

## · 专题 · 儿童靶向治疗 ·

## 儿童神经母细胞瘤靶向治疗的研究进展



全文二维码

龙俊汕 张京 苏小霞 董琦

海南省妇女儿童医学中心普外科,海口 570100

通信作者:董琦,Email:dqearth@163.com

**【摘要】** 神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是一种儿童恶性实体肿瘤,通常起源于交感神经节细胞。传统上可通过化疗、手术和放疗等手段控制 NB 的进展,但往往并不能达到完全治愈的目的。靶向治疗作为一种新型的治疗方法,为 NB 的治疗提供了新的思路。靶向治疗是利用药物或者其他方式特异性作用于肿瘤细胞的某些分子,从而抑制肿瘤细胞的生长和转移。本文对目前 NB 的靶向治疗研究进展(如针对 NB 特异性表达的抗体、针对 NB 相关信号通路的靶向药物以及其他类型的靶向治疗等内容)进行综述,为 NB 的治疗提供新的策略。

**【关键词】** 神经母细胞瘤;分子靶向治疗;外科手术;儿童

**基金项目:**海南省临床医学中心建设项目(QWYH202175)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303039-004

**Research advances of targeted therapy for neuroblastoma in children**

Long Junshan, Zhang Jing, Su Xiaoxia, Dong Qi

Hainan Women & Children's Medical Center, Department of General Surgery, Haikou 570100, China

Corresponding author: Qi Dong, Email: dqearth@163.com

**【Abstract】** Neuroblastoma (NB) is a malignant solid tumor typically originating from sympathetic nervous system cells in children. Although traditional interventions of chemotherapy, surgery and radiotherapy may arrest the progression of NB, they often fail to obtain a complete cure. Recently targeted therapy has emerged as a novel therapeutic option for NB. Drugs or other means are employed for selectively acting upon certain molecules in tumor cells, thus inhibiting their growth and metastasis. This review summarized the latest researches of targeted therapy for NB, such as antibodies targeting NB-specific expression and targeted drugs for NB-related signaling pathways.

**【Key words】** Neuroblastoma; Molecular Targeted Therapy; Surgical Procedures, Operative; Child

**Fund program:** Construction Project of Hainan Provincial Clinical Medical Center (QWYH202175)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303039-004

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是一种常见的儿童颅外恶性实体肿瘤,通常起源于交感神经节细胞。儿童 NB 的发病率为 1/100 000 ~ 2/100 000。NB 的预后受患儿年龄、疾病分期和分子遗传学等因素影响,高危患儿的 5 年生存率只有 40% 左右<sup>[1]</sup>。传统的治疗方法(如化疗、手术和放疗)可以控制部分 NB 的进展,然而并不能达到治愈目的。由于 NB 成分复杂、恶性程度高、治疗难度大以及复发率高,寻找新的有效治疗方法对于 NB 患儿的治愈和生活质量改善具有重要意义<sup>[2]</sup>。因此,笔者就当前靶向治疗 NB 的研究进展进行综述,为 NB 的治疗提供新策略。

### 一、NB 靶向治疗的靶点

有关 NB 发病的分子机制研究表明, NB 的发生发展与多个基因的异常表达、突变、重排等因素有关<sup>[2]</sup>。近年来,靶向治疗作为一种新的治疗方法受到了越来越多的关注。靶向治疗是一种利用小分子靶向药物或单克隆抗体等特异性药物干扰或阻断肿瘤细胞的信号转导途径、代谢途径和增殖途径的治疗方法。与传统的化疗药物相比,靶向药物具有更高的特异性和较少的不良反应。目前,许多分子标志物已被确定为儿童 NB 的潜在治疗靶点,如 MYCN、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、神经节苷脂 2(ganglioside 2, GD2)等。

其中 *MYCN* 是 NB 最常见的异常表达基因,该基因的扩增与 NB 的高度恶性、预后不良密切相关<sup>[3]</sup>。*MYCN* 是一个很有前途的治疗靶点,目前已经探索出了一些针对 *MYCN* 的治疗方法,如核糖核酸(ribo-nucleic acid, RNA)干扰、小分子抑制剂等。*ALK* 基因的异常激活也与 NB 的发生发展有关,其突变、扩增或融合与 NB 的预后密切相关。*ALK* 是一种酪氨酸激酶,它在儿童 NB 中存在异常表达,是一种有发展前景的治疗靶点<sup>[4]</sup>。目前,已经研制出了针对 *ALK* 的小分子抑制剂,如克唑替尼(Crizotinib)和劳拉替尼(Lorlatinib)等。GD2 是一种存在于细胞膜外的糖脂,通常是非免疫原性的。出生前,GD2 在神经和间充质干细胞上表达,而出生后在正常组织上的表达仅限于外周神经元、中枢神经系统和皮肤黑色素细胞。除 NB 外,GD2 还在多种胚胎性肿瘤中表达,包括视网膜母细胞瘤、尤文氏肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤等。它广泛表达于儿童 NB 细胞表面,而且表现出高度特异性<sup>[5]</sup>。目前,已有一些针对 GD2 的单克隆抗体疗法被发现,如地努妥昔单抗(Dinutuximab)和 hu14. 18-IL2 等<sup>[6]</sup>。嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)是采集患者自身的 T 细胞,利用 T 细胞工程技术,将 T 细胞表面的抗原受体(T cell receptor, TCR)进行基因改造,使其能够识别和攻击肿瘤细胞;在临床治疗上, CAR-T 通过静脉注射的方式输入患者体内,从而攻击 NB。此外, *PT-PN11*、*ATRX* 等多个基因的异常表达、突变也与 NB 的发生、发展有关<sup>[7]</sup>。

## 二、靶向治疗的研究进展

### (一)单克隆抗体疗法

1. 针对 GD2 的单克隆抗体 GD2 单克隆抗体疗法是当前研究较为广泛的靶向治疗方法之一。地努妥昔单抗是第一个被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 GD2 单克隆抗体,在多项临床试验中已被证实有效。它通过结合 GD2 表面抗原,利用抗体依赖细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体介导的细胞毒性(complement mediated cytotoxicity, CMC)来攻击肿瘤细胞<sup>[8]</sup>。一项针对高危 NB 患者的三期临床试验显示,接受地努妥昔单抗治疗的患者 5 年无事件生存(event-free survival, EFS)率为(56.6 ± 4.7)%,而对照组 EFS 率为(46.1 ± 5.1)%。地努妥昔单抗组 5 年总体生存(overall survival, OS)率为(73.2 ± 4.2)%,对照组

OS 率为(56.6 ± 5.1)%,说明地努妥昔单抗可显著延长患者的生存期<sup>[9]</sup>。另一项二期临床试验也发现,采用地努妥昔单抗联合伊立替康-替莫唑胺治疗复发或难治性 NB 患者,23% 的患者得到部分缓解,29% 完全缓解,表现出显著的抗肿瘤活性,改善了患者的生存率<sup>[10]</sup>。除了地努妥昔单抗之外,还有其他的 GD2 单克隆抗体疗法正在研究中。hu14. 18-IL2 是一种将 IL-2 与人源化的 14. 18 单克隆抗体结合的融合蛋白,能够增强自然杀伤细胞对表达 GD2 的肿瘤细胞的杀伤效果。美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)通过对复发性或难治性 NB 患者静脉给予 hu14. 18-IL2 的二期临床试验研究发现,肿瘤完全缓解率达 21.7%<sup>[11]</sup>。

2. 抗血管增生的单克隆抗体 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成过程中的重要调节因子。NB 诱导的 VEGF 分泌以旁分泌和自分泌两种方式发挥作用,允许肿瘤的扩张和生长。在体外和体内试验中,使用抗 VEGF 药物治疗 NB 显示抗肿瘤活性,同时降低肿瘤血管密度、减少瘤内血管数量<sup>[12]</sup>。Bevacizumab 是一种抗 VEGF 单克隆抗体,已被应用于多项临床试验中,疗效显著。一项针对儿童 NB 的二期临床试验发现,Bevacizumab 联合化疗药物可使患者的中位生存期延长至 20 个月以上<sup>[13]</sup>。血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及其受体在肿瘤血管生成过程中亦起到重要作用。伊马替尼是一种 PDGF 受体抑制剂,通过抑制 *KIT*(KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase, *KIT*)表达和 PDGF 受体磷酸化,诱导 NB 细胞程序性死亡。二期临床试验表明,伊马替尼治疗难治性或复发性 NB 患者,可使 21% 的患者完全缓解,8% 的患者部分缓解<sup>[14]</sup>。

### (二)小分子治疗方法

1. 针对 *MYCN* 扩增的治疗 *MYCN* 异常扩增是导致 NB 的高危因素。因此, *MYCN* 被认为是治疗神经细胞瘤药物开发的重要靶点。溴结构域和超末端结构域(bromodomain and extra-terminal domain, BET)家族蛋白通过识别组蛋白和非组蛋白(包括转录因子)的乙酰化,从而调控多种原癌基因的表达。BET 蛋白抑制剂的主要作用机制是阻止 BET 蛋白与染色质上的乙酰化组蛋白结合,从而抑制 *MYCN* 的转录活性<sup>[15]</sup>。目前,阻断 BET 蛋白已成为治疗 NB 中 *MYCN* 扩增的重要方法。溴结构域和超末端结构域抑制剂(bromodomain and extra-ter-

minal domain inhibitor, JQ1) 是首个开发的 BET 抑制剂,通过抑制 BRD4 结构域与组蛋白乙酰赖氨酸的结合,可以有效抑制 NB 中 *MYCN* 的表达<sup>[16]</sup>。动物研究表明, JQ1 与抗 PD-1 协同作用产生了显著的抗肿瘤作用,原理是 JQ1 通过上调 PD-1 激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞的作用,使得 CD4<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> 显著增加,使高危 NB 小鼠肿瘤体积显著减小,为治疗高危儿童 NB 临床试验建立了基础<sup>[17]</sup>。

Aurora-A-激酶是一个重要的调节细胞有丝分裂过程的激酶,在儿童 NB 中过度表达,导致异常的多极性有丝分裂,促进肿瘤的生长和扩散。Aurora-A-激酶抑制剂的药理作用在体外和体内对 NB 细胞具有细胞毒性,下调 Aurora-A-激酶可以使得 NB 对化疗药物更为敏感。一项一期临床试验显示,使用 Aurora-A-激酶抑制剂联合伊立替康和替莫唑胺治疗复发或难治性 NB 的总体缓解率为 31.8%,使用最大耐受量可以使 NB 缓解率达到 50%,2 年 EFS 率为 52.4%<sup>[18]</sup>。

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 是正常和恶性细胞中基因表达的关键调节因子,通过赖氨酸去乙酰化的翻译后组蛋白修饰来抑制转录<sup>[19]</sup>。研究显示,HDACs 是正常和恶性细胞中基因表达的关键调节因子,通过赖氨酸去乙酰化的翻译后组蛋白修饰来抑制转录。HDAC 抑制剂能产生广泛的抗肿瘤作用,包括细胞周期阻滞、分化、凋亡和抗血管生成作用,对正常细胞毒性低。HDAC 抑制剂包括伏立诺他和帕比司他,可以抑制 *MYCN* 转录。在 NB 小鼠实验中,两者的联合使用减小了肿瘤体积,延长了 NB 小鼠的生存时间<sup>[20]</sup>。在另一项动物试验中,小鼠随机接受 5 mg/kg 的帕比司他或安慰剂,其中接受安慰剂的 *MYCN* 纯合表达转基因小鼠很快死于 NB,而使用帕比司他治疗 3 周的小鼠在整个治疗窗口期均无肿瘤,显著延长了小鼠的中位生存时间,为临床前研究提供了基础<sup>[21]</sup>。此外,还有其他的治疗手段正在研究过程中。例如, RNA 干扰技术被用于针对 *MYCN* 基因进行基因沉默,从而抑制 NB 细胞的生长和增殖<sup>[22]</sup>。

2. 针对 *ALK* 的治疗 *ALK* 基因的异常激活也与 NB 的发生、发展有关,约 14% 的高风险 NB 中存在点突变,在出生后健康组织中低表达或不表达,而在 NB 复发时 *ALK* 突变的频率增加,是一个理想的治疗靶点,野生型和突变型 *ALK* 已被证明可诱导 NB 的转录<sup>[23]</sup>。*ALK* 可激活多种信号通路,如 PI3K-AKT、CRKL-C3G、MEKK2/3-MEK5-ERK5、JAK-STAT

和 MAPK 通路。不同的 *ALK* 融合蛋白可以介导不同的信号输出,这取决于亚细胞定位和蛋白稳定性等特性<sup>[24]</sup>。最常用的 *ALK* 小分子抑制剂为克唑替尼、色瑞替尼和劳拉替尼等,这些抑制剂主要通过抑制 *ALK* 酪氨酸激酶的活性,从而抑制肿瘤细胞的生长和扩散。*ALK* 阳性的儿童 NB 患者对于 *ALK* 抑制剂的治疗反应优于 *ALK* 阴性的儿童 NB 患者。克唑替尼是第一个获得 FDA 批准用于治疗 *ALK* 突变的抑制剂,使用克唑替尼能够显著提高患儿的生存率。克唑替尼对于 *ALK* 突变阳性的 NB 患者,能够显著提高患者的生存率和疾病控制率,同时能够减少患者治疗过程中的不良反应<sup>[25]</sup>。研究显示,复发或难治性 *ALK* 阳性 NB 患者接受克唑替尼治疗后,客观缓解率为 15%<sup>[26]</sup>。色瑞替尼是第二代 *ALK* 抑制剂,可以有效抑制 *ALK*、*ROS1* 和 *KIT* 等多种靶向蛋白的活性,且对于克唑替尼治疗失败的 *ALK* 突变患者具有一定的治疗效果<sup>[27]</sup>。色瑞替尼治疗 *ALK* 阳性的 NB 患者的一期临床试验结果表明,肿瘤患者总体缓解率为 20%,且安全性良好<sup>[28]</sup>。劳拉替尼是第三代 *ALK* 抑制剂,是一种口服的多靶点 *ALK* 抑制剂,能够抑制包括 *ALK* 的多种突变体、*ROS1* 和 *EGFR* 在内的多个靶点。临床研究表明,劳拉替尼治疗 *ALK* 融合阳性的非小细胞肺癌患者具有较好的治疗效果,并且能够克服其他 *ALK* 抑制剂的耐药性<sup>[29]</sup>。

目前,劳拉替尼治疗儿童 NB 的临床试验正在进行中。洛普替尼和恩沙替尼都是可口服的 *ALK* 抑制剂,能够抑制包括 *ALK* 等多种突变体在内的多个靶点。洛普替尼对于 *ALK* 融合阳性的患者具有较好的治疗效果,并且相对于其他 *ALK* 抑制剂能减少耐药性产生<sup>[27]</sup>。动能实验结果显示,洛普替尼和恩沙替尼对儿童 NB 有显著疗效,在单药使用中,洛普替尼(洛普替尼和对照组中位肿瘤体积变化分别为 14% 和 149%)和恩沙替尼(恩沙替尼和对照组中位肿瘤体积变化分别为 73% 和 149%)均有显著的疗效。在 EFS 方面,洛普替尼或恩沙替尼治疗儿童 NB 均有显著的生存优势,而洛普替尼效果更佳<sup>[30]</sup>。

3. 针对信号转导通路的治疗 针对信号转导通路的治疗通过影响肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等生物学过程,从而达到治疗肿瘤的目的。目前,针对儿童 NB 的信号转导通路治疗研究主要集中在 PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK/ERK 通路。PI3K/AKT/mTOR 通路是细胞生长和增殖的重要信号通路,在儿童 NB 中扮演着重要角色。针对 PI3K/AKT/mTOR 通路的



抑制剂已经在临床前研究中显示出了良好的抗肿瘤效果,如 mTOR 抑制剂雷帕霉素和其衍生物依维莫司已被证明可以抑制儿童 NB 的生长和扩散。一项一期临床试验显示,14 例 NB 患者口服雷帕霉素后,1 例出现部分缓解,3 例病情稳定超过 3 个月,且显示出了良好的安全性和耐受性<sup>[31]</sup>。此外,一些新型的 PI3K 抑制剂和 AKT 抑制剂也在研究之中,这些抑制剂具有更好的特异性和选择性,可以更有效地抑制肿瘤细胞的生长和扩散<sup>[32]</sup>。其中 PI3K 抑制剂 CUDC-907 的体外实验表明,其通过抑制 PI3K/AKT 信号通路和 HDAC 功能,进而抑制 NB 增殖和集落生长,诱导细胞凋亡,从而显著抑制 NB 肿瘤的生长,为治疗 NB 提供了一种新的思路<sup>[33]</sup>。RAS-MAPK 信号通路是 NB 中一个重要的靶点。这个信号通路在 NB 的发病和转移中起着重要作用,因此针对该信号通路的靶向治疗也备受关注。目前有多种 RAS-MAPK 信号通路的靶向药物正在开发中,包括 MEK 抑制剂和 ERK 抑制剂等<sup>[34]</sup>。

另一个重要的信号转导通路是 MAPK/ERK 通路,阿帕替尼(Apatinib)是一种新型的血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)酪氨酸激酶抑制剂,它作用于 VEGFR2 信号通路的下游,通过 PI3K/AKT/mTOR, STAT3/Bcl-2 或 MAPK/ERK 信号通路诱导 NB 细胞凋亡和自噬<sup>[35]</sup>。

4. 其他小分子治疗 除了 MYCN 和 ALK 外,还有多个基因的异常表达、突变等也与 NB 的发生发展有关。因此,针对这些基因的靶向治疗也成为了一种新的治疗研究方向。例如,TP53 是一个肿瘤抑制基因,其异常表达与 NB 的发生发展密切相关<sup>[36]</sup>。还有一些基因如 PTEN、BCL2 等也与 NB 的发生发展有关,故针对这些基因的靶向治疗也成为了当前研究的热点之一<sup>[37-38]</sup>。

### (三)表观遗传学治疗方法

DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)抑制剂是一种可以抑制 DNA 甲基化修饰的药物。在儿童 NB 治疗中,DNMT 抑制剂已经显示出潜在的治疗效果,可以通过改变细胞的表观遗传修饰来抑制肿瘤生长<sup>[39]</sup>。此外,使用 DNMT 抑制剂 5-甲基-2'-脱氧胞苷已经被证实可以抑制儿童神经母细胞瘤的生长和扩散,并且可以增强化疗药物的细胞毒作用,为 DNMT 抑制剂进入临床提供了基础<sup>[40]</sup>。

miRNA 是一种小的非编码 RNA,可以通过结合

靶基因的 3' 非编码区域来调节基因表达。在儿童 NB 治疗中,miRNA 已经显示出具有潜在的治疗效果。据报道,使用 miR-34a 可以抑制 NB 细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[41]</sup>。目前的研究主要集中在体外和动物模型研究中,虽然一些 miRNA 已经显示出潜在的治疗效果,但是在临床前和临床试验中的应用还需要更多的研究进一步验证。

CRISPR-Cas9 技术是一种新的基因编辑技术,可以通过精确切割基因序列来实现基因的修饰。近年来,CRISPR-Cas9 技术已经被应用于儿童 NB 治疗中,可以通过精确地靶向肿瘤相关基因的突变或基因沉默来抑制肿瘤的生长和扩散。一项动物实验结果显示,使用 CRISPR-Cas9 技术靶向 MYCN 基因可以有效地抑制 NB 的增殖和转移<sup>[42]</sup>。

### (四)免疫治疗方法

CAR-T 细胞治疗是一种新兴的免疫治疗策略,已经被证实能够识别和杀死 NB 细胞。目前,CAR-T 细胞治疗是针对 NB 表面抗原 GD2 进行设计。经过基因工程改造的 CAR-T 细胞包含了 GD2 特异性单链抗体结构域,可实现对 GD2 阳性肿瘤细胞的识别和杀伤作用。从而有效治疗 NB,改善患者的生存率和治疗效果。一项针对 19 例高危 NB 患者使用 GD2-CAR-T 细胞治疗的研究显示,8 例病情稳定,3 例获得了完全缓解。这些患者 CAR-T 细胞在体内持续存在时长可达 192 周,这可能与更长的生存时间相关<sup>[43]</sup>。

除了 GD2-CAR-T 细胞治疗,还有其他的 CAR-T 细胞治疗方法,如针对 B7-H3、L1CAM 等抗原的 CAR-T 细胞。虽然目前还没有在 NB 患者中使用抗 B7-H3-药物偶联物的临床试验,但动物实验表明,使用针对 B7-H3 的 CAR-T 细胞治疗,可以有效杀死 NB 细胞,总体缓解率达 91.5%<sup>[44]</sup>。

### 三、靶向治疗面临的挑战

靶向治疗仍面临着许多难点和挑战。首先,NB 具有高度异质性,不同的肿瘤细胞可能有不同的分子特征和信号通路,因此需要针对不同的亚型和亚群进行靶向治疗。其次,肿瘤细胞可能对靶向药物耐药。许多研究表明,肿瘤细胞可能会逐渐适应耐受靶向治疗,导致治疗效果下降<sup>[45]</sup>。因此,需要继续研究肿瘤细胞的耐药机制,并寻找新的治疗方法。最后,靶向治疗存在一定的安全性问题。某些靶向药物可能会引起严重不良反应,需要严格监测和管理。

综上所述,靶向治疗是目前很有发展前景的一

种 NB 治疗方法。目前,通过研究 NB 的分子机制和信号通路,已经开发出了一系列靶向治疗药物,并在动物和临床试验中取得了一定的成果。今后需要继续深入研究,开发更多的靶向药物,并探索将靶向治疗与其他治疗方法联合应用,提高 NB 的治疗效果和生存率,相信将来会有更多的靶向治疗药物得到研发,并且在临床上得到应用。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 董琦负责文章的设计与观点梳理;龙俊油撰写了这篇文章;张京参与这篇文章的观点梳理并对内容进行审阅;苏小霞负责查阅文献并对内容进行修改

### 参 考 文 献

- [1] Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16078. DOI: 10. 1038/nrdp. 2016. 78.
- [2] Park JR, Bagatell R, Cohn SL, et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: a consensus statement from the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting [J]. J Clin Oncol, 2017, 35 ( 22 ) : 2580 - 2587. DOI: 10. 1200/JCO. 2016. 72. 0177.
- [3] Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3 ( 3 ) : 203 - 216. DOI: 10. 1038/nrc1014.
- [4] Mossé YP. Anaplastic lymphoma kinase as a cancer target in pediatric malignancies [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22 ( 3 ) : 546 - 552. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-14-1100.
- [5] Cheung NKV, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13 ( 6 ) : 397 - 411. DOI: 10. 1038/nrc3526.
- [6] 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. DOI: 10. 1056/NEJ-Moa0911123.
- [7] Pugh TJ, Morozova O, Attiyeh EF, et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma [J]. Nat Genet, 2013, 45 ( 3 ) : 279 - 284. DOI: 10. 1038/ng. 2529.
- [8] Suzuki M, Cheung NKV. Disialoganglioside GD2 as a therapeutic target for human diseases [J]. Expert Opin Ther Targets, 2015, 19 ( 3 ) : 349 - 362. DOI: 10. 1517/14728222. 2014. 986459.
- [9] 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. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-20-3909.
- [10] 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. DOI: 10. 1016/S1470-2045 ( 17 ) 30355-8.
- [11] Shusterman S, London WB, Gillies SD, et al. Antitumor activity of hu14. 18-IL2 in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group ( COG ) phase II study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 ( 33 ) : 4969 - 4975. DOI: 10. 1200/JCO. 2009. 27. 8861.
- [12] González A, González-González A, Alonso-González C, et al. Melatonin inhibits angiogenesis in SH-SY5Y human neuroblastoma cells by downregulation of VEGF [J]. Oncol Rep, 2017, 37 ( 4 ) : 2433 - 2440. DOI: 10. 3892/or. 2017. 5446.
- [13] Modak S, Kushner BH, Basu E, et al. Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: results of a phase II study [J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64 ( 8 ) : e26448. DOI: 10. 1002/pbc. 26448.
- [14] Calafiore L, Amoroso L, Della Casa Alberighi O, et al. Two-stage phase II study of imatinib mesylate in subjects with refractory or relapsing neuroblastoma [J]. Ann Oncol, 2013, 24 ( 5 ) : 1406 - 1413. DOI: 10. 1093/annonc/mds648.
- [15] Henssen A, Althoff K, Odersky A, et al. Targeting MYCN-driven transcription by BET-bromodomain inhibition [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22 ( 10 ) : 2470 - 2481. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-15-1449.
- [16] Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc [J]. Cell, 2011, 146 ( 6 ) : 904 - 917. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 08. 017.
- [17] Sauvage D, Bosseler M, Viry E, et al. The BET protein inhibitor JQ1 decreases hypoxia and improves the therapeutic benefit of anti-PD-1 in a high-risk neuroblastoma mouse model [J]. Cells, 2022, 11 ( 18 ) : 2783. DOI: 10. 3390/cells11182783.
- [18] DuBois SG, Marachelian A, Fox E, et al. Phase I study of the Aurora kinase inhibitor alisertib in combination with irinotecan and temozolomide for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a NANT ( new approaches to neuroblastoma therapy ) trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 ( 12 ) : 1368 - 1375. DOI: 10. 1200/JCO. 2015. 65. 4889.
- [19] Seto E, Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6 ( 4 ) : a018713. DOI: 10. 1101/cshperspect. a018713.
- [20] Cheung BB, Kleynhans A, Mittra R, et al. A novel combination therapy targeting ubiquitin-specific protease 5 in MYCN-driven neuroblastoma [J]. Oncogene, 2021, 40 ( 13 ) : 2367 - 2381. DOI: 10. 1038/s41388-021-01712-w.
- [21] Waldeck K, Cullinane C, Ardley K, et al. Long term, continuous exposure to panobinostat induces terminal differentiation and long term survival in the TH-MYCN neuroblastoma mouse model [J]. Int J Cancer, 2016, 139 ( 1 ) : 194 - 204. DOI: 10. 1002/ijc. 30056.
- [22] Chava S, Reynolds CP, Pathania AS, et al. miR-15a-5p, miR-15b-5p, and miR-16-5p inhibit tumor progression by directly targeting MYCN in neuroblastoma [J]. Mol Oncol, 2020, 14 ( 1 ) : 180 - 196. DOI: 10. 1002/1878-0261. 12588.
- [23] Trigg RM, Turner SD. ALK in neuroblastoma: biological and therapeutic implications [J]. Cancers ( Basel ), 2018, 10 ( 4 ) : 113. DOI: 10. 3390/cancers10040113.
- [24] Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology [J]. Ann Oncol, 2016, 27 ( Suppl 3 ) : iii4 - iii15. DOI: 10. 1093/annonc/mdw301.
- [25] Schulte JH, Schulte S, Heukamp LC, et al. Targeted therapy for neuroblastoma: ALK inhibitors [J]. Klin Padiatr, 2013, 225 ( 6 ) : 303 - 308. DOI: 10. 1055/s-0033-1357132.
- [26] 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.
- [27] Cervantes-Madrid D, Szydzik J, Lind DE, et al. Repotrectinib

- (TPX-0005), effectively reduces growth of ALK driven neuroblastoma cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19353. DOI: 10. 1038/s41598-019-55060-7.
- [28] Fischer M, Moreno L, Ziegler DS, et al. Ceritinib in paediatric patients with anaplastic lymphoma kinase-positive malignancies: an open-label, multicentre, phase I, dose-escalation and dose-expansion study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): 1764-1776. DOI: 10. 1016/S1470-2045(21)00536-2.
- [29] Redaelli S, Ceccon M, Zappa M, et al. Lorlatinib treatment elicits multiple on-and off-target mechanisms of resistance in ALK-driven cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(24): 6866-6880. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-18-1867.
- [30] O'Donohue TJ, Ibáñez G, Coutinho DF, et al. Translational strategies for repotrectinib in neuroblastoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(11): 2189-2197. DOI: 10. 1158/1535-7163. MCT-21-0126.
- [31] Morgenstern DA, Marzouki M, Bartels U, et al. Phase I study of vinblastine and sirolimus in pediatric patients with recurrent or refractory solid tumors[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(1): 128-133. DOI: 10. 1002/pbc. 24656.
- [32] Fulda S. The PI3K/Akt/mTOR pathway as therapeutic target in neuroblastoma[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(6): 729-737. DOI: 10. 2174/156800909789271521.
- [33] Chilamakuri R, Agarwal S. Dual targeting of PI3K and HDAC by CUDC-907 inhibits pediatric neuroblastoma growth[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(4): 1067. DOI: 10. 3390/cancers14041067.
- [34] Mlakar V, Morel E, Mlakar SJ, et al. A review of the biological and clinical implications of RAS-MAPK pathway alterations in neuroblastoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 189. DOI: 10. 1186/s13046-021-01967-x.
- [35] Yu XY, Fan HJ, Jiang XR, et al. Apatinib induces apoptosis and autophagy via the PI3K/AKT/mTOR and MAPK/ERK signaling pathways in neuroblastoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4): 52. DOI: 10. 3892/ol. 2020. 11913.
- [36] Wang HW, Wang XR, Xu LP, et al. TP53 and TP53-associated genes are correlated with the prognosis of paediatric neuroblastoma[J]. *BMC Genom Data*, 2022, 23(1): 41. DOI: 10. 1186/s12863-022-01059-5.
- [37] Bhoopathi P, Gorantla B, Sailaja GS, et al. Retraction; SPARC overexpression inhibits cell proliferation in neuroblastoma and is partly mediated by tumor suppressor protein PTEN and AKT[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0228246. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0228246.
- [38] Lamers F, Schild L, den Hartog IJM, et al. Targeted BCL2 inhibition effectively inhibits neuroblastoma tumour growth[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(16): 3093-3103. DOI: 10. 1016/j. ejca. 2012. 01. 037.
- [39] Tsai HC, Li HL, Van Neste L, et al. Transient low doses of DNA-demethylating agents exert durable antitumor effects on hematological and epithelial tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 430-446. DOI: 10. 1016/j. ccr. 2011. 12. 029.
- [40] Lin HY, Chuang JH, Wang PW, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine induces a RIG-I-related innate immune response by modulating mitochondria stress in neuroblastoma[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1920. DOI: 10. 3390/cells9091920.
- [41] Li ZP, Chen HJ. miR-34a inhibits proliferation, migration and invasion of paediatric neuroblastoma cells via targeting HNF4α[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3072-3078. DOI: 10. 1080/21691401. 2019. 1637886.
- [42] Baranowska-Kortylewicz J, Kortylewicz ZP, McIntyre EM, et al. Multifarious functions of butyrylcholinesterase in neuroblastoma: impact of BCHE deletion on the neuroblastoma growth in vitro and in vivo[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(6): 293-304. DOI: 10. 1097/MPH. 0000000000002285.
- [43] Louis CU, Savoldo B, Dotti G, et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma[J]. *Blood*, 2011, 118(23): 6050-6056. DOI: 10. 1182/blood-2011-05-354449.
- [44] Kendersky NM, Lindsay J, Kolb EA, et al. The B7-H3-targeting antibody-drug conjugate m276-SL-PBD is potently effective against pediatric cancer preclinical solid tumor models[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2938-2946. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-20-4221.
- [45] Chatterjee N, Bivona TG. Polytherapy and targeted cancer drug resistance[J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(3): 170-182. DOI: 10. 1016/j. trecan. 2019. 02. 003.

(收稿日期: 2023-03-13)

**本文引用格式:** 龙俊汕, 张京, 苏小霞, 等. 儿童神经母细胞瘤靶向治疗的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(7): 619-624. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202303039-004.

**Citing this article as:** Long JS, Zhang J, Su XX, et al. Research advances of targeted therapy for neuroblastoma in children[J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(7): 619-624. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202303039-004.

· 编读往来 ·

## 本刊关于关键词标引的要求

论文须标引关键词 3~8 个。请尽量使用美国国立医学图书馆最新版《Index Medicus》中《医学主题词表》(MeSH)规范用词,中英文关键词须一一对应。如果最新版《医学主题词表》中尚无相应规范用词,则按如下原则:(1)选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时,可采用习用的自由词,并排列于最后。每组英文关键词首词首字母大写,各词汇之间用“;”分隔。