-2 治疗复发和难治性高危神经母细胞瘤提供了有力的依据。

那么，维持治疗期间是否需要 IL-2 增强抗 GD₂ 单抗的作用呢？本次 ASCO 大会上 SIOOPEN 的一项随机临床研究早期结果[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（ABS:10013）]显示，IL-2 在维持治疗期间对生存并没有获益，但是发热和疼痛等毒副作用增加。这项研究中建议抗 GD₂ 单抗维持治疗无需联合 IL-2，研究终点 2 年 EFS 已经达到 60%以上，2 年 OS 达 80%以上，因此可以作为高危神经母细胞瘤维持治疗的标准方案。

【血液肿瘤研究进展】

急性髓细胞性白血病

BCL2 抑制剂 Venetoclax 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，在儿童 AML 应用的安全性和有效性仍未知。在今年的一项口头报道中（**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。ABS:10004**）将 Venetoclax 联合大剂量阿糖胞苷和伊达比星治疗儿童复发/难治性 AML，并进行相关药代动力学研究，发现 Venetoclax 在儿童的耐受性好，未明显增加联合化疗的毒性。通过 II 期临床研究，推荐 Venetoclax 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的合适剂量为 360 mg/ m²（最大剂量为 600 mg/m²），指导后续临床研究的合理用药。研究初步显示 Venetoclax 在儿童复发/难治 AML 治疗反应好，单药客观缓解率达 66.7%，显示出良好的应用前景，而且能口服用药，生物利用度高，使用方便。Venetoclax 联合大剂量阿糖胞苷和伊达比星治疗有望成为儿童复发/难治 AML 的标准挽救治疗方案。

儿童急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤

calaspargase 是新型的半衰期更长的门冬酰胺酶，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（ABS:10006），其临床试验目的是应用 calaspargase pegol 与培门冬酶在毒性和疗效上做比较，结果发现 calaspargase pegol 在给药后的 3 周，血清天冬酰胺酶活性高于培门冬酶，副作用无差异，疗效相当。这对于 calaspargase pegol 用于临床提供了依据。

张翼鹭教授：今年 ASCO 的主题是“**关爱每一位患者，向每一位患者学习**”，这是一个很好的主题思想。在其中的一个主题发言中，为我们传递了很多信息，其中便包括对于一些经济欠发达地区患者的一些关爱，以及如何救助的问题。大会特别提及，现已进入互联网时代，在大数据的时代，这些数据应该是属于患者的，而不是属于每一家医院的，所以我们应该有责任把这些数据获得的结果反馈给患者，利用这些数据造福于患者，这也是很好的理念。

在靶向治疗方面，我们看到了很多的靶向药物在各个癌种里面依然蓬勃发展，造福了很多的患者。免疫治疗在近年依然非常火热，特别是关于 PD-1、PD-L1 的抑制剂的使用。这次 ASCO 会上报道了很多关于免疫治疗的新靶标，我觉得非常值得关注。

目前，我们正处在人工智能时代，人工智能在肿瘤决策中的地位越来越重要，我们也看到了很多相关报道，这是未来肿瘤领域的新趋势。

以上便是我在今年 ASCO 会议上看到的一些亮点。关于儿童肿瘤方面，个人认为关于儿童肿瘤新的靶向药物的研发，靶向药物的联合应用，以及对难治和复发的儿童肿瘤患儿的基因检测和转化医学研究，依然是我们儿童肿瘤领域未来的方向和热点。

更多 ASCO 儿童肿瘤报道请点击：

<https://doctor.liangyihui.net/#/subject/423>