

· 专题 · 儿童靶向治疗 ·

靶向治疗在儿童实体肿瘤中的应用进展



全文二维码

王舜莹 董焱然

复旦大学附属儿科医院肿瘤外科, 上海 201102

通信作者: 董焱然, Email: kuirand@hotmail.com

【摘要】 近年来, 靶向治疗在儿童实体肿瘤领域的应用突飞猛进, 且已在部分肿瘤的治疗中取得了关键进展, 为改善复发、耐药、手术无法切除的难治性肿瘤患儿生存情况带来了希望。本文以靶向治疗的多种载体为线索, 基于近 5 年来靶向治疗在儿童实体肿瘤中的临床试验成果, 对靶向治疗在儿童实体肿瘤(包括淋巴瘤及中枢神经系统肿瘤)中的应用进展进行综述。

【关键词】 实体肿瘤疗效评价标准; 分子靶向治疗; 外科手术; 儿童

基金项目: 国家自然科学基金(82172852)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304074-003

Recent advances of targeted therapy for pediatric solid tumors

Wang Shunying, Dong Kuiran

Department of Surgical Oncology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Dong Kuiran, Email: kuirand@hotmail.com

【Abstract】 In recent years, targeted therapy has been applied extensively for pediatric solid tumors and some revolutionary advances have brought great hopes to children with unresectable, relapsed and refractory tumors. This review summarized the performance of targeted therapy for pediatric solid tumors, based on clinical trials in the past 5 years.

【Key words】 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Molecular Targeted Therapy; Surgical Procedures, Operative; Child

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82172852)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202304074-003

尽管在过去几十年间, 儿童恶性肿瘤所带来的死亡已经随着对疾病理解的深入以及诊断与治疗技术的飞速进展而显著减少, 但仍有许多患儿不得不面对肿瘤复发、转移、耐药以及外科手术的无能为力^[1]。近年来, 针对肿瘤的靶向治疗不论是在成人还是在儿童肿瘤领域都有重要进展。然而, 靶向治疗在临床前期体内、体外试验中观察到的疗效, 亦或是在成人肿瘤治疗中的成功应用, 并不代表其在儿童肿瘤的临床实践中也能取得同样的效果。本文综述靶向治疗在儿童实体肿瘤中的研究进展, 为未来儿童实体肿瘤基础与临床研究的开展提供方向。

一、小分子阻滞剂的研究进展

(一) 细胞浆内的治疗靶点

1. 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路 在细胞增殖、生存和

分化中发挥关键作用的 MAPK 信号通路在多种儿童肿瘤, 如神经胶质瘤、恶性周围神经鞘瘤、黑色素瘤、朗格汉斯组织细胞增生症、横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS) 和神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB) 中, 被发现存在变异或具有促癌功能^[2]。司美替尼(selumetinib) 是针对 MAPK 通路下游的效应分子 MAPK 激酶(MAPK kinase, MAPKK or MEK) 1/2 的选择性阻滞剂。2020 年, Gross 等^[3]发表了司美替尼应用于 I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1) 的临床二期试验成果: 除了在 70% 的患儿中实现部分缓解(partial response, PR) 外, 还降低了患儿的疼痛指数, 提升了健康相关生存质量, 最终实现了约 84% 的 3 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)。目前, 司美替尼已被美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA) 批准应用于 2 岁以上儿童 NF1 的治疗。Eckstein

等^[4]则尝试将司美替尼的应用范围扩展到其他存在 MAPK 信号通路激活的复发/难治性儿童肿瘤(主要为高级别胶质瘤和 RMS),但并未观察到客观缓解(objective response, OR)。另一种 MEK 阻滞剂卡比替尼(cobimetinib)则在 56 例 6 月龄至 30 岁实体肿瘤患者中实现了约 5% 的 PR,且皆为低级别胶质细胞瘤(low grade glioblastoma, LGG),该比例在存在 MAPK 通路激活的 LGG 患者中约为 8%^[5]。

BRAF 相关的基因变异,例如第 600 位密码子上的缬氨酸到谷氨酸氨基酸的替代(amino acid substitution for valine at position 600, V600E)或一种能导致 *KIAA1549* 和 *BRAF* 基因融合的串联重复在 LGG 中较为常见^[6]。LGG 患儿中存在 *BRAF* V600E 突变者约占 19%,且对放疗、化疗反应不佳,长期生存情况也不如非 *BRAF* V600E 突变的 LGG 患儿^[7]。B-Raf 阻滞剂达拉菲尼(dabrafenib)在 32 例 *BRAF* V600E 突变阳性的 LGG 患儿中实现了约 44% 的 OR 率和约 85% 的 1 年 PFS^[8]。而 MEK 阻滞剂曲美替尼单药或与达拉菲尼联合应用于 *BRAF* V600 突变 LGG 实现了约 25% 的 OR 率,大于单药应用的 15% 的 OR 率,且不良反应更轻。目前, FDA 已批准达拉菲尼与曲美替尼联合应用于成人以及 6 岁以上儿童 *BRAF* 突变肿瘤的治疗^[9]。

2. 泛素化-蛋白酶体系统 负责对细胞内蛋白进行降解的泛素化-蛋白酶体系统也是肿瘤治疗的潜在靶标。神经前体细胞表达的发育下调蛋白 8(neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 8, NEDD8)是一种泛素样蛋白,其能够通过 cullin-RING 连接酶(cullin-RING ligase, CRL)中的核心支架——cullin 家族蛋白进行修饰来赋予其泛素连接酶的活性。MLN4924(pevonedistat)作为 NEDD8 活化酶(NEDD8 activating enzyme, NAE)的特异性抑制剂,能够阻止 CRL 的激活,进而干扰蛋白酶体系统的降解作用,使得其底物蛋白堆积,造成细胞死亡^[10-11]。既往已有体外和体内研究证实 MLN4924 在儿童肿瘤中的抑癌作用^[12]。目前,该药联合替莫唑胺和伊立替康在儿童复发/难治实体肿瘤的临床一期研究(ADV1615)的阶段性成果已于 2019 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会发表^[13]。

(二) 细胞膜上的治疗靶点

1. 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK) ALK 是一种可由点突变、拷贝数扩增

或染色体异位等基因变异所激活的受体酪氨酸激酶,最初在间变大细胞淋巴瘤病例中被报道^[14]。ALK 抑制剂克唑替尼(crizotinib)在大多数存在 ALK 基因重排的儿童间变大细胞淋巴瘤及炎性肌纤维母细胞瘤中具有稳定且持续的治疗效果^[15]。ALK 突变在 NB 中也很常见,且复发 NB 往往具有更高的 ALK 突变频率^[16-17]。目前,采用克唑替尼治疗 ALK 突变阳性、复发或难治 NB 的临床二期试验成果已于 2021 年发表,然而 20 例患者中仅有 2 例 PR、1 例完全缓解(complete response, CR)和 2 例病情稳定(stable disease, SD),且皆为 ALK R1275Q 突变^[18]。这与临床前期研究的结果相符:由于 F1174-ALK 和 F1245-ALK 突变型与 ATP 亲和力更高,克唑替尼便难以与治疗靶点结合,因而相比 R1275-ALK 更容易耐药^[19]。ALK 突变在 RMS 也有报道,特别是存在 *PAX/FOXO1* 融合基因的腺泡型横纹肌肉瘤,其高表达与不良预后相关^[20]。然而,包括克唑替尼在内的几种 ALK 阻滞剂在体内并未发挥出对 RMS 的抑制作用^[21]。

2. 多激酶阻滞剂 许多抗癌新药不再局限于单个靶点,而是靶向多种受体酪氨酸激酶,其中卡博替尼(cabozantinib)在成人中已被批准用于治疗转移性甲状腺髓样癌和晚期肾癌^[22-23]。Chuk 等^[24]于 2018 年发表了卡博替尼用于儿童复发/难治性实体肿瘤的一期临床试验结果,在 41 例 4~18 岁患儿中观察到 4 例 PR:分别为 2 例甲状腺髓样癌,1 例肾母细胞瘤和 1 例透明细胞肉瘤。在后续的二期临床试验中, Akshintala 等纳入了骨肉瘤、尤文肉瘤、RMS、非 RMS 软组织肉瘤、肾母细胞瘤和罕见肿瘤共 6 个组别的 2~30 岁患者,其中 10/29 的骨肉瘤患者实现了 4 个月以上的病情控制(2 例 PR, 8 例 SD),而其他肉瘤及肾母细胞瘤中未见 OR, 罕见肿瘤组中 1/4 的肾细胞癌和 1/1 的 *RET* 融合阳性的乳突状甲状腺癌实现了 PR^[25]。

另一种多激酶阻滞剂乐伐替尼(lenvatinib)与依托泊苷及异环磷酰胺的联合使用在骨肉瘤移植瘤中展现出了较强的抗肿瘤作用^[26]。Gaspar 等^[27]于 2022 年发表了上述组合在 2~25 岁患者复发/难治性骨肉瘤中的临床试验结果:9% 的患者实现了 OR, 71% 的患者得到病情控制, 获 4 个月 PFS 者占 51%, 高于既往研究中乐伐替尼单药或其他化疗药物应用于类似人群的 PFS。

(三) 细胞核内的治疗靶点

1. 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,

HDAC) HDAC 作为表观遗传调控的写入者,在肿瘤发生中也扮演着重要角色。HDAC(特别是 I 类 HDAC),在多种肿瘤中高表达,其对组蛋白的脱乙酰化作用使得组蛋白与 DNA 紧密相连,除抑制抑癌基因的表达之外,还可抑制细胞分化,而 HDAC 阻滞剂则有促进细胞增殖暂停、分化和凋亡的作用,其对包括未分化肉瘤、尤文肉瘤和 NB 的抑癌作用已在体内和体外得到证实^[28-30]。Bukowski 等^[31]于 2021 年报道了恩替诺特(entinostat),一种 I 类 HDAC 的口服小分子阻滞剂在儿童肿瘤中的首次应用成果,结果显示该药的安全性良好,然而疗效不尽人意,仅 1 例室管膜瘤患儿实现 SD。

2. Ser/Thr 蛋白激酶家族 Wee1 是一种 Ser/Thr 蛋白激酶家族的核激酶,可以通过抑制周期素依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK1)来抑制存在 DNA 损伤的细胞由 G2 期进入有丝分裂期。对于 p53 失活的肿瘤细胞来说,Wee1 反而起到了一种保护作用,可以阻止肿瘤细胞陷入复制叉崩溃(replication fork collapse)或有丝分裂崩溃(mitotic catastrophe)过程,进而避免细胞死亡。因此,抑制 Wee1 可以使得肿瘤细胞对 DNA 损伤类化疗药物更加敏感^[32]。AZD1775(Adavosertib)是 Wee1 的一种高选择性小分子阻滞剂。Cole 等^[33]基于 Wee1 阻滞剂的作用机制,选择能够干扰 DNA 复制的伊立替康与 AZD1775 联合,应用于儿童实体肿瘤:在该治疗方案的 3 个二期扩展队列[分别针对 NB、弥漫性内生型桥脑胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG)和 RMS]中,3/20 的 NB 患者实现 OR,其中 2 例存在 ATRX 基因缺陷,因此,该治疗方案除了对 NB 有一定疗效之外,其对 ATRX 突变肿瘤的效果也值得进一步研究^[33-34]。此外,亦有学者尝试将 AZD1775 与放疗联合用于治疗 DIPG,然而相较于既往对照并未观察到总体生存率(overall survival, OS)情况的改善^[35]。

同属于 Ser/Thr 蛋白激酶家族的激酶 A(Aurora A kinase, AAK)在有丝分裂中也起到了重要调控作用。AAK 的小分子阻滞剂阿立赛替(alisertib/MLN8237)对多种儿童肿瘤的潜在疗效,包括 NB、尤文肉瘤等,已得到了临床前期研究的支持^[36]。值得一提的是,AAK 在 MYCN 扩增的 NB 中有独特作用:AAK 能够与 E3 连接酶 F-box/WD 重复蛋白 7(F-box/WD repeat-containing protein 7, FBXW7)竞争,阻碍蛋白酶体对 N-myc 蛋白的降解^[37]。阿立赛替与伊立替康联合应用在约 21% 的

复发/难治性 NB 患者中实现了 PR,1 年 PFS 为 34%;但与推测机制相悖的是,在 MYCN 未扩增的 NB 中反而疗效更佳^[38]。而阿立赛替单药应用于复发/难治性实体肿瘤及白血病的二期研究则显示其疗效有限:117 例 2~21 岁实体肿瘤患者中共 5 例 OR,包括 3 例 NB,1 例肾母细胞瘤及 1 例肝母细胞瘤^[39]。

3. 多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] PARP 为一负责 DNA 单链损伤修复的蛋白家族,而 PARP 阻滞剂能通过与 PARP-1/2 的催化结构域结合并将其困在损伤的 DNA 处,引发复制叉损坏,进而诱导细胞凋亡^[40-41]。涉及有核红细胞转化特异性(erythroblast transformation specific, ETS)家族转录因子的基因融合,例如 EWS/FLI1 或 EWS/ERG,是尤文肉瘤中特征性基因变异,而这些融合蛋白与 PARP 存在相互作用,因此存在 ETS 家族基因融合的肿瘤对 PARP 阻滞剂格外敏感^[42]。PARP 阻滞剂他拉唑帕尼(talazoparib)与替莫唑胺联用在临床前期研究中被证实对尤文肉瘤、胶质瘤和肾母细胞瘤具有抗肿瘤作用。该组合应用于 4~25 岁患者的临床一/二期结果显示:10 例尤文肉瘤中未观察到 OR,仅有 2 例 SD;另有 1/8 的恶性胶质瘤实现了 PR,但在 3 个疗程后因血小板减少而不得不停止治疗^[43]。

二、单克隆抗体药物的研究进展

单克隆抗体与肿瘤细胞表面的抗原分子结合后,巨噬细胞及自然杀伤(natural killer, NK)细胞能通过 Fc 受体识别肿瘤细胞,并通过吞噬作用或受体依赖的细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)将其清除。部分单克隆抗体,如针对免疫检查点抑制剂程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)的抗体和针对受体酪氨酸激酶的抗体,则单纯发挥阻断作用。

(一)受体酪氨酸激酶的单克隆抗体

1. 血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 既往研究提示,PDGFR 通路在多种儿童肿瘤(如胶质瘤、RMS、骨肉瘤和尤文肉瘤等)中发挥作用^[44-45]。一些在儿童肿瘤中常见的基因变异,例如腺泡型横纹肌肉瘤(alveolar rhabdomyosarcoma, ARMS)标志性的 PAX3/FOXO1 基因融合,可能会导致该受体的异常高表达,且 PDGFR 在 RMS 中与不良预后有关^[46-47]。Mascarenhas 等^[48]于 2021 年报道了 PDGFR α 的单克隆抗体奥拉木单抗(olaratumab)治疗儿童实体肿

瘤的一期临床试验结果,在 68 例接受奥拉木单抗联合化疗药物治疗的患者中,1 例实现 CR(RMS),3 例实现 PR(包括 1 例 RMS 和 1 例松果体母细胞瘤)。此外,我国还曾报道 1 例由 VEGFR 阻滞剂帕唑帕尼(pazopanib)联合奥拉木单抗治疗的肺转移胚胎型 RMS 并实现 CR 的成功案例^[49]。尽管奥拉木单抗在后续成人随机双盲队列中被证实无法改善生存而被撤出市场,但其在儿童肿瘤(特别是软组织肉瘤)中的治疗潜能仍有一定的探索意义^[50]。

2. 胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) IGF-1R 在 RMS 中高表达,且可能与其发生与进展相关^[51]。然而 IGF-1R 的单克隆抗体西妥木单抗(cixutumumab)未在既往儿童实体肿瘤的研究中展现出令人满意的疗效^[52-54]。Malempati 等^[55]尝试将西妥木单抗作为化疗的附加治疗,力图改善对转移性 RMS 的治疗效果,然而,该队列的 3 年无事件生存(event-free survival, EFS)率(约 16%)甚至低于先前采用单纯化疗方案的队列(约 38%)。有研究表明,RMS 对 IGF-1R 抗体或阻滞药物的耐药性可能与 YES/Src 家族激酶(YES/Src family kinases, YES/SFK)信号通路的激活有关,因而同时抑制 IGF-1R 与 YES/SFK 也许可以达到治疗效果^[56]。Akshintala 等^[57]选择联合应用另一种 IGF-1R 单抗盖尼塔单抗(ganitumab)与多激酶阻滞剂达沙替尼,并在临床一期试验纳入的 9 例儿童与年轻成人 RMS 中观察到 1 例 PR,然而,其二期试验因为盖尼塔单抗的停产而提前终止^[57]。

(二) 肿瘤特异抗原的单克隆抗体

GD2 由于其在许多肿瘤细胞(儿童中主要为 NB 和肉瘤)表面高表达和正常组织低表达的特性,是肿瘤靶向治疗的理想靶点^[58]。GD2 的多种单克隆抗体已在 NB 中得到了深入的研究^[59]。Ladenstein 等^[60]于 2018 年发表的多中心临床三期试验表明,在针对高危 NB 的 GD2 抗体地努妥昔单抗(dinutuximab)β 巩固治疗中,白介素-2(interleukin-2, IL-2)未能延长 1~20 岁 NB 患者的 EFS,且导致了更严重的毒性反应,因而不建议将 IL-2 作为地努妥昔单抗巩固治疗方案的一部分。Furman 等^[61]尝试将 GD2 单抗用于 NB 诱导治疗的临床二期试验研究,其中 64 例新诊断 NB 的患者接受了化疗与 hu14.18K322A、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子及 IL-2 的联合治疗,约 97% 的患者在诱导治疗的最后实现了 PR 或更好的疗效,3 年 EFS 和 OS 分别为

73.7% 和 86%,高于历史对照。GD2 单抗在其他儿童肿瘤中也有相关研究报道:Hingorani 等^[62]于 2022 年发表了地努妥昔单抗与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)联合应用于复发骨肉瘤治疗的二期临床试验结果:39 例 30 岁以下患者中有 11 例实现 12 个月及以上的 EFS,疾病控制率为 28.2%,并未显著优于 20% 的历史基准。

(三) 免疫检查点抑制剂

针对 PD-1/程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)或细胞毒性 T 细胞相关蛋白(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-1)的单克隆抗体,即免疫检查点抑制剂的应用在成人肿瘤的治疗中已取得了振奋人心的结果。然而,儿童肿瘤的免疫特点与成人不同:儿童肿瘤较低的突变率和 MHC-I 的低表达量使得其免疫原性不足,浸润肿瘤的淋巴细胞相对较少。伊匹单抗(ipilimumab)作为成人转移性黑色素瘤的治疗药物目前已获批上市^[63]。然而,其单药应用于儿童实体肿瘤的结果并不理想,在一项纳入了 33 例 21 岁以下患者的一期临床试验中未观察到 OR,其中 12 例黑色素瘤也仅有 1 例 SD^[64]。PD-1 抗体纳武单抗(nivolumab)更适用于淋巴瘤:在 Davis 等^[65]于 2020 年发表的临床一/二期试验中,3/10 的霍奇金淋巴瘤和 1/10 的非霍奇金淋巴瘤患者实现了 OR,然而在其他肿瘤类型中无一例实现 OR。此后,Davis 等^[66]还探索了伊匹单抗与纳武单抗联合应用的可能,41 例患者中有 2 例 PR,分别为 RMS 和尤文肉瘤。

表达于肿瘤细胞表面的 PD-L1 同样也可作为靶点。PD-L1 抗体阿替利珠单抗(atezolizumab)针对儿童和年轻成人实体肿瘤的临床一期和二期研究结果显示,仅 5% 的患者实现 PR(其中有 2 例霍奇金淋巴瘤,1 例非霍奇金淋巴瘤和 1 例恶性横纹样肿瘤)^[67]。总体而言,免疫检查点抑制剂在儿童实体肿瘤中的治疗效果不如成人实体肿瘤理想,但在黑色素瘤、淋巴瘤和肉瘤的治疗中仍有继续探索的价值。

(四) 抗体偶联药物(antibody drug conjugate, ADC)

抗体还能够与药物、毒物或放射性同位素结合,形成抗体偶联药物(antibody drug conjugate, ADC),以将药物精准导向肿瘤。分化群(cluster of differentiation, CD)56 在包括肾母细胞瘤、RMS、NB 等在内的多种儿童肿瘤中都有表达^[68]。洛沃妥珠单

抗(lorvotuzumab)美登素(mertansine)(IMGN901)是将有丝分裂抑制剂与 CD56 单抗、洛沃妥珠单抗相联的 ADC,在临床前期试验中被证实对肾母细胞瘤、RMS 和 NB 有效^[69]。该药用于儿童及年轻成人上述肿瘤中的安全性尚可,但疗效有限,1/17 的 RMS 患者实现 PR,1/10 的滑膜肉瘤实现 CR^[70]。此外,将靶向 B7-同源物 3 (B7-Homolog3, B7H3) 的单抗 omburtamab 在经过¹³¹I 标记后局部注射的放射免疫疗法分别在累及腹膜的结缔组织增生性小圆细胞肿瘤和包括脑转移的 NB 在内的神经系统肿瘤中得到了尝试^[71-72]。

三、过继细胞治疗的研究进展

过继免疫细胞治疗需要从患者体内采集免疫细胞,在实验室中进行增殖和基因修饰等处理后,再将处理过的免疫细胞回输至患者体内。经过几十年的更新迭代,如今的嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)技术赋予了过继 T 细胞较好的存续、扩增和靶向迁移能力,目前已在血液肿瘤中得到了成功应用,但针对实体肿瘤依旧存在许多挑战^[73]。除 T 细胞之外,其他免疫细胞(如 NK 细胞)同样可以作为过继细胞治疗的工具。

在儿童实体肿瘤领域,GD2 作为过继细胞治疗的靶点得到了较多的应用。Straathof 等^[74]于 2020 年发表的临床一期试验结果显示,采用 CD28/CD3 ζ 信号转导片段的二代 GD2-CAR-T 细胞治疗 NB 未导致在靶/脱肿瘤(on-target/off tumor)效应所致的神经毒性,且接受大于 $\geq 10^8/m^2$ CAR-T 细胞的 6 例患儿中,有 3 例观察到疗效。Heczey 等^[75]于 2023 年发表了抗 GD2 的 CAR-自然杀伤 T(natural killer T, NKT)细胞用于难治性 NB 中的前期成果:CAR-NKT 细胞能够成功在体内增殖并定位到肿瘤转移位置,在 12 例患者中实现 3 例 OR。GD2 CAR-T 细胞在神经系统肿瘤中也得到了应用,Majzner 等^[76]于 2021 年发表的临床一期试验结果显示,CAR-T 细胞能够成功定位到中枢神经系统,4 例存在编码组蛋白 H3 的基因 K27M 突变(K27M mutation in genes encoding histone H3, H3K27M)的 DIPG 或弥漫性中线胶质瘤患者中,3 例在影像学上及神经系统损害方面实现了好转。可见,GD2 CAR-T 治疗在儿童实体肿瘤中有值得期待的应用前景。

四、儿童实体肿瘤靶向治疗的挑战

儿童肿瘤与成人肿瘤不仅仅是疾病谱的区别,由于儿童肿瘤细胞中的基因突变较少,因此免疫原

性更弱,缺乏肿瘤抗原。另一方面,对于靶向治疗而言,实体肿瘤相比血液系统肿瘤也更难以攻克。前者缺乏不在健康组织中表达的特异性抗原,因而容易导致靶/脱肿瘤效应。此外,不论是物理上的肿瘤基质和屏障,还是其周边免疫抑制性的肿瘤微环境,都阻碍着靶向药物或细胞精准针对肿瘤^[77]。因此,能够帮助药物抵达和穿透实体肿瘤的特殊给药途径,以及针对肿瘤微环境中免疫抑制细胞(包括髓系来源抑制性细胞、肿瘤相关巨噬细胞和调节性 T 细胞)的免疫治疗,也许能够进一步提高靶向治疗的效率。

综上所述,靶向治疗在过去几年中,在儿童实体肿瘤领域取得了不少研究进展。从靶点丰富的小分子抑制剂,到单克隆抗体、ADC、免疫检查点抑制剂和 CAR-T 治疗等靶向治疗方法的百花齐放,靶向治疗为复发/难治性儿童实体肿瘤提供了许多新思路,但也面临着诸多挑战。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality [J]. Cancer, 2014, 120 (16): 2497-2506. DOI:10.1002/encr.28748.
- [2] Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer [J]. Oncogene, 2007, 26 (22): 3291-3310. DOI: 10.1038/sj.onc.1210422.
- [3] Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (15): 1430-1442. DOI:10.1056/NEJMoa1912735.
- [4] Eckstein OS, Allen CE, Williams PM, et al. Phase II study of selumetinib in children and young adults with tumors harboring activating mitogen-activated protein kinase pathway genetic alterations: arm E of the NCI-COG pediatric MATCH trial [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (20): 2235-2245. DOI: 10.1200/JCO.21.02840.
- [5] Trippett T, Toledano H, Campbell Hewson Q, et al. Cobimetinib in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory solid tumors (iMATRIX-cobi): a multicenter, phase I/II study [J]. Target Oncol, 2022, 17 (3): 283-293. DOI: 10.1007/s11523-022-00888-9.
- [6] Jones DTW, Kocalkowski S, Liu L, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas [J]. Cancer Res, 2008, 68 (21): 8673-8677. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-2097.
- [7] Lassaletta A, Mistry M, Arnoldo A, et al. Relationship of BRAF V600E and associated secondary mutations on survival rate and response to conventional therapies in childhood low-grade glioma [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (15_suppl): 10509. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10509.
- [8] Hargrave DR, Bouffett E, Tabori U, et al. Efficacy and safety of dabrafenib in pediatric patients with BRAF V600 mutation-posi-

- tive relapsed or refractory low-grade glioma; results from a phase I/IIa study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (24) : 7303 - 7311. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-19-2177.
- [9] Winstead E. Dabrafenib-trametinib combination approved for solid tumors with BRAF mutations [EB/OL]. (2022-07-21) [2023-02-27]. [https://www. cancer. gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/fda-dabrafenib-trametinib-braf-solid-tumors](https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/fda-dabrafenib-trametinib-braf-solid-tumors).
- [10] Soucy TA, Smith PG, Milhollen MA, et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer [J]. *Nature*, 2009, 458 (7239) : 732 - 736. DOI: 10. 1038/nature07884.
- [11] Zhou LS, Jia LJ. Targeting protein neddylation for cancer therapy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1217 : 297 - 315. DOI: 10. 1007/978-981-15-1025-0_18.
- [12] Foster JH, Barbieri E, Zhang LN, et al. The anti-tumor activity of the NEDD8 inhibitor pevonedistat in neuroblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12) : 6565. DOI: 10. 3390/ijms22126565.
- [13] Foster J, Muscal JA, Minard CG, et al. Phase 1 study of pevonedistat (MLN4924) in combination with temozolomide (TMZ) and irinotecan (IRN) in pediatric patients with recurrent or refractory solid tumors (ADVL1615) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15 _ suppl) : e21521. DOI: 10. 1200/JCO. 2019. 37. 15 _ suppl. e21521.
- [14] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Science*, 1994, 263 (5151) : 1281 - 1284. DOI: 10. 1126/science. 8122112.
- [15] Mossé YP, Voss SD, Lim MS, et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor; a Children's Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (28) : 3215 - 3221. DOI: 10. 1200/JCO. 2017. 73. 4830.
- [16] Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene [J]. *Nature*, 2008, 455 (7215) : 930 - 935. DOI: 10. 1038/nature07261.
- [17] Padovan-Merhar OM, Raman P, Ostrovaya I, et al. Enrichment of targetable mutations in the relapsed neuroblastoma genome [J]. *PLoS Genet*, 2016, 12 (12) : e1006501. DOI: 10. 1371/journal. pgen. 1006501.
- [18] Foster JH, Voss SD, Hall DC, et al. Activity of crizotinib in patients with ALK-Aberrant relapsed/refractory neuroblastoma; a Children's Oncology Group study (ADVL0912) [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (13) : 3543 - 3548. DOI: 10. 1158/1078 - 0432. CCR-20-4224.
- [19] Bresler SC, Weiser DA, Huwe PJ, et al. ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26 (5) : 682 - 694. DOI: 10. 1016/j. ccell. 2014. 09. 019.
- [20] Bonvini P, Zin A, Alaggio R, et al. High ALK mRNA expression has a negative prognostic significance in rhabdomyosarcoma [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109 (12) : 3084 - 3091. DOI: 10. 1038/bjc. 2013. 653.
- [21] Wierdl M, Tsurkan L, Chi LY, et al. Targeting ALK in pediatric RMS does not induce antitumor activity in vivo [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82 (2) : 251 - 263. DOI: 10. 1007/s00280-018-3615-7.
- [22] Food and Drug Administration. Cabozantinib (CABOMETYX) [EB/OL]. [2023-06-27]. [https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/cabozantinib-cabometyx](https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/cabozantinib-cabometyx).
- [23] Food and Drug Administration. [EB/OL]. FDA approves cabozantinib for differentiated thyroid cancer [2023-06-27]. [https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-differentiated-thyroid-cancer](https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-differentiated-thyroid-cancer).
- [24] Chuk MK, Widemann BC, Minard CG, et al. A phase 1 study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors; trial ADVL1211, a report from the Children's Oncology Group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65 (8) : e27077. DOI: 10. 1002/pbc. 27077.
- [25] Akshintala S, Widemann BC, Barkauskas DA, et al. Phase 2 trial of cabozantinib in children and young adults with refractory sarcomas, Wilms tumor, and rare tumors; Children's Oncology Group study (ADVL1622) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15 _ suppl) : 10010. DOI: 10. 1200/JCO. 2021. 39. 15 _ suppl. 10010.
- [26] Matsuki M, Okamoto K, Dezso Z, et al. Abstract 3266: antitumor activity of a combination of lenvatinib mesilate, ifosfamide, and etoposide against human pediatric osteosarcoma cell lines [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (14 _ Supplement) : 3266. DOI: 10. 1158/1538-7445. AM2016-3266.
- [27] Gaspar N, Venkatramani R, Hecker-Nolting S, et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050) : a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (9) : 1312 - 1321. DOI: 10. 1016/S1470-2045 (21) 00387-9.
- [28] Nakagawa M, Oda Y, Eguchi T, et al. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues [J]. *Oncol Rep*, 2007, 18 (4) : 769 - 774.
- [29] Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (32) : 5459 - 5468. DOI: 10. 1200/JCO. 2009. 22. 1291.
- [30] Jaboin J, Wild J, Hamidi H, et al. MS-27-275, an inhibitor of histone deacetylase, has marked in vitro and in vivo antitumor activity against pediatric solid tumors [J]. *Cancer Res*, 2002, 62 (21) : 6108 - 6115.
- [31] Bukowski A, Chang B, Reid JM, et al. A phase 1 study of entinostat in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors; Trial ADVL1513, Pediatric Early Phase-Clinical Trial Network (PEP-CTN) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (4) : e28892. DOI: 10. 1002/pbc. 28892.
- [32] Meng XB, Gao JZ, Gomendoza SMT, et al. Recent advances of WEE1 inhibitors and statins in cancers with p53 mutations [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8 : 737951. DOI: 10. 3389/fmed. 2021. 737951.
- [33] Cole KA, Ijaz H, Surrey L, et al. Abstract CT029: pediatric phase 2 trial of the WEE1 inhibitor adavosertib (AZD1775) and irinotecan; a Children's Oncology Group study (ADVL1312) [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (13 _ Supplement) : CT029. DOI: 10. 1158/1538-7445. AM2021-CT029.
- [34] Cole KA, Pal S, Kudgus RA, et al. Phase I clinical trial of the wee1 inhibitor adavosertib (AZD1775) with irinotecan in children with relapsed solid tumors; a COG phase I consortium report (ADVL1312) [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (6) : 1213 - 1219. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-19-3470.
- [35] Mueller S, Cooney T, Yang XD, et al. Wee1 kinase inhibitor adavosertib with radiation in newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma; a Children's Oncology Group phase I consortium study [J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4 (1) : vdac073. DOI: 10. 1093/no-ajnl/vdac073.
- [36] Carol H, Boehm I, Reynolds CP, et al. Efficacy and pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of the Aurora kinase A inhibitor MLN8237 against preclinical models of pediatric cancer [J].

- Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68 (5) : 1291 - 1304. DOI: 10.1007/s00280-011-1618-8.
- [37] Otto T, Horn S, Brockmann M, et al. Stabilization of N-Myc is a critical function of Aurora a in human neuroblastoma [J]. Cancer Cell, 2009, 15 (1) : 67 - 78. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.12.005.
- [38] DuBois SG, Mosse YP, Fox E, et al. Phase II trial of alisertib in combination with irinotecan and temozolomide for patients with relapsed or refractory neuroblastoma [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24 (24) : 6142 - 6149. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1381.
- [39] Mossé YP, Fox E, Teachey DT, et al. A phase II study of alisertib in children with recurrent/refractory solid tumors or leukemia: Children's Oncology Group phase I and pilot consortium (ADVL0921) [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25 (11) : 3229 - 3238. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2675.
- [40] de Murcia JM, Niedergang C, Trucco C, et al. Requirement of poly (ADP-ribose) polymerase in recovery from DNA damage in mice and in cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94 (14) : 7303 - 7307. DOI: 10.1073/pnas.94.14.7303.
- [41] Murai J, Huang SYN, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors [J]. Cancer Res, 2012, 72 (21) : 5588 - 5599. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2753.
- [42] Brenner JC, Feng FY, Han S, et al. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma [J]. Cancer Res, 2012, 72 (7) : 1608 - 1613. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3648.
- [43] Schafer ES, Rau RE, Berg SL, et al. Phase 1/2 trial of talazoparib in combination with temozolomide in children and adolescents with refractory/recurrent solid tumors including Ewing sarcoma: a Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1411) [J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67 (2) : e28073. DOI: 10.1002/pbc.28073.
- [44] Paugh BS, Zhu XY, Qu CX, et al. Novel oncogenic PDGFRA mutations in pediatric high-grade gliomas [J]. Cancer Res, 2013, 73 (20) : 6219 - 6229. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1491.
- [45] Ehnman M, Missiaglia E, Folestad E, et al. Distinct effects of ligand-induced PDGFR α and PDGFR β signaling in the human rhabdomyosarcoma tumor cell and stroma cell compartments [J]. Cancer Res, 2013, 73 (7) : 2139 - 2149. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1646.
- [46] Epstein JA, Song B, Lakkis M, et al. Tumor-specific PAX3-FKHR transcription factor, but not PAX3, activates the platelet-derived growth factor alpha receptor [J]. Mol Cell Biol, 1998, 18 (7) : 4118 - 4130. DOI: 10.1128/MCB.18.7.4118.
- [47] Blandford MC, Barr FG, Lynch JC, et al. Rhabdomyosarcomas utilize developmental, myogenic growth factors for disease advantage: a report from the Children's Oncology Group [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 46 (3) : 329 - 338. DOI: 10.1002/pbc.20466.
- [48] Mascarenhas L, Ogawa C, Laetsch TW, et al. Phase I trial of olaratumab monotherapy and in combination with chemotherapy in pediatric patients with relapsed/refractory solid and central nervous system tumors [J]. Cancer Med, 2021, 10 (3) : 843 - 856. DOI: 10.1002/cam4.3658.
- [49] Xing T, Zhang YL, Li XK, et al. Response to the combination use of pazopanib with olaratumab in a patient with lung-metastatic embryonal rhabdomyosarcoma: a case report [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10 (1) : 483 - 486. DOI: 10.21037/tlcr-19-644.
- [50] Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, et al. Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: the ANNOUNCE randomized clinical trial [J]. JAMA, 2020, 323 (13) : 1266 - 1276. DOI: 10.1001/jama.2020.1707.
- [51] Khandwala HM, Mccutcheon IE, Flyvbjerg A, et al. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth [J]. Endocr Rev, 2000, 21 (3) : 215 - 244. DOI: 10.1210/edrv.21.3.0399.
- [52] Weigel B, Malempati S, Reid JM, et al. Phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group [J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61 (3) : 452 - 456. DOI: 10.1002/pbc.24605.
- [53] Malempati S, Weigel B, Ingle AM, et al. Phase I / II trial and pharmacokinetic study of cixutumumab in pediatric patients with refractory solid tumors and Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group [J]. J Clin Oncol, 2011, 30 (3) : 256 - 262. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4355.
- [54] Wagner LM, Fouladi M, Ahmed A, et al. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: a report from the Children's Oncology Group [J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62 (3) : 440 - 444. DOI: 10.1002/pbc.25334.
- [55] Malempati S, Weigel BJ, Chi YY, et al. The addition of cixutumumab or temozolomide to intensive multiagent chemotherapy is feasible but does not improve outcome for patients with metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group [J]. Cancer, 2019, 125 (2) : 290 - 297. DOI: 10.1002/cncr.31770.
- [56] Wan XL, Yeung C, Heske C, et al. IGF-1R inhibition activates a YES/SFK bypass resistance pathway: rational basis for co-targeting IGF-1R and Yes/SFK kinase in rhabdomyosarcoma [J]. Neoplasia, 2015, 17 (4) : 358 - 366. DOI: 10.1016/j.neo.2015.03.001.
- [57] Akshintala S, Bernstein D, Glod J, et al. Results of a phase I trial of ganitumab plus dasatinib in patients with rhabdomyosarcoma (RMS) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (16_suppl) : 11561. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.11561.
- [58] Nazha B, Inal C, Owonikoko TK. Disialoganglioside GD2 expression in solid tumors and role as a target for cancer therapy [J]. Front Oncol, 2020, 10:1000. DOI: 10.3389/fonc.2020.01000.
- [59] Gupta A, Cripe TP. Immunotherapies for pediatric solid tumors: a targeted update [J]. Paediatr Drugs, 2022, 24 (1) : 1 - 12. DOI: 10.1007/s40272-021-00482-y.
- [60] Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (12) : 1617 - 1629. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
- [61] Furman WL, McCarville B, Shulkin BL, et al. Improved outcome in children with newly diagnosed high-risk neuroblastoma treated with chemimmunotherapy: updated results of a phase II study using hu14.18K322A [J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (4) : 335 - 344. DOI: 10.1200/JCO.21.01375.
- [62] Hingorani P, Krailo M, Buxton A, et al. Phase 2 study of anti-disialoganglioside antibody, dinutuximab, in combination with GM-CSF in patients with recurrent osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group [J]. Eur J Cancer, 2022, 172 : 264 - 275. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.035.
- [63] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. N Engl J Med, 2010, 363 (8) : 711 - 723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.

- [64] Merchant MS, Wright M, Baird K, et al. Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(6):1364-1370. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-0491.
- [65] Davis KL, Fox E, Merchant MS, et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4):541-550. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30023-1.
- [66] Davis KL, Fox E, Isikwei E, et al. A phase I/II trial of nivolumab plus ipilimumab in children and young adults with relapsed/refractory solid tumors: a children's oncology group study ADVL1412[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(23):5088-5097. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-2164.
- [67] Georger B, Zwaan CM, Marshall LV, et al. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours, non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma (iMATRIX): a multicentre phase 1-2 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1):134-144. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30693-X.
- [68] Winter C, Pawel B, Seiser E, et al. Neural cell adhesion molecule (NCAM) isoform expression is associated with neuroblastoma differentiation status[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(1):10-16. DOI:10.1002/pbc.21475.
- [69] Pode-Shakked N, Shukrun R, Mark-Danieli M, et al. The isolation and characterization of renal cancer initiating cells from human Wilms' tumour xenografts unveils new therapeutic targets[J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(1):18-37. DOI:10.1002/emmm.201201516.
- [70] Geller JI, Pressey JG, Smith MA, et al. ADVL1522: a phase 2 study of lorvotuzumab mertansine (IMGN901) in children with relapsed or refractory wilms tumor, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, pleuropulmonary blastoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, or synovial sarcoma-a Children's Oncology Group study[J]. Cancer, 2020, 126(24):5303-5310. DOI:10.1002/cncr.33195.
- [71] Modak S, Zanzonico P, Grkovski M, et al. B7H3-directed intraperitoneal radioimmunotherapy with radioiodinated omburtamab for desmoplastic small round cell tumor and other peritoneal tumors: results of a phase I study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(36):4283-4291. DOI:10.1200/JCO.20.01974.
- [72] Kramer K, Pandit-Taskar N, Kushner BH, et al. Phase 1 study of intraventricular 131I-omburtamab targeting B7H3 (CD276)-expressing CNS malignancies[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):165. DOI:10.1186/s13045-022-01383-4.
- [73] Ligon JA, Wessel KM, Shah NN, et al. Adoptive cell therapy in pediatric and young adult solid tumors: current status and future directions[J]. Front Immunol, 2022, 13:846346. DOI:10.3389/fimmu.2022.846346.
- [74] Straathof K, Flutter B, Wallace R, et al. Antitumor activity without on-target off-tumor toxicity of GD2-chimeric antigen receptor T cells in patients with neuroblastoma[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(571):eabd6169. DOI:10.1126/scitranslmed.abd6169.
- [75] Heczey A, Xu X, Courtney AN, et al. Anti-GD2 CAR-NKT cells in relapsed or refractory neuroblastoma: updated phase 1 trial interim results[J]. Nat Med, 2023, 29(6):1379-1388. DOI:10.1038/s41591-023-02363-y.
- [76] Majzner R, Ramakrishna S, Mochizuki A, et al. EPCT-14. GD2 CAR T-cells mediate clinical activity and manageable toxicity in children and young adults with H3K27M-mutated DIPG and spinal cord DMG[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(Supplement_1):i49-i50. DOI:10.1093/neuonc/noab090.200.
- [77] Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(4):69. DOI:10.1038/s41408-021-00459-7.

(收稿日期:2023-04-29)

本文引用格式:王舜莹,董岩然. 靶向治疗在儿童实体肿瘤中的应用进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(7):611-618. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202304074-003.

Citing this article as: Wang SY, Dong KR. Recent advances of targeted therapy for pediatric solid tumors[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(7):611-618. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202304074-003.

· 编读往来 ·

本刊关于作者工作单位的书写要求

原则上1位作者仅能标注1个单位(著录个人隶属的行政机构,如果作者隶属的行政机构与完成课题选题、研究方案设计、进行研究工作和提供研究条件的机构不一致,或作者隶属不同机构时,以提供研究条件和完成研究工作的机构为作者单位),确需标注多个单位的,需在投稿介绍信加盖所有著录单位的公章(所有公章盖在同一张纸上),且第一作者单位必须为资料来源单位。

中文作者单位著录,在作者署名下方列出作者单位的名称(到科室,单位名称以公章为准)、城市名和邮政编码。如单位名称已体现城市名,邮政编码前仍需标注城市名,无论是否为省会城市或知名城市,城市名称前的省自治区名均可省略。