

# 儿童血液病如何实现“防控诊治康”？

● 本报记者 张思玮

“随着医疗诊治水平不断提高、免疫治疗的广泛开展，我国儿童急性白血病(ALL)的生存率及生活质量显著提高。但是尚存在一系列瓶颈问题，如区域诊疗水平存在很大差异、难治/复发(R/R)血液肿瘤缺乏规范治疗方案，而新药及新型免疫治疗的适用范围及治疗时机、免疫技术体系的构建与应用等，仍是目前领域内前沿热点及共性难题。”近日，中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)儿童血液与肿瘤诊疗中心竺晓凡教授、杨文钰教授在《中华医学杂志》上刊发研究论文指出，如何推动儿童血液病的防、控、诊、治、康，成为医疗卫生乃至全社会亟待解决的问题。

## ALL 是儿童白血病发病率最高的类型

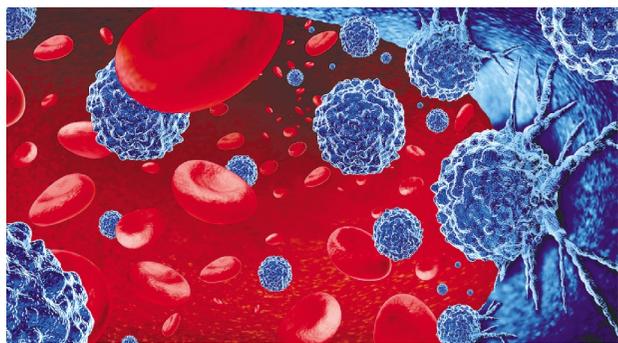
血液肿瘤性疾病是一类起源于造血系统的恶性肿瘤，儿童期发病率较高，严重威胁儿童的身心健康及生命安全。

《国家儿童肿瘤监测年报(2022)》显示，2019—2020年我国儿童肿瘤发病率为125.72/100万，其中发病率排名前3的疾病中，有2种为血液肿瘤性疾病，分别是白血病和淋巴瘤。其中，急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童白血病发病率最高的类型，占儿童白血病的70%，多发生于2~5岁，约占15岁以下儿童肿瘤患病人数的25%。

“因此，规范儿童AL的诊治流程，进一步提高诊疗效，改善患儿生存质量，是切实关系血液肿瘤疾病患儿生存及生活质量的重大民生问题。”竺晓凡说。

竺晓凡告诉记者，当前临床用于儿童AL诊断和微小残留病(MRD)评估的常用方法包括多参数流式细胞术(MFC)和实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)。近年来，有国外研究团队采用免疫球蛋白/T细胞受体基因重排(Ig/TCR)的二代测序技术(NGS)进行ALL MRD监测，灵敏度更高，应用范围更广泛。

“但NGS在国内应用时间较短，通常由第三方检测机构完成，价格昂贵且检测周期较长，需进一步标准化才能推广应用。而循环肿瘤DNA(ctDNA)检测尚在临床研究阶段，但是由于选取外周血作为检测样本，可及性强，患儿接受度高，



图片来源:摄图网

未来有望成为儿童ALL和MRD监测的替代手段。”竺晓凡表示。

## 国内原创研究“崭露头角”

目前，我国已组建3个儿童白血病协作组，即中国抗癌协会儿童肿瘤协作组(CCCG)、中国儿童白血病协作组(CCLG)、华南儿童癌症协作组(SCCCG)，并开展一系列高水平前瞻性临床研究，旨在推进我国儿童白血病同质化、规范化诊疗，聚焦白血病领域实现新突破，以提高我国整体儿童白血病的诊疗水平。

CCCG-2015有关儿童费城染色体阳性ALL研究结果显示，达沙替尼治疗组生存率明显优于伊马替尼治疗组。不过，2018年有研究报道显示，达沙替尼与伊马替尼相比，无生存获益。

文章指出，上述2项研究结果不一致，其原因可能与达沙替尼剂量增加后，抗肿瘤活性增强有一定关系。

此外，2021年CCCG还首次采用MFC检测脑脊液标本，提高了脑脊液白血病细胞的检出率，通过早期干预大大降低中枢神经系统白血病发生的风险。也有其他研究结果显示，儿童高危ALL可以通过VP脉冲治疗生存获益。

关于儿童急性髓系白血病(AML)，2023年CCLG发表了全国多中心研究的成果：与柔红霉素、阿糖胞苷联合依托泊苷(DAE)方案相比，高三尖酯碱联合柔红霉素、阿糖胞苷(HAD方案)诱导缓解治疗初诊及R/R AML患儿的完全缓解(CR)率与生存率均提高。

CCLG-急性早幼粒细胞白血病(APL)2016诊治方案研究结果表明，砷剂联合全反式维甲酸(ATRA)是儿童APL安全有效的治疗方案。SCCCG-APL 2011

年开展多中心、随机对照研究的中期结果表明，口服砷剂-中成药复方黄黛片在儿童APL疗效及安全性方面与静脉砷剂相当。

此外，一系列关于儿童特殊融合基因、AML危险度分层预后积分系统、白血病患者生活质量及白血病发生、药物反应及复发耐药机制等的研究成果相继发表。

竺晓凡表示，未来应继续开展全国多中心协作、提倡诊疗流程的同质化管理等，这对于我国儿童血液肿瘤整体诊疗水平的提高、儿童肿瘤患儿生存质量的改善意义重大。

## 免疫疗法大放光彩

近年来，免疫疗法在ALL中取得巨大的进展，迄今已经发现多个ALL治疗靶点，如CD22、CD19、CD38、CD5、CD7等，并研发出一系列新型免疫治疗的药物及细胞产品。

据竺晓凡介绍，目前临床可及的免疫疗法主要包括CD3-CD19双特异性抗体(BiTE)、CD22-抗体耦联药物(ADC)及嵌合抗原受体T细胞治疗(CAR-T)。

2022年5月，国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)批准BiTE用于治疗儿童R/R B-ALL。并且，随着病例数及治疗经验的不断积累，BiTE治疗适应症不断扩大。

INO单抗是国内首个获批用于治疗R/R B-ALL的ADC。2017年1项成人复发B-ALL的Ⅲ期临床研究(INO-VATE研究)显示，与标准化疗相比，INO单抗治疗患者的CR及MRD转阴率均有所提高。

CAR-T是目前ALL最常见且有效的细胞免疫治疗手段，治疗ALL患儿的常用CAR-T药物包括CD19、CD22、CD19-CD22双靶点、CD7自体及通用型CAR-T等。全球多中心临床研究(ELIANA)证实CAR-T用于儿童和年轻患者的疗效及安全性。

最近，我国学者也取得了CD19、

CD22 CAR-T序贯治疗儿童R/R B-ALL的相关研究成果。CAR-T为ALL患儿带来长期获益。

当然，免疫治疗也有不同的适用范围及优、缺点，对于R/R B-ALL患儿来说，应分析疾病具体情况，给予恰当的治疗方案。竺晓凡建议，其一，BiTE更适用于低肿瘤负荷、无髓外白血病复发的患儿，其安全性好，不良反应发生率较低；其二，INO单抗可与化疗药物联合使用，疗效得到肯定，但具有肝脏毒性及SOS发生风险，若桥接H SCT，建议与INO单抗使用间隔1~3月；其三，CAR-T可及性低于BiTE、INO单抗，但疗效得到肯定，尤其适用于单纯髓外或者骨髓联合髓外复发的患儿，其不良反应较BiTE、INO单抗明显，治疗过程中应密切监测患儿的生命体征。

## 仍需提升规范化诊疗与同质化管理水平

不可否认，AL因其高发病率严重威胁患儿的生命及身心健康。随着医学诊断技术日益精进、化疗方案的不断完善，儿童AL的疗效显著提高，但近年来预后改善的步伐有所放缓。

竺晓凡表示，应着力推进儿童急性白血病诊疗规范化及同质化进程，筛选敏感残留病监测靶标，不断优化现有治疗方案，最大限度减轻近/远期不良反应，探索难治/复发急性白血病最佳治疗方案，加速开展新药临床研究等，这将是儿童急性白血病诊疗领域的发展方向。

当然，免疫治疗、靶向药物的治疗在为儿童AL提供新的治疗手段的同时，也提出更多挑战。

竺晓凡认为，未来儿童AL发展仍应以落实规范化诊疗、强化同质化管理为着眼点，进一步细化危险度分层指标，优化MRD指导下的个体化治疗方案，发挥全国多中心协作组的优势，并提高多学科协作与综合治疗模式的诊疗水平，开展更多的高水平新药临床研究；同时建立并完善AL的登记系统、数据库及样本库，助力我国儿童血液肿瘤领域高质量创新发展，造福更多的患儿及家庭。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112>

137-20231211-01347