

【2022 ASCO 儿童肿瘤】孙斐斐主治医生点评：A+AVD 方案一线治疗晚期 cHL 的 1/2 期临床研究最新数据

06 月 27 日

ASCO

撰稿：孙斐斐审核：张翼鷟

美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会于 2022 年 6 月 3 日至 7 日在芝加哥召开。多项儿童肿瘤相关研究公布了最新结果，其中，关于 **A+AVD 方案用于一线治疗儿童晚期 cHL 患者的 1/2 期开放标签临床研究也公布了最新研究数据。**

本期内容，【肿瘤资讯】特邀**中山大学肿瘤防治中心张翼鷟教授团队的孙斐斐医生**对该研究进行介绍，并进行点评。



张翼鷟教授、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
华南国家肿瘤学重点实验室 课题组组长
中国抗癌协会血液病转化研究专业委员会 副主委 秘书长
CSCO 中国抗淋巴瘤联盟 常委
CSCO 中国抗淋巴瘤联盟 儿童及青少年学组 常务副组长
中国研究型医院协会儿童肿瘤专业委员会 常委
中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会 常委（第四，第五届）
中国女医师协会 血液专业委员会 常委
中国抗癌协会儿童肿瘤专业 委员会 委员
CSCO 中国抗白血病联盟 委员
中国免疫学会 血液免疫学专业委员会 委员
广东省医师协会血液学会 常委
广东省抗癌 协会儿童肿瘤专业委员会 常委
《中华血液学杂志》通讯编委



孙斐斐医学博士、主治医师

中山大学附属肿瘤医院儿童肿瘤科 博士

广东省抗癌协会小儿肿瘤专业委员会 委员

国际儿童肿瘤协会（SIOP）会员

医疗专长：从事儿童肿瘤内科治疗（化学治疗、靶向治疗、免疫治疗）。特别擅长儿童青少年恶性淋巴瘤、白血病、神经母细胞瘤、中枢神经系统肿瘤、肾母细胞瘤、骨和软组织肿瘤、肝母细胞瘤、生殖细胞瘤等各种儿童恶性肿瘤的化疗等综合治疗。

研究背景

注射用维布妥昔单抗（Brentuximab vedotin）联合阿霉素、长春花碱和达卡巴嗪（A+AVD）被批准用于治疗先前未经治疗的 III 或 IV 期 cHL 成年患者。在这里，我们介绍一线 A+AVD 治疗儿童晚期 cHL 患者的 1/2 期开放标签临床研究的最新结果。

研究方法

入组年龄在 5-18 岁之间、CD30+、III 或 IV 期的初诊 cHL 患者，在每 28 天为一周期的第 1 天和第 15 天接受 A+AVD 治疗，最多 6 个周期。在第 1 阶段，8 名患者接受 48mg/m² 注射用维布妥昔单抗联合阿霉素、长春花碱和达卡巴嗪（AVD）治疗。从第 1 周期的第 1 天到第 56 天，评估剂量限制性毒性（DLT）。在 2 期阶段，另有 51 名患者接受了相同的治疗方案。此处给出的结果是指 1 期阶段和 2 期阶段的组合结果。无进展生存期（PFS）定义为从第一次给药到疾病进展的时间；无事件生存率（EFS）定义为从第一次给药到治疗失败的时间，事件包括疾病进展、停药或死亡。数据截止日期为 2021 年 9 月 24 日，当时所有患者均已接受至少 2 年的研究。

研究结果

在 1 期阶段，6 名 DLT 可评估患者均未发生 DLT。未达到注射用维布妥昔单抗的最大耐受剂量，48 mg/m² 被确定为推荐剂量。1 期和 2 期共入组 59 名患者，均完成了 6 周期 A+AVD 治疗。所有患者均经历了≥1 次的治疗期间出现的不良事件 (TEAE)。最常见的 TEAE 为呕吐 (85%)、恶心 (75%) 和中性粒细胞减少 (58%)。59 名患者总计有 14 名 (24%) 出现了治疗期间外周神经病变 (PN)，其中 10 例患者在治疗结束 (EOT) 时 PN 消失；到最后一次接触时，13 名患者的 PN 已消失，1 名患者有 1 度感觉异常。研究中无患者死亡。第 2 周期治疗后，PET 阴性率 (多维尔 1、2 或 3) 为 90%。客观缓解率 ([ORR], 定义为 EOT 时每个独立检查机构 [IRF] 的完全缓解 [CR] + 部分缓解 [PR]) 为 88%，76% 的患者达到 CR。中位缓解持续时间和 CR 持续时间无法估计。PFS 和 EFS 的中位数尚未达到，这表明该组合在儿科患者群体中的疗效令人鼓舞。

研究结论

注射用维布妥昔单抗每 2 周 48 mg/m² 与 AVD 联合使用具有可接受的安全性，并与 CD30+ 的初治儿童晚期 cHL 患者的疗效益处相关，支持 A+AVD 作为该患者群体的一线治疗选择。

临床试验信息：NCT02979522。

专家点评

40 年前，阿霉素、博来霉素、长春碱与达卡巴嗪联合 (ABVD) 方案首次用于新诊断的晚期霍奇金淋巴瘤 (HL) 成人患者。1992 年的一项 III 期随机临床研究显示，ABVD 方案优于当时的标准治疗方案-MOPP 方案。但是在接受 ABVD 一线治疗后，仍有约 24%-39% 的晚期 HL 患者难治或复发。在

这些复发或难治性 HL 患者中, 50%患者经挽救化疗序贯自体干细胞移植可获得长期缓解; 而 50%患者则在移植后复发, 预后不佳。因此, 临床亟需开发新的晚期 HL 治疗方案。

注射用维布妥昔单抗(Brentuximab vedotin), 是一种抗体药物偶联物(Anti-Drug Conjugate, ADC), 包含一个抗 CD30 单克隆抗体, 附带一个蛋白酶可切割的连接物, 旨在血流中保持稳定, 但当它被表达 CD30 的肿瘤细胞内吞后能够释放 MMAE (单甲基阿司他丁 E)。MMAE 是一种微管破坏剂和抗有丝分裂药物, 进入肿瘤细胞后导致细胞死亡。2020 年 05 月 16 日, 中国国家药品监督管理局正式批准用于治疗复发或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL) 或 CD30 阳性霍奇金淋巴瘤 (HL) 成人患者。

2021 年, 《Lancet Haematol》杂志上报道了 ECHELON-1 临床研究的最终结果: ECHELON-1 研究是一项大型国际开放标签多中心 III 期随机临床试验, 对比维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin; A) 联合 AVD (A+AVD) 与 ABVD 作为 III/IV 期经典 HL (cHL) 患者一线治疗方案的疗效。分析显示, 中位随访 60.9 个月时, 6 个周期 A+AVD 方案的 5 年无进展生存率 (5Y-PFS) 显著高于 ABVD (82.2% vs 75.3%, HR=0.68; P=0.0017), 且其生存获益与 2 周期治疗后的 PET-CT 阳性/阴性状态无关。安全性分析表明, 与 ABVD 相比, A+AVD 治疗的中性粒细胞减少伴发热症 (19% vs 4%) 和持续的周围神经病变 (PN) 的发生率更高 (19% vs 9%), 第二肿瘤发生率更低 (3% vs 4%)。这项研究的结果显示, 相对于 ABVD, A+AVD 用于 III/IV 期 cHL 患者一线治疗更具优势。因此, A+AVD 被批准用于治疗先前未经治疗的 III 或 IV 期 cHL 成年患者。

基于 A+AVD 方案在成人中获益的研究结果，在儿童中开展了这项“A+AVD 方案用于一线治疗儿童晚期 cHL 患者的 1/2 期开放标签临床研究”。这项研究共入组 59 名患者，均完成了 6 周期 A+AVD 治疗。虽然这项研究尚未获得生存数据，但初步数据表明，维布妥昔单抗 48 mg/m² 与 AVD 每 2 周联合使用在儿童中具有可接受的安全性。而且，在第 2 周期治疗后，PET 阴性率为 90%，客观缓解率（ORR）达到了 88%，76% 的患者达到 CR。这表明 A+AVD 治疗策略与 CD30+ 的初治儿童晚期 cHL 患者的疗效获益相关。此研究的结果表明 A+AVD 有望成为该患者群体的一线治疗选择。我们期待这项研究后续的生存数据报告。

参考文献

- 1.D. J. Straus, M. Długosz-Danecka, S. Alekseev, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood*. 2020;135(10):735-742.
- 2.David J Straus , Monika Długosz-Danecka , Joseph M Connors, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021; 8(6):e410-e421.
- 3.Moskowitz AJ, Perales M, Kewalramani T, et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*. 2009 Jul;146(2):158-63.
- 4.Ramchandren R. Advances in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2012;17(3):367-76.
- 5.Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
- 6.Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1377-89.
- 7.Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov;54(11):2531-3.