

## 【2019ASCO 抢先看】张翼鸞&孙晓非教授团队朱佳医生点评儿童急淋/淋母相关研究

编译&点评：中山大学肿瘤防治中心 张翼鸞&孙晓非教授团队来源：肿瘤资讯  
美国临床肿瘤学会（ASCO）成立于1964年，其年会是世界上规模最大、学术水平最高、最具权威的临床肿瘤学会议。2019年ASCO年会即将于5月31日至6月4日在芝加哥举办。今年的主题为“Caring for Every Patient, Learning from Every Patient”。在本次ASCO年会上，儿童肿瘤治疗领域将迎来多项重磅研究。中山大学肿瘤防治中心儿童肿瘤科张翼鸞教授和孙晓非教授团队为您带来有关儿童急性淋巴细胞白血病与淋巴母细胞瘤相关研究，朱佳医生为您带来精彩点评，【肿瘤资讯】带您先睹为快。



# 儿童急淋/淋母相关研究一

## 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)

## 儿童急淋/淋母相关研究二

### 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 2500IU/m<sup>2</sup>，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）

## 儿童急淋/淋母相关研究三

### 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（ $\geq 36$  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）

目前儿童急性淋巴细胞白血病（ALL，简称急淋）经长疗程、多药联合的分层治疗方案治疗，生存率已达到 80%以上，越来越多的患者得以治愈，步入成年，走向社会。优化目前的治疗方案，减轻治疗对远期生活质量的影响，成为关注的焦点。既往缺乏儿童急淋患者远期生活质量的大数据分析。今年来自美国和加拿大的一项 6148 名长期生存的儿童急淋患者长期随访的数据表明，15 年全因死亡率为 5.8%(95%CI 5.3~6.2)，健康相关的死亡率 HRM 为 1.5%(95%CI 1.2~1.7)。令人欣慰地看到，随着时代的进步，经 20 世纪 90 年代的标准治疗方案治疗过的标危和高危患者，15 年的因健康导致的远期死亡率已较 20 世纪 70 年代显著下降，降至 1/10，与美国人群的标准死亡率相当。20 年继发肿瘤的累积发生率为 3.5%，与 20 世纪 70 年代的生存者比较，良性脑膜瘤的风险更低，与美国普通人群相比，风险亦无增加。总体而言，20 世纪 90 年代的标危患者因治疗发生远期慢性疾病（充血性心力衰竭、中风、大关节置换、记忆力和工作效率下降等）的风险较低。这说明现今的按危险度分层的治疗模式在提高生存率的同时，也降低了生存者晚期死亡和慢性疾病的风险，结果无疑是令人鼓舞的。

“工欲善其事必先利其器”，儿童急淋有如此好的生存，还可以在优化治疗策略上，有改进的空间。calaspargase 是新型的半衰期更长的门冬酰胺酶，DFCI 11-001 临床试验目的是用 calaspargase pegol 与培门冬酶在毒性和疗效上作比较，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。

虽然急淋患者整体预后较好，但仍然有少部分患者复发。复发后的生存时间、影响因素成了本次 ASCO 会议关注的一个点。COG 一项大型的研究，分析了 15874 患者，整体而言，有 12%的患者复发。T 细胞和 B 细胞亚型无差别，年龄是预后因素之一。非婴儿期的患者复发时间较晚，以骨髓为主；婴儿期急淋则复发时间较早。具体到细胞亚型，T 细胞急淋复发时间比 B 细胞急淋要早。预后上，B 细胞急淋>T 细胞急淋>婴儿期白血病。早期骨髓复发的患者，无论是 T 细胞急淋还是 B 细胞急淋的 OS 相似。2002 年后复发治疗方案显著提高了 B 细胞急淋、T 细胞急淋的 OS。所以复发后的儿童急淋预后不尽相同，部分患者仍然有治愈的可能。

## 参考文献

- [1] Dixon S, Chen Y, Yasui Y, et al. Chronic health conditions (CHC) and late mortality in survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the Childhood Cancer Survivor Study[J]. J Clin Oncol , 2019,37 (suppl; abstr 10016).
- [2]Vrooman LM, Blonquist TM, Supko JG, et al. Efficacy and toxicity of pegaspargase and calaspargase pegol in childhood acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: Results of DFCI 11-001[J]. J Clin Oncol , 2019,37 (suppl; abstr 10006).
- [3]Rheingold SR, Ji Lingyun, Xu Xinxin ,et al. Prognostic factors for survival after relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children' s Oncology Group (COG) study[J]. J Clin Oncol , 2019,37 (suppl; abstr 10008).