·专家笔谈·

双唾液酸神经节苷脂单克隆抗体治疗儿童高危和复发/难治性神经母细胞瘤研究进展

袁晓军
（上海交通大学医学院附属新华医院儿血液肿瘤科，上海 200092）

摘要：儿童神经母细胞瘤（neuroblastoma，NB）预后异质性极强，高危或复发/难治性 NB 患者长期生存率不足 50%。双唾液酸神经节苷脂抗原（disialoganglioside，GD2）在 NB 细胞中高表达，但在正常组织中呈限制性表达，因此 GD2 的单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）疗法已成为高危和复发 / 难治性 NB 的特异性靶向治疗方案。GD2 mAb 与 GD2 抗原结合形成抗原 - 抗体免疫复合物后，通过诱导抗体依赖和补体依赖的双重免疫机制而发挥抗肿瘤作用。GD2 mAb 疗法可有效提高高危和复发 / 难治性 NB 患者生存率，但应关注不同群体疗程中的不良反应管理，同时积极探索 GD2 mAb 与化疗联合使用的时机，及与免疫检查点抑制剂程序性死亡受体 1/ 程序性死亡 - 配体 1、^{131}I- 间碘苯甲基胍或嵌合抗原受体 T 细胞联合应用的获益与风险等。现就近年来 GD2 mAb 治疗儿童高危和复发 / 难治性 NB 研究进展作一综述，旨在为临床治疗提供一定参考。

关键词：双唾液酸神经节苷脂单克隆抗体；高危；复发；难治；神经母细胞瘤；免疫疗法
中图分类号：R725.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）08-0967-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.08.002

Advances in the treatment of high-risk and recurrent or refractory neuroblastoma with disialoganglioside monoclonal antibody

YUAN Xiaojun
(*Department of Pediatric Hematology and Oncology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Abstract: The prognosis of pediatric neuroblastoma (NB) is highly heterogeneous, the long-term survival rate of high-risk or recurrent or refractory NB patients remains less than 50%. Disialoganglioside (GD2) is highly expressed in NB cells, but limited expression in normal tissues. Therefore, GD2 monoclonal antibody (mAb) therapy has become a specific immunotherapy for high-risk and recurrent or refractory NB patients. GD2 mAb binds to GD2 antigen to form immune complex, which plays antitumor effects by inducing antibody-dependent and complement-dependent immune mechanisms. GD2 mAb can significantly improve the survival rate of high-risk and recurrent or refractory NB patients, but attention should be paid to the management of adverse reactions in different groups during treatment. The timing of GD2 mAb combined with chemotherapy, as well as the benefits and risks combined with immune checkpoint inhibitors programmed cell death protein-1/programmed cell death 1 ligand-1, iodine-131-labeled metaiiodo-benzylguanidine or chimeric antigen receptor T cells should be explored. This article reviewed the research progress of GD2 mAb in the treatment of high-risk or recurrent or refractory NB in children in recent years, in order to provide some reference for clinical treatment.

Key words: disialoganglioside monoclonal antibody; high-risk; recurrent; refractory; neuroblastoma; immunotherapy

---

收稿日期：2022-05-05
作者简介：袁晓军，主任医师，研究方向：儿童实体肿瘤及血液系统疾病临床诊治和基础研究。

神经母细胞瘤（neuroblastoma，NB）起源于原始交感神经节细胞[1]，是儿童最常见的颅外恶性实体肿瘤，发病率约占儿童恶性肿瘤的8%～10%[2-3]，但死亡率却占儿童肿瘤相关性死亡的15%[4]。NB中位诊断年龄约为18个月，80%～90%的病例在5岁前确诊。

受原发肿瘤部位和转移灶累及范围的影响，NB临床表现差异极大[5]：既可因体检发现腹部占位就诊，也可因家属在给患儿更衣、洗澡时偶然触及肿块就诊，少数患儿以难治性分泌性腹泻（secretory diarrhea）或眼阵挛-肌阵挛-共济失调综合征（opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome）等为表现的副肿瘤综合征（paraneoplastic syndrome）反复就医，多数患儿则因合并发热、消瘦、贫血、骨痛、排便异常、双下肢无力等全身症状而就诊。

因此，NB患儿预后存在极强异质性：低危患儿预后良好，长期生存率可达90%，部分4s期患儿的肿块甚至可发生自发性消退；高危患儿长期生存率约为30%[6]。随着手术技术的提高、化疗方案的优化、局部放疗的干预及清髓后的造血干细胞移植治疗的进步，NB患儿5年总体生存率已从1990年的44%提升到2014年的61%[7]。但高危患儿的治疗仍面临诸多挑战，其中约60%出现复发，20%进展为难治性疾病[8]，而复发NB患儿的中位总生存期（overall survival，OS）仅为11.0个月，难治性患儿中位OS亦仅为27.9个月[9]。

目前，国际上最重要的两大儿童肿瘤研究组织——美国儿童肿瘤协作组（Children's Oncology Group，COG）和欧洲儿童肿瘤NB协作组（International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblostoma，SIOPEN）均针对高危NB患儿开展了一系列临床研究，将高危NB的治疗策略归纳为诱导治疗（诱导化疗及手术切除）、巩固治疗（“三明治式”自体造血干细胞移植联合局部放疗）和维持治疗，其中抗双唾液酸神经节苷脂（disialoganglioside，GD2）免疫疗法已被明确推荐用于高危或复发/难治性NB患儿在维持治疗阶段深入清除微小残留病变（minimal residual disease，MRD）。

1 NB的免疫特点

由于肿瘤突变负荷较低及NB细胞表面的人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）表达下调或缺失，常导致经典的T细胞免疫无法发挥作用。目前观察到少数NB患儿的临床症状可发生自行消退，但多数患儿即使经过高强度的多手段治疗模式，疾病仍迅速进展。

遗传学研究显示，低危NB不存在节段畸变或基因扩增的全染色体增益，而高危NB经常出现节段畸变和*MYCN*基因扩增[10]。进一步分析发现，这些遗传异质性可呈现2种不同的免疫表型，即低危NB（如局部区域疾病和4s期）患者的NB细胞具有热肿瘤（hot tumor）的特点，可自行消退或分化成熟，且大多数4s期肿瘤表达正常的HLA-Ⅰ类抗原有较强的CD3阳性T细胞浸润，提示T细胞可识别NB细胞[11]；相反，转移性的高危NB细胞具有冷肿瘤（cold tumor）特征，并通过以下机制发生免疫逃逸：①NB细胞被嵌入在具有免疫抑制作用的肿瘤微环境中，被CD163阳性肿瘤相关巨噬细胞浸润，导致T细胞应答“瘫痪”[12]。肿瘤相关巨噬细胞通过Fas-Fas配体系统相互作用促进T细胞凋亡，同时激活骨髓源性的抑制细胞和调节性T细胞，抑制主动免疫反应。②通过下调HLA-Ⅰ类抗原和自然杀伤细胞（natural killer cell，NK cell）的NKG2D配体，激活NK细胞表达的免疫受体，NB细胞可成功逃脱T细胞或NK细胞的免疫监视[13]。③NB细胞表面表达高水平的GD2，当其散落在肿瘤微环境中则发挥免疫抑制作用[14]。④NB发生骨髓浸润时，淋巴细胞表达程序性死亡受体1（programmed cell death protein-1，PD-1）受体，而HLA-Ⅰ类阳性的NB细胞系持续表达程序性死亡-配体1（programmed cell death 1 ligand-1，PD-L1）；干扰素（interferon，IFN）-γ亦可诱导PD-L1在NB肿瘤中的表达，因此PD-1/PD-L1通路被认为是介导转移性NB患者免疫

抵抗的重要机制[15]。

2 GD2 单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）的作用机制

GD2 在神经外胚层肿瘤和肉瘤中高表达，包括 NB、视网膜母细胞瘤（retinoblastoma）、骨肉瘤（osteosarcoma）、横纹肌肉瘤（rhabdomyosarcoma）及尤因肉瘤（Ewing sarcoma）等，其中以 NB 细胞表面的 GD2 表达最高，但在正常组织中 GD2 表达仅限于中枢神经系统和部分周围神经及黑色素细胞[16]，因此 GD2 成为高危 NB 最理想的治疗靶点[17]。GD2 可激活受体酪氨酸激酶介导的信号转导通路，导致细胞间质上皮转换因子活化，并参与丝裂原活化蛋白激酶的激酶 / 胞外信号调节激酶和磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路，进而促进肿瘤细胞增殖和迁移增加[18]。此外，GD2 通过上调整合素 α2-β1 介导的 p125 黏着斑激酶酪氨酸磷酸化，增强血小板对细胞外基质胶原的黏附，进而促进 NB 的转移[19]。

GD2 mAb 介导的是针对 GD2 阳性肿瘤细胞的主动免疫应答，GD2 mAb 与 NB 细胞表面的 GD2 结合后，形成抗原 - 抗体免疫复合物（immune complex，IC），继而通过抗体依赖性和补体依赖性这两条途径，启动包括直接诱导肿瘤细胞凋亡在内的一系列免疫反应。

抗体依赖性途径：抗原 - 抗体 IC 可募集Ⅰ型受体（如 FcγR Ⅰ、FcγR Ⅱ、FcγR Ⅲ及其亚型）并发出信号，触发抗体依赖性细胞毒性（antibody-dependent cellular cytotoxicity，ADCC）和抗体依赖性细胞吞噬（antibody-dependent cellular phagocytosis，ADCP）。ADCC 指 NK 细胞和中性粒细胞分别与 IC 结合并被激活，通过分泌颗粒酶、穿孔素和裂解酶杀伤肿瘤；ADCP 指巨噬细胞与 IC 结合并被激活，从而吞噬肿瘤细胞。

补体依赖性途径的激活，通过 3 个不同的过程导致肿瘤细胞被杀伤，具体如下。①补体介导的细胞毒性（complement-dependent cytotoxicity，CDC）：抗原 - 抗体 IC 启动补体级联反应，形成攻膜复合物（如 C5b-C9），导致细胞裂解死亡。②补体依赖性细胞毒性（complement-dependent cellular cytotoxicity，CDCC）：补体分解产物（如 C3bi）作为调理素，与 NK 细胞、中性粒细胞表面的补体受体 CR3 结合并杀伤肿瘤。③补体依赖性细胞吞噬作用（complement-dependent cellular phagocytosis，CDCP）：补体分解产物与巨噬细胞表面的 CR3 结合，发挥吞噬肿瘤细胞的作用[20]。

在上述作用机制中，ADCC、CDC 在 GD2 mAb 诱导各类免疫反应导致肿瘤细胞死亡过程中发挥着主导作用。

3 GD2 mAb 的研发历程

GD2 mAb 的研发始于 20 世纪 80 年代中期，至今经历了鼠源性、人鼠嵌合型和人源化抗体的 3 代变迁[21]。1984 年，第 1 代鼠源性 GD2 抗体被研制出来，主要包括 14.G2a、3F8 和 ME36.1 这 3 种类型，因其抗肿瘤活性有限，且极易出现明显的剧烈疼痛、高血压、发热、荨麻疹（urticaria）等急性不良反应及人类抗鼠抗体反应，故限制了其临床应用。1989 年，第 2 代人鼠嵌合型抗体 Ch14.18 被开发出来，目的在于减少抗体免疫原性，提高有效性。通过基因工程结合人免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G1 的恒定区和鼠 14.G2a 抗体的可变区，形成融合抗体，使其介导的 ADCC 作用较第 1 代鼠源性 14.G2a 提高了 50 ～ 100 倍[22]。

目前，第 2 代人鼠嵌合型 GD2 mAb 主要有 3 种药物，其中 Ch14.18/SP2/0（达妥昔单抗，dinutuximab，United Therapeutics 公司）于 2015 年 3 月被美国 FDA 批准主要用于高危 NB 的一线治疗；Ch14.18/CHO（达妥昔单抗 -β，dinutuximab β，EUSA），由 Ch14.18 构建体重新克隆到中国仓鼠卵巢（Chinese hamster ovary，CHO）细胞中获得[23]，2017 年 5 月，欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）批准其用于初治高危和复发 / 难治性 NB 患者的维持治疗，2021 年 8 月，中

国国家药品监督管理局批准其在中国上市，适应证与 EMA 批准的一致；第 3 种药物是由美国 St.Jude 儿童研究医院研发的 Ch14.18K332A（Provenance Biopharmaceuticals 公司）[24]。第 3 代人源化抗体是得益于生物工程技术的改进，仅保留鼠抗体互补区并与人抗体结构融合的升级换代产品，包括 hu14.18-白介素（interleukin，IL）-2 和 hu3F8（那昔妥单抗，naxitamab，Y-mAbs），其中 hu3F8 于 2020 年 11 月通过美国 FDA 快速审批，用于治疗复发 / 难治性 NB，而 hu14.18 目前仍处于临床试验阶段。

4 不同 GD2 mAb 特点及相关临床研究结果

在过去的 30 多年里，已开发出种类繁多的 GD2 mAb，其关键信息详见表 1[25] 和表 2[26-28]。

高危和难治性 NB 患者治疗失败的重要原因之一是接受一线治疗结束后仍存在 MRD。越来越多的数据证明，在维持期给予靶向免疫治疗可深入清除 MRD，改善患者临床预后。GD2 的免疫治疗已在针对 NB 的一系列临床试验中显示出其安全性和有效性，其中最重要的研究当属 Yu 等 [29] 于 2010 年发表的美国 COG 的随机Ⅲ期临床试验（ANBL0032），226 例高危 NB 患者被纳入了该研究。对前期接受标准化疗联合手术、局部放疗和自体造血干细胞移植有反应的患者，随机分配单独接受异维甲酸治疗或达妥昔单抗联合 IL-2、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）和异维甲酸的维持治疗。与单独使用异维甲酸组相比，免疫治疗组患者 2 年无事件生存（event-free survival，EFS）增加 20%，2 年 OS 增加 11%。基于该研究结果美国 FDA 快速批准了达妥昔单抗的临床应用 [30]。进一步随访结果证实，免疫治疗组患者 5 年 EFS（$P = 0.042$）和 5 年 OS（$P = 0.045$）仍优于异维甲酸维持组 [31]。

SIOPEN 启动的 HR-NBL1 方案旨在探索达妥昔单抗 -β 对高危 NB 患者的疗效。自 2006 年开始，入

表 1 不同的 GD2 抗体及其关键特性

Table 1 Different anti-GD2 antibodies and their key characteristics

抗体	描述	关键信息
3F8	小鼠 IgG3 抗体	药物单用和联用都具有丰富的临床经验
126	小鼠 Ig	用于净化骨髓和外周血干细胞
14.G2a	小鼠 IgG2a 抗体	用于生成 Ch14.18
me36.1	小鼠抗体等级转为 IgG1 和 IgG2a	与 GD3 发生交叉反应
14.18	小鼠 IgG3 抗体	ADCC 低于 14.G2a
L72	全人 Ig	由 EB 病毒转化的细胞系产生
Ch14.18（达妥昔单抗）	SP2/0 中产生的人鼠嵌合 IgG1 抗体	FDA 和 EMA 批准的 NB 适应证
Ch14.18/CHO（达妥昔单抗-β）	CHO 细胞中产生的人鼠嵌合型抗体	EMA 批准的 NB 适应证
hu14.18-IL-2	人源化 14.18 抗体与 IL-2 的融合	融合基因与 IL-2 联合应用的临床研究
hu14.18K322A	在 hu14.18 中进行点突变	为减少补体激活而制备
hu3F8（那昔妥单抗）	人源化 3F8 抗体	补体激活程度低于 3F8
8B6	与 *O*- 乙酰化的 GD2 结合的 mAbs	建议减轻疼痛

表 2 3种已获批上市GD2 mAb的适应证比较

Table 2 Comparison of indications for the three approved anti-GD2 monoclonal antibodies

适应证	达妥昔单抗	达妥昔单抗-β	那昔妥单抗
初治高危NB	√	√	×
复发/难治性NB	×	适用于治疗伴或不伴有残留病灶的复发/难治性NB	适用于伴骨/骨髓转移的复发/难治性NB

组患者在完成前期治疗后随机接受达妥昔单抗 -β 或单独服用异维甲酸维持治疗。COG ANBL0032 试验的第 1 个结果表明，达妥昔单抗联合异维甲酸疗效优于单独使用异维甲酸，后研究即被终止。从 2009 年开始，在相同的 HR-NBL1 方案中，开启了新的随机化研究，探讨在达妥昔单抗 -β 联合异维甲酸组中加入 IL-2 是否可进一步改善预后。结果显示，在维持治疗中，与单独使用异维甲酸组相比，基于达妥昔单抗 -β 的免疫治疗（加或不加 IL-2）组 5 年 EFS 和 OS 均更佳。免疫治疗组 5 年 EFS 为 57%，单用异维甲酸治疗组为 42%；而免疫治疗组 5 年 OS 为 64%，异维甲酸治疗组为 50%；与单独使用达妥昔单抗 -β 相比，IL-2 与达妥昔单抗 -β 联用并未改善预后，且具有更大不良反应 [32]。因此，推荐不含 IL-2 的达妥昔单抗 -β 联合异维甲酸作为高危 NB 患者在诱导治疗和造血干细胞移植后的标准维持治疗方案 [33]。2021 年 8 月，中国国家药品监督管理局正式批准达妥昔单抗 -β 用于初治高危和复发 / 难治性 NB 患者，首批接受达妥昔单抗 -β 免疫治疗的 37 例 NB 患儿的初步临床结果显示，严重不良反应发生率较低，短期疗效可期，但应关注 3 岁以下幼儿的用药安全 [34]。

Mora 等 [35] 报道了使用人源化 3F8 那昔妥单抗联合 GM-CSF 治疗高危 NB 患者获得第 1 次或第 2 次完全缓解（complete remission，CR）后的生存状况及复发模式。73 例高危 NB 患者被纳入研究，其中 55 例患者为首次 CR，18 例为第 2 次 CR。79.5%（58/73）患者完成全部疗程，4 例（5%）出现 4 级毒性，10 例（14%）早期复发。单个器官复发是最常见的复发模式（75%），其中骨骼复发（54%）又是其中最为常见的。全组患者 3 年 EFS 为（58.4±14.9）%，3 年 OS 为（82.4±15.8）%。处于第 1 次和第 2 次 CR 状态的患者 EFS 存在统计学差异（$P = 0.029$），单因素分析显示既往复发史是影响 EFS 的独立预后因素。

5 GD2 mAb 的不良反应

5.1 神经病理性疼痛

因 GD2 在外周疼痛纤维中有少量表达，GD2 mAb 与外周神经细胞表面的 GD2 抗原结合后，在轴突中产生异位活性，从而导致痛觉过敏和神经病理性疼痛，是大多数接受 GD2 mAb 治疗的 NB 患者最显著的不良反应，发生率约为 33% ～ 88%。这种疼痛多为易位痛，可涉及身体各部位，常见于腹部、四肢、背部和胸部，并可向外周扩散至脚踝和足部。GD2 mAb 诱导的疼痛以机械疼痛为特征，无热觉或痛觉过敏，疼痛程度及出现频次通常在第 1 个疗程中较明显 [36]。在给予包括加巴喷丁（gabapentin）、阿片类药物和非阿片类镇痛药物在内的三联镇痛疗法后，这种神经性疼痛可得到有效缓解，且随着治疗周期的增加，大多数患者吗啡（morphine）使用量可逐渐减少并停用 [37]。

国内 37 例接受达妥昔单抗 -β 治疗的高危和复发 / 难治性 NB 患儿，按照事件冲击量表（儿童修订版）评分疼痛，所有患儿疼痛评分均≤ 3 分，其中 3 分者仅占 8%，提示中国患儿 GD2 mAb 治疗相关的神经病理性疼痛发生率明显低于国外文献报道 [34]。因高剂量吗啡可引起低血压，对于少数镇痛效果不佳的患儿，若吗啡无效可给予 0.2 ～ 2 mg/kg 剂量的氯胺酮（ketamine）有效控制疼痛，氯胺酮的镇痛剂量可因不同种类的 GD2 mAb 而有所不同 [38-39]。

5.2 其他常见不良反应

包括发热、超敏反应（hypersensitivity）、毛细血管渗漏综合征（capillary leakage syndrome，CLS）、胃肠道反应等。发热通常出现在 GD2 mAb 使用的前几天，可予以对乙酰氨基酚（paracetamol）、布洛芬（ibuprofen）等药物，必要时进行血培养以排除感染，不推荐经验性抗生素治疗，但若临床高度怀疑或有明确感染依据，应尽早同步予以抗感染治疗。最常见的超敏反应包括低血压（39%）、细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome）（32%）、荨麻疹

(18%)、支气管痉挛 (bronchospasm) (4%) 和严重速发过敏反应 (3.5%)[40]。CLS 是由于血管张力丧失，血浆蛋白和液体外渗到血管外间隙所致。CLS 通常出现在 GD2 mAb 治疗的第 1 个疗程开始后数小时内，临床症状包括体质量增加、发热、乏力、头晕、头痛、皮疹、呼吸困难、低血压及心动过速等。国内临床研究数据显示，≤ 3 岁 NB 患儿接受达妥昔单抗 -β 治疗后发生严重 CLS 的比例高于 3 岁以上患儿，且可反复发作[34]。胃肠道反应通常为轻、中度，可通过常规措施得到有效控制。一项欧洲的多中心、随机、Ⅲ期临床研究 (HR-NBL1/SIOPEN) 结果显示，单用达妥昔单抗 -β 治疗的患者最常见的 3 ～ 4 级不良事件为发热 (14%)、过敏反应 (10%)、CLS (4%)、感染 (25%)；而在联合细胞因子 IL-2 治疗组，各种不良反应发生率均明显增加；随着治疗周期的增加，两组患者各种不良反应发生率及严重程度均逐步降低[33]。

5.3 少见或罕见不良反应

在 ch14.18、3F8 还是 hu14.18K322A 的免疫治疗中，均出现了治疗相关眼部症状，包括瞳孔散大、眼肌麻痹、视神经乳头水肿、视物模糊、畏光等，大多数患者在停药后眼部症状消失，建议出现这种并发症的患者应继续接受抗 GD2 免疫治疗，但出现 3 级眼毒性的患者应永久中断治疗[41-42]。治疗后偶见周围神经病变 (uremic peripheral neuropathy)，发病率约为 2% ～ 6%[43]。Ladenstein 等[33] 报道了 7 例患者出现 3 ～ 4 级感觉异常或运动功能缺损。Mody 等[44] 描述了 1 例接受伊立替康 (irinotecan)、替莫唑胺 (temozolomide) 和达妥昔单抗治疗的患儿，在第 6 周期的 D6 出现 3 级周围神经病变，患儿双侧下肢无力，4 周内无法独立行走，但 2 周后完全康复。

6 展望

截至目前，已有 3 种 GD2 mAb 作为治疗高危和复发 / 难治性 NB 的免疫靶向治疗手段在多个国家和地区获批上市。尽管与非免疫治疗相比，GD2 免疫疗法可使高危和复发 / 难治性 NB 患者长期生存率提高了 15% ～ 20%，但仍有部分患者对 GD2 mAb 无反应，或治疗后仍出现疾病进展或复发。目前尚无临床数据表明某一特定的 GD2 mAb 疗效确优于其他制剂，未来期待开展更多临床研究用于参考。

对于中枢神经系统复发患者，已尝试采用 ^{131}I- 间碘苯甲基胍 (iodine-131-labeled metaiiodobenzylguanidine，MIBG)-3F8 或 MIBG-8H9 的脑室内放射免疫疗法以根除脑脊液中的恶性组织细胞，并取得初步疗效[45]。为了提高抗肿瘤疗效，学者开始探索 GD2 mAb 与化疗联合使用的时机[46]，及与免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1、MIBG 或嵌合抗原受体 T 细胞联用等对复发 / 难治性 NB 患者的获益与风险等[47]。在临床前模型中，达妥昔单抗 -β 可导致 NB 细胞系中 PD-1 上调；在 NB 小鼠模型中，达妥昔单抗 -β 与鼠抗人 PD-1 检查点抑制剂联用显示出协同作用；达妥昔单抗 -β 与免疫检查点抑制剂纳武利尤单抗 (nivolumab) 联合治疗 2 例复发 / 难治性 NB 患者，获得了完全缓解或效果极佳的部分缓解，故有必要进行前瞻性试验，以明确 GD2 mAb 联合 PD-1/PD-L1 可能使更多 NB 患者获益[48]。

参考文献：

[1] Tsubota S, Kadomatsu K. Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma[J]. Cell Tissue Res, 2018, 372(2): 211-221.

[2] Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, *et al*. Neuroblastoma[J]. Lancet, 2007, 369(9579): 2106-2120.

[3] Gurney JG, Ross JA, Wall DA, *et al*. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1997, 19(5): 428-432.

[4] Uemura S, Ishida T, Thwin KKM, *et al*. Dynamics of minimal residual disease in neuroblastoma patients[J]. Front Oncol, 2019, 9: 455.

[5] Swift CC, Eklund MJ, Kraveka JM, *et al*. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma[J]. Radiographics, 2018, 38(2): 566-580.

[6] Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(6): 397-411.

[7] Tas ML, Reedijk AMJ, Karim-Kos HE, *et al*. Neuroblastoma

between 1990 and 2014 in the Netherlands: increased incidence and improved survival of high-risk neuroblastoma[J]. Eur J Cancer, 2020, 124: 47-55.

[8] Shohet J, Foster J. Neuroblastoma[J]. BMJ, 2017, 357: j1863.

[9] Zage PE. Novel therapies for relapsed and refractory neuroblastoma[J]. Children (Basel), 2018, 5(11):148.

[10] Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, *et al*. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the international neuroblastoma risk group (INRG) biology committee[J]. Br J Cancer, 2009, 100(9): 1471-1482.

[11] Mina M, Boldrini R, Citti A, *et al*. Tumor-infiltrating T lymphocytes improve clinical outcome of therapy-resistant neuroblastoma[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(9): e1019981.

[12] Pelizzo G, Veschi V, Mantelli M, *et al*. Microenvironment in neuroblastoma: isolation and characterization of tumor-derived mesenchymal stromal cells[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1176.

[13] Raffaghello L, Prigione I, Airoldi I, *et al*. Mechanisms of immune evasion of human neuroblastoma[J]. Cancer Lett, 2005, 228(1-2): 155-161.

[14] Perdicchio M, Ilarregui JM, Verstege MI, *et al*. Sialic acid-modified antigens impose tolerance via inhibition of T-cell proliferation and de novo induction of regulatory T cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(12): 3329-3334.

[15] Nallasamy P, Chava S, Verma SS, *et al*. PD-L1, inflammation, non-coding RNAs, and neuroblastoma: immuno-oncology perspective[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 52(2): 53-65.

[16] Ahmed M, Cheung NK. Engineering anti-GD2 monoclonal antibodies for cancer immunotherapy[J]. FEBS Lett, 2014, 588(2): 288-297.

[17] Kholodenko IV, Kalinovsky DV, Doronin II, *et al*. Neuroblastoma origin and therapeutic targets for immunotherapy[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 7394268.

[18] Julien S, Bobowski M, Steenackers A, *et al*. How do gangliosides regulate RTKs signaling?[J]. Cells, 2013, 2(4): 751-767.

[19] Chen YX, Chen XW, Li CG, *et al*. Effect of tumor gangliosides on tyrosine phosphorylation of p125FAK in platelet adhesion to collagen[J]. Oncol Rep, 2013, 29(1): 343-348.

[20] Park JA, Cheung NV. Targets and antibody formats for immunotherapy of neuroblastoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(16): 1836-1848.

[21] Voeller J, Sondel PM. Advances in anti-GD2 immunotherapy for treatment of high-risk neuroblastoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2019, 41(3): 163-169.

[22] Mueller BM, Romerdahl CA, Gillies SD, *et al*. Enhancement of antibody-dependent cytotoxicity with a chimeric anti-GD2 antibody[J]. J Immunol, 1990, 144(4): 1382-1386.

[23] Ladenstein R, Weixler S, Baykan B, *et al*. Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEN phase 1 study[J]. MAbs, 2013, 5(5): 801-809.

[24] Sorkin LS, Otto M, Baldwin WM 3rd, *et al*. Anti-GD2 with an FC point mutation reduces complement fixation and decreases antibody-induced allodynia[J]. Pain, 2010, 149(1): 135-142.

[25] Keyel ME, Reynolds CP. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy[J]. Biologics, 2019, 13: 1-12

[26] GD2单抗治疗神经母细胞瘤临床应用协作组. GD2抗体达妥昔单抗β治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识(2021年版)[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(1): 14-20.

[27] Full prescribing information: contents (unituxin) [EB/OL]. (2022-03-05). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125516s025lbl.pdf.

[28] Full prescribing information: contents (danyelza) [EB/OL]. (2022-03-05). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761171lbl.pdf.

[29] Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, *et al*. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(14): 1324-1334.

[30] Dhillon S. Dinutuximab: first global approval[J]. Drugs, 2015, 75(8): 923-927.

[31] Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, *et al*. Long-term follow-up of a phase III study of ch14.18 (dinutuximab) +cytokine immunotherapy in children with high-risk neuroblastoma: COG study AN-BL0032[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(8): 2179-2189.

[32] Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, *et al*. investigation of the role of dinutuximab β-based immunotherapy in the SIOPEN high-risk neuroblastoma 1 trial (HR-NBL1) [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(2): 309.

[33] Ladenstein R, Potschger U, Valteau-Couanet D, *et al*. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab β) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1617-1629.

[34] 袁晓军, 钱晓文, 李杰, 等. GD2单抗治疗中国高危及复发难治神经母细胞瘤儿童的临床研究初探[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2022, 5(1): 14-20.

[35] Mora J, Castaneda A, Gorostegui M, *et al*. Naxitamab combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as consolidation for high-risk neuroblastoma patients in complete remission[J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(10): e29121.

[36] Mastrangelo S, Rivetti S, Triarico S, *et al*. Mechanisms, characteristics, and treatment of neuropathic pain and peripheral neuropathy associated with dinutuximab in neuroblastoma patients[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12648.

[37] Mueller I, Ehlert K, Endres S, *et al*. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO[J]. MAbs, 2018, 10(1): 55-61.

[38] Bertolizio G, Otis A, Tam K, *et al*. Multimodal analgesic plan for children undergoing chimeric 14.18 immunotherapy[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43(2): e169-e172.

[39] Castañeda A, Gorostegui M, Miralles SL, *et al*. How we approach the treatment of patients with high-risk neuroblastoma with naxitamab: experience from the hospital Sant Joan De Déu in Barcelona, Spain[J]. ESMO Open, 2022, 7(2): 100462.

[40] European Medicines Agency. Qarziba (previously dinutuximab β EUSA and dinutuximab β apeiron) [EB/OL]. [2021-12-07]. (2022-03-05). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qarziba-epar-productinformation_en-0.pdf.

[41] Kremens B, Hero B, Esser J, *et al*. Ocular symptoms in children treated with human-mouse chimeric anti-GD2 mAb ch14.18 for neuroblastoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2002, 51(2): 107-110.

[42] Tse BC, Navid F, Billups CA, *et al*. Ocular abnormalities in patients treated with a novel anti-GD2 monoclonal antibody, hu14.18K322A[J]. J AAPOS, 2015, 19(2): 112-115.

[43] Blom T, Lurvink R, Aleven L, *et al*. Treatment-related toxicities during anti-GD2 immunotherapy in high-risk neuroblastoma patients[J]. Front Oncol, 2020, 10: 601076.

[44] Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, *et al*. Irinotecan–temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(7): 946-957.

[45] Kramer K, Kushner BH, Modak S, *et al*. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma[J]. J Neurooncol, 2010, 97(3): 409-418.

[46] Furman WL, Federico SM, Mccarville MB, *et al*. A phase Ⅱ trial of hu14.18K322A in combination with induction chemotherapy in children with newly diagnosed high-risk neuroblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(21): 6320-6328.

[47] Caforio M, Sorino C, Caruana I, *et al*. GD2 redirected CAR T and activated NK-cell-mediated secretion of IFN-γ overcomes MYCN-dependent IDO1 inhibition, contributing to neuroblastoma cell immune escape[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3): e001502.

[48] Ehlert K, Hansjuergens I, Zinke A, *et al*. Nivolumab and dinutuximab β in two patients with refractory neuroblastoma[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000540.

（编辑：虞 瑛）