

# 双唾液酸神经节苷脂靶向疗法治疗儿童神经母细胞瘤安全性的系统评价和Meta分析



邢颖<sup>1</sup>, 逢瑜<sup>2</sup>, 詹思延<sup>1</sup>

1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 (北京 100191)
2. 通化安睿特生物制药股份有限公司 (北京 100071)

**【摘要】目的** 系统评价双唾液酸神经节苷脂 (GD2) 靶向疗法治疗儿童神经母细胞瘤 (NB) 的安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、SinoMed 数据库及 ClinicalTrials.gov 临床试验注册平台, 搜集有关 GD2 靶向疗法治疗儿童 NB 的临床研究, 检索时限均从建库至 2024 年 11 月 30 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 R 软件 4.3.1 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 21 项研究, 包括 2 438 例患儿。Meta 分析结果显示, NB 患儿接受 GD2 靶向疗法治疗后, 严重药品不良事件 (SADE) 总体发生率及其 95% 置信区间 (CI) 为 51.67% (35.43%、67.92%), 其中严重发热和丙氨酸转氨酶升高较常见, 发生率及其 95%CI 分别为 7.80% (0.80%、18.85%)、5.10% (2.02%、10.55%)。3~5 级药品不良反应 (ADR) 发生率及其 95%CI: 发热 18.81% (8.00%、29.61%)、疼痛 30.32% (16.21%、44.44%)、低钾血症 18.96% (6.44%、31.49%)、丙氨酸转氨酶升高 10.41% (2.96%、17.86%)、低血压 8.48% (3.78%、13.18%)、贫血 16.62% (5.97%、27.26%)、血小板减少 16.46% (5.55%、27.37%)、淋巴细胞减少 10.42% (0.97%、26.09%)、中性粒细胞减少 13.37% (3.12%、23.62%)。在各干预措施亚组中, 达妥昔单抗  $\beta$  组和 GD2 特异性嵌合抗原受体 T 细胞 (GD2 CART) 疗法组 3~5 级 ADR 发生率相对较低。**结论** NB 患儿接受 GD2 靶向疗法治疗后, SADE 及 3~5 级 ADR 发生率较高, 应予以重视。在研的 GD2 靶向疗法治疗儿童 NB 的安全性特征不逊于甚至更优于已上市 GD2 靶向药物, 特别是 GD2 CART 疗法展现出良好的安全性潜力。

**【关键词】** 双唾液酸神经节苷脂; 神经母细胞瘤; 安全性; 系统评价; Meta 分析

**【中图分类号】** R 739.4; R 969.3 **【文献标识码】** A

## Safety of disialoganglioside targeted therapies in the treatment of pediatric neuroblastoma: a systematic review and Meta-analysis

XING Ying<sup>1</sup>, PANG Yu<sup>2</sup>, ZHAN Siyan<sup>1</sup>

1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

2. Tonghua Anrate Biopharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100071, China

Corresponding author: ZHAN Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To systematically review the safety of disialoganglioside (GD2) targeted therapies in the treatment of pediatric neuroblastoma (NB). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, SinoMed databases and ClinicalTrials.gov clinical trial

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202408029

通信作者: 詹思延, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

registration system were electronically searched to collect clinical studies of GD2-targeted therapies for pediatric NB from inception to November 30, 2024. Two reviewers independently screened the literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was performed by using R 4.3.1 software. **Results** A total of 21 studies involving 2,438 patients were included. Meta-analysis results showed that the overall incidence (95%CI) of serious adverse drug events (SADEs) in GD2-targeted therapies for pediatric NB was 51.67% (35.43% to 67.92%). The serious fever and alanine aminotransferase (ALT) increase were common with the incidence (95%CI) of 7.80% (0.80% to 18.85%) and 5.10% (2.02% to 10.55%) respectively. The incidences (95%CI) of grade 3 to 5 adverse drug reactions (ADRs): fever 18.81% (8.00% to 29.61%), pain 30.32% (16.21% to 44.44%), hypokalemia 18.96% (6.44% to 31.49%), ALT increased 10.41% (2.96% to 17.86%), hypotension 8.48% (3.78% to 13.18%), anemia 16.62% (5.97% to 27.26%), platelet count decreased 16.46% (5.55% to 27.37%), lymphocyte count decreased 10.42% (0.97% to 26.09%), neutrophil count decreased 13.37% (3.12% to 23.62%). Among the intervention subgroups, the incidences of grade 3 to 5 ADRs were relatively low in dinutuximab  $\beta$  group and GD2-chimeric antigen receptor T cells (GD2 CART) group. **Conclusions** The incidences of SADEs and grade 3 to 5 ADRs are high in pediatric NB patients receiving GD2-targeted therapy, which should be paid attention to. The safety profile of GD2 targeted therapies under development for pediatric NB are even better than those of GD2 targeted drugs already on the market, especially GD2 CART, which shows good safety potential.

**【Keywords】** Disialoganglioside; Neuroblastoma; Safety; Systematic review; Meta-analysis

癌症是儿童和青少年死亡的主要原因之一，每年约有 40 万名儿童和青少年罹患癌症<sup>[1]</sup>。神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是最常见的交感神经系统肿瘤，主要由肾上腺、颈部、胸部或脊髓来源的神经母细胞发育异常形成，以 0~4 岁儿童最常见<sup>[2]</sup>。因 NB 死亡患儿数量约占儿童癌症死亡人数的 15%<sup>[3]</sup>。在中国，NB 和神经节 NB 是 1 岁以下儿童最常见的癌症类型，是 1~4 岁儿童第 2 常见的癌症<sup>[4]</sup>。NB 临床预后差异较大，低危、中危 NB 患者预后较好，5 年生存率高于 90%。然而约 60% 的高危 NB 预后较差，5 年生存率仅 50%<sup>[5]</sup>。

对于低危及未发生转移的 NB 患者通常采用手术切除的治疗方案，也可能发生自发性消退。高危 NB 治疗方案则主要分为诱导、巩固和维持<sup>[6]</sup>。近年来，针对高危 NB 患者，治疗研究热点之一为双唾液酸神经节苷脂 (disialoganglioside, GD2) 靶点。GD2 是一种仅在 NB 细胞中广泛表达的膜蛋白，使其成为理想的靶向候选物<sup>[7]</sup>。目前，达妥昔单抗 (dinutuximab)、达妥昔单抗  $\beta$  (dinutuximab  $\beta$ ) 和那西妥单抗 (naxitamab, Hu3F8) 3 种 GD2 靶向药物已在美国上市，其中达妥昔单抗  $\beta$ 、Hu3F8 分别于 2021 年、2022 年获批在中国上市<sup>[8]</sup>，用于治疗高危 / 复发性 / 难治

性 NB。在研的 GD2 靶向疗法包括 Hu14.18-IL2、Hu14.18K322A、GD2 特异性嵌合抗原受体 T 细胞 (GD2-chimeric antigen receptor T cells, GD2 CART) 疗法。新型抗癌治疗手段旨在提高疗效，降低毒性。靶向疗法的进步为儿童 NB 治疗带来了新的希望，但在研发或应用过程中也面临着安全性、靶向特异性、疗效持续性和耐药性等诸多因素的持续挑战。已获批及在研的新型 GD2 靶向疗法是否实现了此目标，实际安全性特征如何，现阶段的认知尚不充分，值得关注和深入研究。目前尚缺乏有关 GD2 靶向疗法治疗儿童 NB 安全性的系统评价。因此，本研究对 GD2 靶向疗法安全性进行系统评价和 Meta 分析，以期儿童 NB 治疗临床用药和研发提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

I~IV 期临床试验、队列研究、病例-对照研究。

#### 1.1.2 研究对象

病理或临床诊断为 NB 的患者，性别和种族不限。

#### 1.1.3 干预措施

使用 GD2 靶向疗法，剂量和疗程不限。

### 1.1.4 结局指标

①严重的药品不良事件 (serious adverse drug event, SADE) 总体发生率, 及常见 SADE [丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高、贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、发热、低钾血症、低血压、毛细血管渗漏综合征 (capillary leak syndrome, CLS)、发热性中性粒细胞减少症 (febrile neutropenia, FN)、淋巴细胞减少、疼痛] 发生率。3~5 级常见药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 发生率包括: ② 3~5 级 ALT 升高、贫血、血小板减少、中性粒细胞减少发生率; ③ 3~5 级发热发生率; ④ 3~5 级低钾血症发生率; ⑤ 3~5 级低血压发生率; ⑥ 3~5 级 CLS 发生率; ⑦ 3~5 级 FN 发生率; ⑧ 3~5 级淋巴细胞减少发生率; ⑨ 3~5 级疼痛发生率。根据《药物临床试验质量管理规范》<sup>[9]</sup> 中的定义确定 SADE、ADR; 并根据美国卫生和公共服务部发布的常见不良事件评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 对 ADR 进行分级<sup>[10-11]</sup>。

### 1.1.5 排除标准

①重复发表的研究; ②研究对象仅为成人 (≥ 18 岁); ③无法获取全文; ④非中英文文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、SinoMed 数据库及 ClinicalTrials.gov 临床试验注册平台, 搜集有关 GD2 靶向疗法治疗儿童 NB 的临床研究, 检索时限均从建库至 2024 年 11 月 30 日。同时根据纳入文献的参考文献补充检索。英文检索词包括: neuroblastoma、GD2、disialoganglioside、

dinutuximab、dinutuximab beta、naxitamab、ch14.18、unituxin、hu14.18、danyelza、hu3F8、naxitamab-gqgk、chimeric antigen receptor T cell、CAR-T、CART 等。中文检索词包括: 神经母细胞瘤、临床试验等。根据数据库的要求将检索词相互组合完成检索。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略如下框 1。

## 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究员独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧, 与第 3 名研究员协商解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文, 以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括: ①纳入研究的基本信息; ②研究对象的基线特征和干预措施; ③偏倚风险评价的关键要素; ④所关注的结局指标和结果测量数据。

## 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 采用 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险评价工具 1.0 (version 1 of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomised trial, ROB 1.0)<sup>[12]</sup> 进行偏倚风险评价, 评价内容包括随机序列的产生、分配隐藏、对受试者和干预者施盲、对结果评价者施盲、数据结果不完整、选择性报告研究结果、其他偏倚来源; 评价结果按产生偏倚的可能性分为“低风险”“高风险”或“不清楚”。非随机对照干预性临床试验采用 MINORS (methodological index for non-randomized studies) 评价条目<sup>[13]</sup> 进行偏倚风险评价, 该标准包含 8 个条目, 每个条目均采用 0~2 分进行判定。未

```
#1 GD2[Title/Abstract] OR disialoganglioside[Title/Abstract] OR dinutuximab[Title/Abstract] OR dinutuximab beta
[Title/Abstract] OR naxitamab[Title/Abstract] OR ch14.18[Title/Abstract] OR unituxin[Title/Abstract] OR hu14.18
[Title/Abstract] OR danyelza[Title/Abstract] OR hu3F8[Title/Abstract] OR naxitamab-gqgk[Title/Abstract] OR
chimeric antigen receptor T cell[Title/Abstract] OR CAR-T[Title/Abstract] OR CART[Title/Abstract]
#2 neuroblastoma[Title/Abstract]
#3 English[Language]
#4 clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR phase I[Title/Abstract] OR phase 1
[Title/Abstract] OR phase II[Title/Abstract] OR phase 2[Title/Abstract] OR phase III[Title/Abstract] OR phase 3
[Title/Abstract] OR phase IV[Title/Abstract] OR phase 4[Title/Abstract]
#5 meta[Title] OR meta-analysis[Title] OR protocol[Title] OR cost-effectiveness[Title/Abstract]
#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4
#7 #6 NOT #5
#8 #6 NOT #5 filter till November 30, 2024
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy of PubMed

报道 0 分, 报道了但信息不充分 1 分, 报道并提供充分的信息 2 分。采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS) [14-15] 对病例-对照研究和队列研究进行评价, 评价内容包括 3 个维度 8 项条目, 分别从“研究对象选择” (4 个条目共 4 分)、“组间可比性” (1 个条目共 2 分) 和“结果或暴露因素测量” (3 个条目共 3 分) 进行评价。由 2 名研究者评价纳入研究的偏倚风险, 意见不同时与第 3 名研究员协商解决。

### 1.5 统计学分析

采用 R 软件 4.3.1 进行统计分析。本研究结局指标采用无对照二分类数据的 Meta 分析, 终点指标为反映事件发生率的效应量及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用  $Q$  检验进行分析, 同时结合  $I^2$  定量判断异质性大小。若各研究间无统计学异质性 ( $I^2 \leq 50\%$  且  $P \geq 0.1$ ), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究间存在统计学异质性 ( $I^2 > 50\%$  或  $P < 0.1$ ), 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的检验水准为  $\alpha=0.05$ 。若研究结果间统计学异质性较大, 则通过逐一排除单个研究的方法进行敏感性分析。根据干预措施和肿瘤类型进行亚组分析, 探索不同肿瘤和不同干预措施对安全性的影响。当纳入研究  $\geq 10$  篇时, 采用 Peters 检验检测发表偏倚,  $P < 0.05$  表示存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 601 篇, 经过逐层筛选, 最终纳入 21 项研究 [16-36]。文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入的 21 项研究 [16-36] 中, 5 项为 I 期临床试验 [26, 28, 31, 35-36], 11 项为 II 期临床试验 [18-19, 21, 23-24, 27, 29-30, 32-34], 3 项为 III 期临床试验 [16-17, 20], 1 项 IV 期临床试验 [22], 1 项未分期研究 [25], 共 2 438 例患儿。纳入研究的基本特征见表 1。

4 项 RCT [17-20] 采用 RoB 1.0 进行偏倚风险评价, 4 项试验均为非盲研究, 故分配方案隐藏、研究者和参与者盲法、结果评估者盲法为“高风险”, 其他偏倚为“低风险”, 见图 2。16 项非

随机对照干预性临床试验 [16, 21, 23-36] 采用 MINORS 评价条目进行偏倚风险评价, 评分均  $\geq 10$  分, 见表 2。1 项队列研究 [22] 采用 NOS 量表进行偏倚风险评价, 除 1 个条目的评分为 0 分、2 个条目不适用外, 其他条目的评分均为 1 分, 见表 3。

## 2.3 Meta分析结果

### 2.3.1 SADE总体发生率

共纳入 15 项研究 [16, 18-23, 26-27, 29-30, 32, 34-36], 包括 2 102 例使用 GD2 靶向疗法的受试者。各研究间存在统计学异质性 ( $P < 0.01$ ,  $I^2=99.0\%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, NB 患儿接受 GD2 靶向疗法后 SADE 总体发生率为 51.67% [95%CI (35.43%, 67.92%) ]。按干预措施、肿瘤类型进行亚组分析, 结果见表 4。

### 2.3.2 非血液学毒性

15 项研究 [16, 18-23, 26-27, 29-30, 32, 34-36] 报道了非血液学 SADE 发生率, 包括 2 102 例患儿。异质性检验结果显示, 各研究结果间存在统计学异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, NB 患儿接受 GD2 靶向疗法后 SADE 发生率 (95%CI): 发热 7.80% (0.80%、18.85%)、疼痛 1.21% (0.00%、6.00%)、低钾血症 2.98% (0.00%、8.75%)、ALT 升高 5.10% (2.02%、10.55%)、

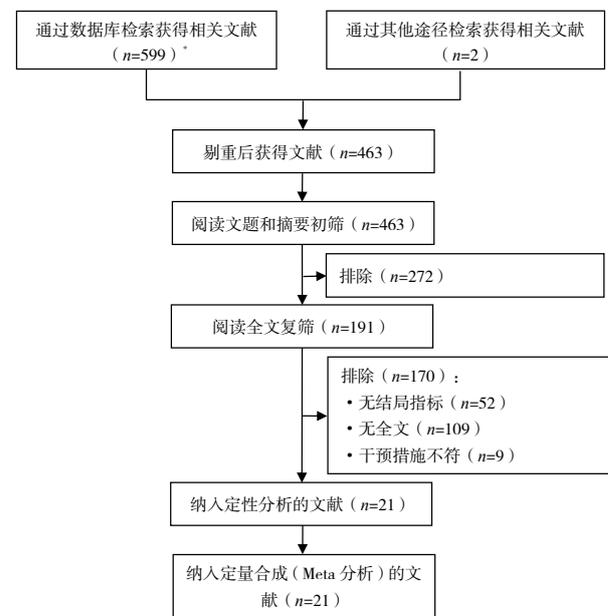


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: \*所检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed ( $n=143$ )、Embase ( $n=276$ )、Cochrane Library ( $n=30$ )、ClinicalTrials.gov ( $n=20$ )、CNKI ( $n=38$ )、WanFang Data ( $n=36$ )、SinoMed ( $n=56$ )。

表1 纳入研究的基本特征  
Table 1. Basic characteristics of the included studies

纳入研究	干预措施及剂量	其他研究用药	肿瘤类型	研究类型及分期	入组年龄 (岁)	例数	女性 (构成比, %)	男性 (构成比, %)	结局指标
Ozkaynak 2018 <sup>[6]</sup>	达妥昔单抗25 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	异维A酸、GM-CSF或IL-2	骨髓宁法后 高危NB	单臂, 开放标签, III期	4.1 (1.1~27.5) <sup>a</sup>	104	-	-	①③⑤⑥⑨
DIV-NB-301 <sup>[17]</sup>	达妥昔单抗25 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	异维A酸、GM-CSF或IL-2	骨髓宁法后 高危NB	随机, 开放标签, III期	-	134	-	-	②③④⑤⑥ ⑧⑨
Marachelian 2016 <sup>[18]</sup>	达妥昔单抗14.18-NCI; 25 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup> ; ch14.18- UTC: 17.5 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	异维A酸、GM-CSF、IL-2	高危NB	随机, 开放标签, 双序列 交叉, II期	4 (1~9) <sup>b</sup>	54	-	-	①②③④⑤ ⑧⑨
Mody 2017 <sup>[9]</sup>	达妥昔单抗25 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	伊立替康、替莫唑胺	复发难治性 NB	随机, 开放标签, 平行分 配, II期	5.7 (2.1~16.2) <sup>a</sup>	51	-	-	①②③④⑤ ⑥⑦⑧⑨
Yu 2021 <sup>[20]</sup>	达妥昔单抗NCI 25 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup> UTC 17.5 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	异维A酸、GM-CSF、IL-2	高危NB	随机, 开放标签, 平行分 配, III期	3.64 ± 2.77 <sup>c</sup>	1 328	-	-	①
NCI03786783 2024 <sup>[21]</sup>	达妥昔单抗	异维A酸、GM-CSF、环磷 酰胺、拓扑替康、顺铂、 依托泊苷、长春新碱、多 柔比星	新诊断的 高危NB	单臂, 开放标签, II期	3.4 (0.3~17.4) <sup>a</sup>	42	20 (47.6)	22 (52.4)	①
NCI02693171 2019 <sup>[22]</sup>	达妥昔单抗	细胞因子	高危NB	非随机, 开放标签, 前瞻 性队列研究, 上市后IV期	2.3 ± 1.37 <sup>c</sup>	12	4 (33.3)	8 (66.7)	①
NCI04385277 2024 <sup>[23]</sup>	达妥昔单抗	GM-CSF、伊立替康、替 莫唑胺	高危NB	单臂, 开放标签, II期	4.74 ± 2.66 <sup>c</sup>	40 <sup>f</sup>	21 (51.2)	20 (48.8)	①
Lode 2023 <sup>[24]</sup>	达妥昔单抗β 10 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	无	复发难治性 NB	单臂, 开放标签, II期	6.4 ± 3.5 <sup>c</sup>	40	12 (30.0)	28 (70.0)	②③④⑤⑥ ⑦⑧⑨
Yuan 2022 <sup>[25]</sup>	达妥昔单抗β 10 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	无	高危/复发/ 难治性NB	单臂, 开放标签, 未分期	4.8 <sup>d</sup>	37	11 (30.0)	26 (70.0)	③
NCI05373901 2024 <sup>[26]</sup>	达妥昔单抗β 10 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	异维A酸	高危NB	单臂, 开放标签, I期	5.0 ± 1.41 <sup>e</sup>	8	2 (25.0)	6 (75.0)	①
Shusterman 2010 <sup>[27]</sup>	Hu14.18-IL2 12 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	吡喹酮	复发难治性 NB	非随机, 开放标签, 平行 分配, II期	5.9 (4.74~10.89) <sup>e</sup> ; 6.28 (5.32~9.09) <sup>f</sup>	39	17 (43.6)	22 (56.4)	①
Osenga 2006 <sup>[28]</sup>	Hu14.18-IL2 7个剂量水平 (2、4、6、8、10、12和 14.4 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup> )	无	复发难治性 NB和黑色素瘤	单臂, 开放标签, I期	6.63 (2.5~17.7) <sup>a</sup>	28	15 (53.5)	13 (46.4)	②③⑤⑧⑨
Shusterman 2019 <sup>[29]</sup>	Hu14.18-IL2 12 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	异维A酸、GM-CSF、免疫 细胞因子、吡喹酮	复发难治性 NB	非随机, 开放标签, 平行 分配, II期	8.3 (2.5~26.9) <sup>a</sup>	52	18 (34.6)	34 (65.4)	①②③④⑤ ⑥⑦⑧⑨
Talleur 2017 <sup>[30]</sup>	Hu14.18K322A 25或 40 mg · m <sup>-2</sup> · d <sup>-1</sup>	异维A酸、GM-CSF、 IL-2、自体造血细胞移植	新诊断的 高危NB	单臂, 开放标签, II期	(49.03 ± 39.24) 个月 <sup>e</sup>	64	27 (42.2)	37 (57.8)	①

续表1

纳入研究	干预措施及剂量	其他研究用药	肿瘤类型	研究类型及分期	入组年龄(岁)	例数	女性(构成比, %)	男性(构成比, %)	结局指标
Kushner 2018 <sup>[31]</sup>	Hu3F8 0.9~9.6 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	GM-CSF	复发/难治性 NB	单臂, 开放标签, I/II期	儿童、成人	72	-	-	③⑨
Irene 2012 <sup>[32]</sup>	Hu3F8	异维A酸、GM-CSF	高危NB	非随机, 开放标签, 平行分配, II期	4 (0~29) <sup>a</sup>	291	112 (38.5)	179 (61.5)	①
NCT03363373 2024 <sup>[33]</sup>	Hu3F8	GM-CSF	高危NB	单臂, 开放标签, II期	5 (3~10) <sup>a</sup>	25	-	-	③⑨
NCT04560166 2024 <sup>[34]</sup>	Hu3F8 2.25 mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	GM-CSF、伊立替康、替莫唑胺	高危NB	单臂, 开放标签, II期	4.5 (4~5) <sup>b</sup>	2	0	2 (100)	①
Straathof 2020 <sup>[35]</sup>	GD2 CART 1 × 10 <sup>7</sup> · m <sup>-2</sup> , 1 × 10 <sup>8</sup> · m <sup>-2</sup> , (5~10) × 10 <sup>8</sup> · m <sup>-2</sup>	单药组以及联合化疗药组 (环磷酰胺、氟达拉滨)	复发/难治性 NB	非随机, 开放标签, 序贯分配, I期	≤18	12	-	-	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
NCT01460901 2019 <sup>[36]</sup>	GD2 CART 2 × 10 <sup>6</sup> · m <sup>-2</sup>	无	复发/难治性 NB	单臂, 开放标签, I期	7.7 ± 1.9 <sup>c</sup>	3	-	-	①

注: GM-CSF. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor); IL-2. 白细胞介素-2 (interleukin-2); ch14.18-UJT.C. 联合治疗公司生产的达妥昔单抗 (Ch14.18 production from the National Cancer Institute); ch14.18-UJT.C. 联合治疗公司生产的达妥昔单抗 (Ch14.18 production from United Therapeutics Corporation); <sup>a</sup>中位数 (范围); <sup>b</sup>中位数 (范围); <sup>c</sup>中位数; <sup>d</sup>中位数; <sup>e</sup>使用标准方法评估疾病的患者年龄中位数 (四分位数间距); <sup>f</sup>使用MIBG或BM组评估伴疾病的患者年龄中位数 (四分位数间距); <sup>g</sup>共入组41例, 其中40例纳入安全性数据集; 结局指标: ①总体及常见 SADE 发生率; ②3~5级ALT升高、贫血、血小板减少、中性粒细胞减少发生率; ③3~5级发热发生率; ④3~5级低钾血症发生率; ⑤3~5级低血压发生率; ⑥3~5级CLL发生率; ⑦3~5级FN发生率; ⑧3~5级淋巴细胞减少发生率; ⑨3~5级疼痛发生率; “-”表示未报道。

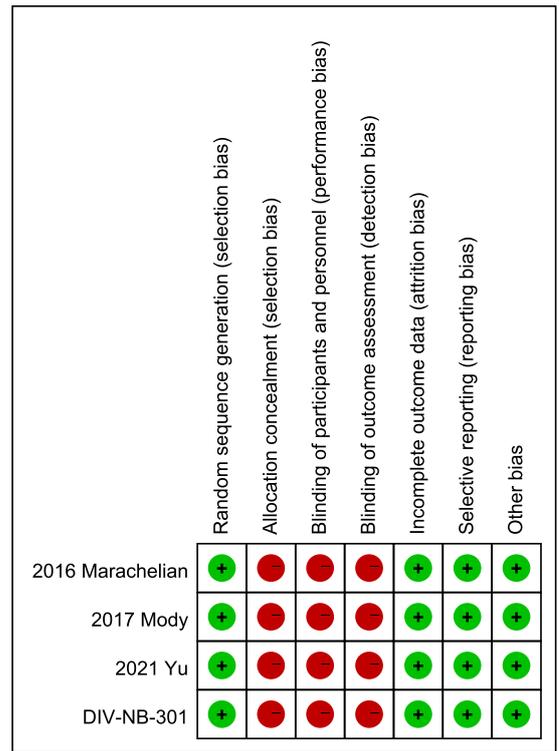


图2 纳入RCT的个体偏倚风险评价  
Figure 2. Evaluation of the risk of individual bias in the included RCTs

低血压1.95% (0.00%、6.60%)、CLS0.12% (0.00%、2.11%)。亚组分析结果显示, 在各干预措施亚组中, Hu3F8组发热SADE发生率最高, Hu14.18-IL2组ALT升高、CLS等SADE发生率最高。见表5。

11项研究<sup>[16-19, 24-25, 28-29, 31, 33, 35]</sup>报道了3~5级非血液学ADR发生率, 包括574例患儿, 纳入的研究未使用Hu14.18K322A。异质性检验结果显示, 各研究结果间存在统计学异质性, 采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, NB患儿接受GD2靶向疗法后3~5级ADR发生率(95%CI): 发热18.81% (8.00%、29.61%)、疼痛30.32% (16.21%、44.44%)、低钾血症18.96% (6.44%、31.49%)、ALT升高10.41% (2.96%、17.86%)、低血压8.48% (3.78%、13.18%)、CLS 1.69% (0.00%、8.25%)。亚组分析结果显示, 在各干预措施亚组中, 达妥昔单抗组和Hu14.18-IL2组3~5级常见ADR发生率较高, 达妥昔单抗β组和GD2 CART组3~5级常见ADR发生率较低。见表6。

2.3.3 血液学毒性

15项研究<sup>[16, 18-23, 26-27, 29-30, 32, 34-36]</sup>报道了血液

表2 非随机对照干预性临床试验的质量评价结果

Table 2. The quality evaluation results of non-randomized interventional clinical trials

纳入研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	总分
Ozkaynak 2018 <sup>[16]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
NCT03786783 2024 <sup>[21]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
NCT04385277 2024 <sup>[23]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
Lode 2023 <sup>[24]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
Yuan 2022 <sup>[25]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	0	10
NCT05373901 2024 <sup>[26]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
Shusterman 2010 <sup>[27]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
Osenga 2006 <sup>[28]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
Shusterman 2019 <sup>[29]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
Talleur 2017 <sup>[30]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
Kushner 2018 <sup>[31]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
Irene 2012 <sup>[32]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
NCT03363373 2024 <sup>[33]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
NCT04560166 2024 <sup>[34]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
Straathof 2020 <sup>[35]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11
NCT01460901 2019 <sup>[36]</sup>	2	2	2	2	0	2	0	1	11

注：①明确的给出了研究目的；②纳入患者的连贯性；③预期数据的收集；④终点指标能恰当的反映研究目的；⑤终点指标评价的客观性；⑥随访时间是否充足；⑦失访率低于5%；⑧是否估算了样本量；条目9-12为用于评价有对照组研究的附加标准，因本Meta分析不使用对照组数据，所以不适用。

表3 队列研究的质量评价结果

Table 3. The quality evaluation results of cohort study

纳入研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	总分
NCT02693171 2019 <sup>[22]</sup>	1	-	1	1	-	1	1	0	5

注：①暴露组的代表性；②非暴露组的选择方法；③暴露因素的确定方法；④确定研究起始时尚无要观察的结局指标；⑤设计和统计分析时考虑暴露组和未暴露组的可比性；⑥研究对于结果的评价是否充分；⑦结果发生后随访是否足够长；⑧暴露组和非暴露组的随访是否充分；“-”表示不适用（单一队列）。

表4 SADE总体发生率的 Meta 分析结果

Table 4. Meta-analysis results of overall incidence of SADEs

项目	纳入研究数	观察例数	异质性检验结果		效应模型	SADE总体发生率 (%, 95%CI)
			P	I <sup>2</sup> (%)		
干预措施						
GD2 CART	2 <sup>[35-36]</sup>	15	<0.01	86.0	随机	70.23 (13.07, 100.00)
达妥昔单抗	7 <sup>[16, 18-23]</sup>	1 631	<0.01	99.5	随机	41.36 (16.19, 66.54)
达妥昔单抗β	1 <sup>[26]</sup>	8	-	-	随机	12.50 (0.00, 35.42)
Hu14.18-IL2	2 <sup>[27, 29]</sup>	91	<0.01	95.0	随机	67.88 (29.56, 100.00)
Hu14.18K322A	1 <sup>[30]</sup>	64	-	-	随机	62.50 (50.64, 74.36)
Hu3F8	2 <sup>[32, 34]</sup>	293	0.03	79.0	随机	71.50 (25.98, 100.00)
肿瘤类型						
高危NB	10 <sup>[16, 18, 20-23, 26, 30, 32, 34]</sup>	1 945	<0.01	99.3	随机	46.99 (25.88, 68.09)
复发/难治性NB	5 <sup>[19, 27, 29, 35-36]</sup>	157	<0.01	91.9	随机	61.43 (36.74, 86.13)
GD2靶向疗法总体	15 <sup>[16, 18-23, 26-27, 29-30, 32, 34-36]</sup>	2 102	<0.01	99.0	随机	51.67 (35.43, 67.92)

学 SADE 发生率，包括 2 102 例患儿。异质性检验结果显示，各研究结果间存在统计学异质性，采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，NB 患儿接受 GD2 靶向疗法后 SADE 发生率

(95%CI)：贫血 2.74% (0.00%、10.29%)、血小板减少 2.69% (0.00%、10.77%)、淋巴细胞计数减少 2.68% (0.00%、12.41%)、中性粒细胞减少 3.61% (0.00%、11.71%)、FN 0.07% (0.00%、

表5 非血液学SADE发生率的Meta分析结果[发生率(%, 95%CI) / I<sup>2</sup>]

SADE	干预措施										总体
	达妥昔单抗	达妥昔单抗	Hu14.18-II.2	Hu14.18K322A	Hu3F8	GD2 CART	高危NB	复发/难治性NB	高危NB	复发/难治性NB	
发热	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	9.26 (0.13, 26.96) 96.8% <sup>d</sup>	1.42 (0.00, 7.25) 42.2% <sup>b</sup>	4.69 (0.60, 11.54) NA <sup>a</sup>	31.34 (3.56, 67.03) 34.8% <sup>b</sup>	22.33 (0.00, 70.86) 54.1% <sup>b</sup>	9.80 (0.50, 25.39) 97.1% <sup>c</sup>	3.57 (0.00, 18.72) 74.2% <sup>c</sup>	9.80 (0.50, 25.39) 97.1% <sup>c</sup>	3.57 (0.00, 18.72) 74.2% <sup>c</sup>	7.80 (0.80, 18.85) 96.0% <sup>f</sup>
疼痛	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	3.37 (0.00, 13.92) 95.2% <sup>d</sup>	2.03 (0.00, 10.91) 65.7% <sup>b</sup>	1.56 (0.00, 6.59) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 0.00) 0.0% <sup>b</sup>	3.87 (0.00, 25.17) 0.0% <sup>b</sup>	1.26 (0.00, 8.50) 93.2% <sup>c</sup>	0.63 (0.00, 4.36) 6.2% <sup>c</sup>	1.26 (0.00, 8.50) 93.2% <sup>c</sup>	0.63 (0.00, 4.36) 6.2% <sup>c</sup>	1.21 (0.00, 6.00) 89.7% <sup>f</sup>
低钾血症	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	6.48 (0.12, 18.68) 95.3% <sup>d</sup>	6.37 (1.38, 13.96) 27.5% <sup>b</sup>	1.56 (0.00, 6.59) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 0.02) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.11) 0.0% <sup>b</sup>	4.14 (0.00, 2.89) 93.0% <sup>c</sup>	0.79 (0.00, 6.37) 42.5% <sup>c</sup>	4.14 (0.00, 2.89) 93.0% <sup>c</sup>	0.79 (0.00, 6.37) 42.5% <sup>c</sup>	2.98 (0.00, 8.75) 89.8% <sup>f</sup>
ALT升高	5.88 (0.40, 86.57) NA <sup>a</sup>	3.72 (1.34, 10.38) 92.9% <sup>d</sup>	11.84 (3.45, 40.59) 74.3% <sup>b</sup>	0.78 (0.05, 12.26) NA <sup>a</sup>	7.02 (0.16, 100.00) 94.5% <sup>b</sup>	7.84 (1.21, 50.60) 0.0% <sup>b</sup>	4.03 (1.50, 10.84) 91.3% <sup>c</sup>	8.23 (3.15%, 21.53) 53.3% <sup>c</sup>	4.03 (1.50, 10.84) 91.3% <sup>c</sup>	8.23 (3.15%, 21.53) 53.3% <sup>c</sup>	5.10 (2.02, 10.55) 88.1% <sup>f</sup>
低血压	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	4.38 (0.00, 14.37) 94.0% <sup>d</sup>	3.26 (0.27, 8.36) 0.0% <sup>b</sup>	4.69 (0.60, 11.54) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 0.12) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.11) 0.0% <sup>b</sup>	2.60 (0.00, 9.96) 93.9% <sup>c</sup>	0.55 (0.00, 3.58) 0.0% <sup>c</sup>	2.60 (0.00, 9.96) 93.9% <sup>c</sup>	0.55 (0.00, 3.58) 0.0% <sup>c</sup>	1.95 (0.00, 6.60) 91.8% <sup>f</sup>
CLS	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	2.13 (0.01, 6.35) 86.4% <sup>d</sup>	3.25 (0.00, 18.23) 82.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 2.67) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 0.00) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.11) 0.0% <sup>b</sup>	0.14 (0.00, 2.88) 92.9% <sup>c</sup>	0.07 (0.00, 4.86) 54.3% <sup>c</sup>	0.14 (0.00, 2.88) 92.9% <sup>c</sup>	0.07 (0.00, 4.86) 54.3% <sup>c</sup>	0.12 (0.00, 2.11) 90.1% <sup>f</sup>

注：<sup>a</sup>纳入1项研究；<sup>b</sup>纳入2项研究；<sup>c</sup>纳入5项研究；<sup>d</sup>纳入7项研究；<sup>e</sup>纳入10项研究；<sup>f</sup>纳入15项研究；NA. 未提供 (not applicable)。

表6 3~5级非血液学ADR发生率的Meta分析结果[发生率(%, 95%CI) / I<sup>2</sup>]

3~5级ADR	干预措施										总体
	达妥昔单抗	达妥昔单抗	Hu14.18-II.2	Hu3F8	GD2 CART	高危NB	复发/难治性NB	高危NB	复发/难治性NB	高危NB	
发热	11.02 (0.00, 29.65) 85.8% <sup>b</sup>	30.15 (14.94, 45.36) 86.3% <sup>d</sup>	34.73 (14.35, 55.10) 71.2% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 1.78) <sup>f</sup> 0.0%	0.00 (0.00, 0.12) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	25.44 (9.18, 41.70) 95.6% <sup>c</sup>	12.99 (0.00, 26.74) 88.2% <sup>f</sup>	25.44 (9.18, 41.70) 95.6% <sup>c</sup>	12.99 (0.00, 26.74) 88.2% <sup>f</sup>	18.81 (8.00, 29.61) 94.8% <sup>b</sup>
疼痛	17.50 (5.72, 29.28) NA <sup>a</sup>	36.21 (18.93, 53.48) 92.2% <sup>d</sup>	35.35 (24.82, 45.87) 0.0% <sup>b</sup>	36.83 (0.00, 100.00) <sup>f</sup> 98.2%	0.00 (0.00, 0.00) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	43.59 (20.01, 67.18) 94.4% <sup>d</sup>	20.59 (6.04, 35.14) 89.1% <sup>f</sup>	43.59 (20.01, 67.18) 94.4% <sup>d</sup>	20.59 (6.04, 35.14) 89.1% <sup>f</sup>	30.32 (16.21, 44.44) 95.6% <sup>b</sup>
低钾血症	5.00 (0.00, 11.75) NA <sup>a</sup>	33.06 (24.46, 41.67) 18.9% <sup>c</sup>	15.69 (5.71, 25.67) NA <sup>a</sup>	-	0.00 (0.00, 0.00) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	32.41 (21.36, 43.46) 59.1% <sup>b</sup>	11.22 (0.00, 23.25) 72.3% <sup>d</sup>	32.41 (21.36, 43.46) 59.1% <sup>b</sup>	11.22 (0.00, 23.25) 72.3% <sup>d</sup>	18.96 (6.44, 31.49) 90.1% <sup>f</sup>
ALT升高	0.00 (0.00, 3.36) NA <sup>a</sup>	13.06 (3.00, 23.12) 77.4% <sup>c</sup>	19.36 (10.35, 28.38) 7.5% <sup>b</sup>	-	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	15.92 (3.06, 28.79) 83.5% <sup>b</sup>	7.89 (0.00, 16.74) 78.3% <sup>c</sup>	15.92 (3.06, 28.79) 83.5% <sup>b</sup>	7.89 (0.00, 16.74) 78.3% <sup>c</sup>	10.41 (2.96, 17.86) 86.7% <sup>e</sup>
低血压	0.00 (0.00, 3.36) NA <sup>a</sup>	11.68 (7.82, 15.54) 0.0% <sup>d</sup>	12.57 (5.26, 19.87) 0.0% <sup>b</sup>	-	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	11.67 (7.45, 15.89) 20.1% <sup>c</sup>	6.11 (0.00, 12.68) 64.1% <sup>c</sup>	11.67 (7.45, 15.89) 20.1% <sup>c</sup>	6.11 (0.00, 12.68) 64.1% <sup>c</sup>	8.48 (3.78, 13.18) 75.9% <sup>b</sup>
CLS	0.00 (0.00, 4.25) NA <sup>a</sup>	0.23 (0.00, 2.82) 0.0% <sup>b</sup>	15.69 (6.81, 27.12) NA <sup>a</sup>	-	0.00 (0.00, 13.86) NA <sup>a</sup>	0.96 (0.00, 4.08) NA <sup>a</sup>	0.96 (0.00, 4.08) NA <sup>a</sup>	2.15 (0.00, 11.82) 75.2% <sup>d</sup>	0.96 (0.00, 4.08) NA <sup>a</sup>	2.15 (0.00, 11.82) 75.2% <sup>d</sup>	1.69 (0.00, 8.25) 73.5% <sup>e</sup>

注：<sup>a</sup>纳入1项研究；<sup>b</sup>纳入2项研究；<sup>c</sup>纳入3项研究；<sup>d</sup>纳入4项研究；<sup>e</sup>纳入5项研究；<sup>f</sup>纳入7项研究；<sup>g</sup>纳入6项研究；<sup>h</sup>纳入8项研究；<sup>i</sup>纳入10项研究；<sup>j</sup>纳入11项研究；NA. 未提供 (not applicable)。

1.33%)。亚组分析结果显示,在各干预措施亚组中, Hu14.18-IL2 组和 Hu14.18K322A 组血液学 SADE 发生率较高。见表 7。

8 项研究<sup>[17-19, 24-25, 28-29, 35]</sup>报道了 3~5 级血液学 ADR 发生率,包括 373 例患儿,纳入的研究未使用 Hu3F8、Hu14.18K322A。异质性检验结果显示,各研究结果间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, NB 患儿接受 GD2 靶向疗法后 3~5 级 ADR 发生率(95%CI):贫血 16.62% (5.97%、27.26%)、血小板减少 16.46% (5.55%、27.37%)、淋巴细胞减少 10.42% (0.97%、26.09%)、中性粒细胞减少 13.37% (3.12%、23.62%)、FN 0.17% (0.00%、2.80%)。亚组分析结果显示,在各干预措施亚组中,达妥昔单抗组和 Hu14.18-IL2 组 3~5 级血液学 ADR 发生率较高,达妥昔单抗 β 组和 GD2 CART 组 3~5 级血液学 ADR 发生率较低。见表 8。

### 2.4 敏感性分析

采用逐一排除单个研究的方法进行敏感性分析,剔除 Ozkaynak 2018 研究<sup>[16]</sup>后疼痛 SADE 总发生率从 1.21% 降为 0.05% ( $I^2$  从 89.7% 降为 2.6%)、剔除 Shusterman 2019 研究<sup>[29]</sup>后 3~5 级 CLS 发生率从 1.69% 降为 0.02% ( $I^2$  从 73.5% 降为 0.0%) 外,其他结局指标的 Meta 分析结果未发生明显变化。

### 2.5 发表偏倚检验

总体 SADE 发生率,发热、疼痛、低钾血症、ALT 升高、低血压、CLS、贫血、血小板减少、淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、FN 等常见 SADE 发生率,发热、疼痛等常见 3~5 级 ADR 发生率,包含以上指标的纳入研究 ≥ 10 篇,采用 Peters 检验检测发表偏倚。结果显示,各结局指标无明显发表偏倚,见表 9。

## 3 讨论

缺乏儿童适宜药品是全球普遍情况。2014 年,原国家卫生计生委、国家发展改革委、工业和信息化部、人力资源社会保障部、国家食品药品监管总局、国家中医药管理局六部门联合发布《关于保障儿童用药的若干意见》<sup>[40]</sup>,强调需保障儿童基本用药需求,促进儿童用药安全科学合理使用,要求加快申报审评、促进研发创制、鼓励开展儿童用药临床试验,要求完善体系建设、

表 7 血液学 SADE 发生率的 Meta 分析结果 [发生率 (%), 95%CI] /  $I^2$

SADE	干预措施						肿瘤类型		总体
	达妥昔单抗β	达妥昔单抗	Hu14.18-IL2	Hu14.18K322A	Hu3F8组	GD2 CART组	高危NB	复发/难治性NB	
贫血	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	5.81 (0.00, 21.33) 97.2% <sup>d</sup>	9.99 (0.00, 38.39) 90.5% <sup>b</sup>	4.69 (0.00, 11.54) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 0.00) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.11) 0.0% <sup>b</sup>	2.46 (0.00, 13.27) 96.4% <sup>e</sup>	3.54 (0.00, 13.84) 68.3% <sup>c</sup>	2.74 (0.00, 10.29) 94.8% <sup>f</sup>
血小板减少	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	3.16 (0.00, 16.22) 97.0% <sup>d</sup>	16.70 (0.00, 66.59) 96.1% <sup>b</sup>	14.06 (6.47, 23.79) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 0.00) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.11) 0.0% <sup>b</sup>	2.26 (0.00, 12.39) 95.9% <sup>e</sup>	3.73 (0.00, 22.39) 90.1% <sup>c</sup>	2.69 (0.00, 10.77) 94.7% <sup>f</sup>
淋巴细胞减少	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	4.14 (0.00, 22.71) 98.3% <sup>d</sup>	12.21 (0.00, 67.49) 96.9% <sup>b</sup>	14.06 (6.47, 23.79) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 0.00) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.11) 0.0% <sup>b</sup>	2.83 (0.00, 16.50) 97.6% <sup>e</sup>	2.37 (0.00, 20.04) 90.5% <sup>c</sup>	2.68 (0.00, 12.41) 96.7% <sup>f</sup>
中性粒细胞减少	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	4.45 (0.00, 17.62) 96.7% <sup>d</sup>	10.46 (0.00, 59.90) 96.3% <sup>b</sup>	12.50 (5.05, 21.88) NA <sup>a</sup>	6.98 (0.00, 75.61) 76.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.11) 0.0% <sup>b</sup>	3.33 (0.00, 14.09) 95.3% <sup>e</sup>	4.48 (0.00, 20.60) 86.0% <sup>c</sup>	3.61 (0.00, 11.71) 93.9% <sup>f</sup>
FN	0.00 (0.00, 20.44) NA <sup>a</sup>	0.41 (0.00, 2.32) 64.3% <sup>d</sup>	0.64 (0.00, 4.91) 27.0% <sup>b</sup>	7.81 (2.27, 15.88) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 0.29) 0.0% <sup>b</sup>	3.87 (0.00, 25.17) 0.0% <sup>b</sup>	0.20 (0.00, 2.19) 78.8% <sup>e</sup>	0.00 (0.00, 1.22) 13.5% <sup>c</sup>	0.07 (0.00, 1.33) 70.5% <sup>f</sup>

注: <sup>a</sup>纳入1项研究; <sup>b</sup>纳入2项研究; <sup>c</sup>纳入5项研究; <sup>d</sup>纳入7项研究; <sup>e</sup>纳入10项研究; <sup>f</sup>纳入15项研究; NA: 未提供 (not applicable)。

表8 3~5级血液学ADR发生率的Meta分析结果[发生率(%, 95%CI) / I<sup>2</sup>]

Table 8. Meta-analysis results of the incidence of grade 3 to 5 hematological ADRs [incidence (% , 95%CI) / I<sup>2</sup>]

3~5级ADR	干预措施					肿瘤类型		总体
	达妥昔单抗β	达妥昔单抗	Hu14.18-IL2	CD2 CART	高危NB	复发/难治性NB		
贫血	0.00 (0.00, 3.36) NA <sup>a</sup>	31.42 (25.09, 37.76) 0.0% <sup>c</sup>	15.87 (7.85, 23.89) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	32.29 (25.62, 38.96) 0.0% <sup>b</sup>	9.56 (0.00, 19.13) 77.7% <sup>c</sup>	16.62 (5.97, 27.26) 92.7% <sup>e</sup>	
血小板减少	0.00 (0.00, 3.36) NA <sup>a</sup>	26.95 (12.32, 41.58) 82.8% <sup>c</sup>	20.13 (11.30, 28.96) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	27.92 (6.22, 49.61) 91.1% <sup>b</sup>	10.89 (0.33, 21.46) 81.8% <sup>c</sup>	16.46 (5.55, 27.37) 93.3% <sup>e</sup>	
淋巴细胞减少	0.00 (0.00, 4.25) NA <sup>a</sup>	15.83 (0.00, 53.00) 96.2% <sup>c</sup>	17.55 (9.69, 26.98) 0.0% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 13.86) NA <sup>a</sup>	27.94 (0.43, 73.07) 97.1% <sup>b</sup>	4.81 (0.00, 16.22) 78.2% <sup>c</sup>	10.42 (0.97, 26.09) 94.0% <sup>e</sup>	
中性粒细胞减少	0.00 (0.00, 3.36) NA <sup>a</sup>	22.20 (6.09, 38.30) 89.7% <sup>c</sup>	14.88 (0.00, 31.42) 72.4% <sup>b</sup>	0.00 (0.00, 10.45) NA <sup>a</sup>	21.77 (0.00, 46.34) 94.8% <sup>b</sup>	8.74 (0.00, 18.34) 75.2% <sup>c</sup>	13.37 (3.12, 23.62) 91.5% <sup>e</sup>	
FN	0.00 (0.00, 4.25) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 9.88) NA <sup>a</sup>	1.96 (0.00, 8.23) NA <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 13.86) NA <sup>a</sup>	-	0.17 (0.00, 2.80) 0.0% <sup>d</sup>	0.17 (0.00, 2.80) 0.0% <sup>d</sup>	

注：<sup>a</sup>纳入1项研究；<sup>b</sup>纳入2项研究；<sup>c</sup>纳入3项研究；<sup>d</sup>纳入4项研究；<sup>e</sup>纳入5项研究；<sup>f</sup>纳入6项研究；<sup>g</sup>纳入7项研究；NA. 未提供 (not applicable)。

表9 Peters检验结果

Table 9. The result of Peters test

结局指标	P	tau <sup>2</sup>
总体 SADE发生率	0.099 4	0.225 7
常见SADE发生率		
发热	0.532 2	1.668 0
疼痛	0.459 5	0.910 2
低钾血症	0.304 7	0.740 0
ALT升高	0.490 9	12.038 9
低血压	0.906 9	0.305 8
CLS	0.311 5	0.018 5
贫血	0.355 5	1.419 5
血小板减少	0.221 1	1.186 7
淋巴细胞减少	0.590 2	3.402 4
中性粒细胞减少	0.670 8	1.335 7
FN	0.212 3	0.0217
常见3~5级ADR发生率		
发热	0.768 2	0.176 4
疼痛	0.877 0	0.278 0

提高临床使用综合评价能力、开展临床使用综合评价。

靶向疗法推进了肿瘤学精准医学的概念。作为儿童 NB 治疗研发热点之一的 GD2 靶向疗法，目前有 3 个 GD2 靶向药物在美国上市，其中达妥昔单抗 β 和 Hu3F8 已在中国上市，另有多个疗法在研。与成人肿瘤治疗研究的高热度形成鲜明对比的是，儿童肿瘤治疗的研究明显缺乏。由于在儿童人群中开展临床研究面临伦理、知情、入组和评价等多方面的挑战，开展大规模儿童临床试验的难度很大<sup>[41]</sup>。Hu3F8 的安全性评价结果主要基于 2 项研究中的 100 余例患者的数据<sup>[37]</sup>。达妥昔单抗 β 的安全性评价结果主要基于 5 项研究的数据。除 APN311-302 研究外，其他各研究的样本量均较小<sup>[38]</sup>。浏览在研的 GD2 靶向疗法的研究文献发现，大部分临床研究纳入的样本量也较少。

通过检索文献发现，目前缺少 GD2 靶向疗法治疗儿童 NB 安全性的系统评价。报道的各疗法间及同一疗法不同研究间 ADR 发生率存在一定差异，难以识别 GD2 靶向疗法的安全性特征。例如，在达妥昔单抗 β 说明书描述的 5 项研究中，SADE 总体发生率 13%~71% 不等<sup>[38]</sup>。因此，本研究旨在通过 Meta 分析方法，系统评价 GD2 靶向疗法治疗儿童 NB 的安全性。通过合并多个小样本数据，形成更大的样本量，从而提高结果的可靠性和统计效能，以期为临床合理用药提供循证医学

证据。通过检索相关文献,本研究纳入了多项研究,包括一些大样本量的研究——Yu 等<sup>[20]</sup>、Irene 等<sup>[32]</sup>的研究,获得了更可靠的 ADR 发生率,为上市后及临床研究中控制 GD2 靶向疗法的安全性风险提供了更为科学、全面的依据。

与成人治疗相比,儿童临床用药以及儿童人群临床试验对安全性风险的可接受程度更低。对同靶点疗法安全性风险的充分认知,可以为临床用药提供重要的参考信息,帮助医患更好地预知风险、及时发现并控制风险,因此至关重要。本研究结果显示, GD2 靶向疗法治疗儿童 NB 的 SADE 总体发生率较高,达 51.67%。亚组分析显示,除达妥昔单抗 β 组外,其他 GD2 靶向疗法组致 SADE 总体发生率均高于 40%。提示多数 NB 患儿接受 GD2 靶向疗法治疗后可能出现 SADE,在临床使用时应予以重视,密切监测和预防 SADE 的发生。虽然 SADE 总体发生率作为整合效应指标,可整体反映治疗手段的安全性概况,但不能提供确切的不良事件信息,因此本研究还对常见的 3~5 级 ADR 进行了 Meta 分析。

本研究结果显示,在 3~5 级 ADR 疼痛、发热方面, NB 患儿接受 GD2 靶向疗法治疗后总体发生率分别为 30.32%、18.81%。结果与已有认知相符,即发热、神经性疼痛为 GD2 靶向疗法的常见 ADR。低血压、低钾血症亦为 GD2 靶向疗法常见 ADR。其中,轻度低钾血症可能无症状,重度低钾血症可出现心律失常、全身肌无力,甚至呼吸困难、吞咽困难、心脏骤停。本研究结果显示, NB 患儿接受 GD2 靶向疗法治疗后 3~5 级 ADR 低钾血症、低血压常见,总体发生率分别为 18.96%、8.48%。亚组分析显示,按干预措施区分亚组可降低异质性,按肿瘤类型区分亚组未降低异质性。考虑干预措施不同为异质性的主要来源。在各干预措施亚组中,达妥昔单抗组和 Hu14.18-IL2 组 3~5 级 ADR 低钾血症、低血压发生率相对较高。其中达妥昔单抗组 3~5 级低钾血症、低血压发生率分别高达 33.06%、11.68%,与其说明书中的描述基本相符(发生率分别为 37%、16%)。

本研究结果显示,在肝毒性方面, NB 患儿接受 GD2 靶向疗法治疗后 3~5 级 ALT 升高较常见,总体发生率为 10.41%。亚组分析显示,按干预措施区分亚组可降低异质性,按肿瘤类型区分

亚组未降低异质性。考虑干预措施不同为异质性的主要来源。在各干预措施亚组中, Hu14.18-IL2 组 3~5 级 ALT 升高发生率最高,其次为达妥昔单抗组。达妥昔单抗说明书中描述了两项研究的发生率,分别为 23%、13%,与本研究结果基本一致。

3~5 级 ADR 的发生不仅显著影响治疗的耐受性,而且对患儿的生命安全也会产生重要影响。例如,CLS 的特征为血管张力丧失、血浆蛋白和液体外渗到血管外间隙,严重时可危及生命甚至导致死亡。在达妥昔单抗 β 研究 APN311-302<sup>[38]</sup>中,1 例患儿因 CLS 所致肺毒性、充血性心力衰竭和肺动脉高压而死亡。本研究结果显示, NB 患儿接受 GD2 靶向疗法治疗后 3~5 级 CLS 的总体发生率较低(1.69%),但 Hu14.18-IL2 组 3~5 级 CLS 发生率高于其他干预措施组,达 15.69%,在临床使用时应予以注意。敏感性分析结果显示,剔除 Hu14.18-IL2 的相关研究(即 Shusterman 2019 研究<sup>[29]</sup>)后,总体发生率降低。考虑 Hu14.18-IL2 组 3~5 级 CLS 发生率高于其他干预措施,为异质性的主要原因。

治疗导致的骨髓抑制亦能危及患儿的生命安全。本研究结果显示, NB 患儿接受 GD2 靶向疗法治疗后 3~5 级血液学 ADR 总体发生率均高于 10%。在各干预措施亚组中,达妥昔单抗组和 Hu14.18-IL2 组 3~5 级血液学 ADR 发生率相对较高。在 FN 方面,SADE 总体发生率较低,为 0.07%。亚组分析结果显示, Hu14.18K322A 组 FN 的 SADE 发生率相对较高,可能为该结局指标异质性的来源。

在临床治疗 NB 患儿时应格外注意 GD2 靶向疗法严重 ADR(即 3~5 级 ADR)的发生。可通过监测生命体征、血常规、生化、电解质等指标,早期发现潜在 ADR 的发生,从而及时采取治疗措施,降低其危害。此外,在临床研究中,积极探索针对常见 ADR 的预防性措施,对于控制风险亦有积极意义。例如,在 1 项达妥昔单抗 β 研究<sup>[24]</sup>中就采用了预防性治疗措施,即使用加巴喷丁、吗啡预防疼痛,使用非甾体抗炎药(对乙酰氨基酚、布洛芬、安乃近)以减轻发热。针对可能出现的低血压 ADR,可在治疗前适当补水进行预防。在治疗期间密切监测血压,如出现低血压可适时中断或停止治疗,从而控制风险。

本研究结果显示,达妥昔单抗组和 Hu14.18-

IL2 组 3~5 级 ADR 发生率相对较高。在本研究中，纳入的关于达妥昔单抗的研究中较多联用 IL-2。一项对高危 NB 患者进行的国际、开放标签、随机对照、III 期试验<sup>[39]</sup>结果显示，IL-2 联合达妥昔单抗  $\beta$  比单独使用达妥昔单抗  $\beta$  具有更高的 ADR 风险，但未增加对诱导和巩固治疗有反应的高危 NB 患者无事件生存率或总生存率。Hu14.18-IL2 以及 GD2 靶向疗法联合 IL-2 的组合治疗策略能否增加儿童 NB 治疗获益，还需要进一步的研究。本研究结果显示，在各干预措施亚组中，达妥昔单抗  $\beta$  组和 GD2 CART 组 3~5 级 ADR 发生率相对较低，显示了更好的耐受性，提示其在降低脱靶效应及 ADR 方面的潜在优势。较低的发生率也可能与达妥昔单抗  $\beta$  组和 GD2 CART 组入选的研究较少合并使用其他抗肿瘤药物有关。

本研究存在一定的局限性：①虽然采取了严格的纳排标准，但各研究结果间仍存在一定的异质性，因此在 Meta 分析时采用了随机效应模型，以获得更加保守的合并结果。在本研究中，部分异质性来源于不同干预措施亚组发生率的不同，体现了不同干预措施在安全性特征方面的差异，这些差异在上述讨论中进行了分析描述。异质性还可能来源于不同研究在受试者基线情况、预处理、合并用药、疗程、随访时间等方面的差异；②纳入的部分研究其研究对象总数较少，可能使其对总体的代表性受限；③本研究为单组率 Meta 分析，受限于纳入研究的特征，并未设置对照组进行不同药物间对比，而仅通过亚组分析进行不同治疗手段间的对比探索。受这些局限性的影响，尚需要谨慎、科学设计的随机对照临床试验证实上述结论。

综上所述，GD2 靶向疗法治疗儿童 NB 时，SADE 和 3~5 级常见 ADR 的发生率较高，在临床应用及研发中应予以充分重视，密切监测，及时采取预防及治疗措施，以降低安全性风险。在研的 GD2 靶向疗法的安全性特征不逊于甚至更优于已上市 GD2 靶向药物，特别是 GD2 CART 疗法展现了良好的安全性潜力，有望在治疗儿童 NB 时降低安全性风险。对 GD2 靶向疗法治疗儿童 NB 安全性的系统评价有助于识别各治疗手段的安全性特征，为临床用药和研发提供参考。达妥昔单抗、达妥昔单抗  $\beta$  和 Hu3F8 虽已上市，但目前说

明书中的安全性信息主要基于有限的上市前临床试验数据，仍需要上市后大规模应用数据的积累。由于研究的局限性，上述结论尚待更多临床研究数据和真实世界应用数据予以验证。

**利益冲突声明：**作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

## 参考文献

- World Health Organization. Childhood cancer[EB/OL]. (2021-12-13) [2024-01-10]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
- Eva SF, Murielle C, Lynn AGR, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 719-731. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9).
- Zafar A, Wang W, Liu G, et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: progress and challenges[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 961-1021. DOI: [10.1002/med.21750](https://doi.org/10.1002/med.21750).
- Ni X, Li X, Li XP, et al. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and access to health services among children and adolescents in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2022, 400(10357): 1020-1032. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01541-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01541-0).
- American Cancer Society. Neuroblastoma early detection, diagnosis, and staging[EB/OL]. (2021-04-28) [2024-01-10]. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8760.00.pdf>.
- 陈一凡, 刘润芝, 王金湖, 等. 儿童肿瘤分子靶向药物研究进展[J]. *药学进展*, 2022, 46(12): 922-936. [Chen YF, Liu RZ, Wang JH, et al. Advances in targeted therapies for pediatric tumors[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2022, 46(12): 922-936.] DOI: [10.20053/j.issn1001-5094.2022.12.005](https://doi.org/10.20053/j.issn1001-5094.2022.12.005).
- Santharam SK, Veerababu N, Atreya SVP, et al. Neuroblastoma: Emerging trends in pathogenesis, diagnosis, and therapeutic targets[J]. *J Control Release*, 2023, 357: 444-459. DOI: [10.1016/j.jconrel.2023.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.04.001).
- 王菲菲, 邢玉倩, 赵平. 神经母细胞瘤免疫治疗研究进展[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2023, 28(6): 397-400, 409. [Wang FF, Xing YQ, Zhao P. Advances in immunotherapy of neuroblastoma[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2023, 28(6): 397-400, 409.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5323.2023.06.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5323.2023.06.015).
- 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-04-26) [2024-03-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [EB/OL]. (2017-11-27) [2024-03-20]. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).

- 11 金晟娴, 于洁. 肿瘤化疗药物新的不良反应评价系统—CTCAE v3.0[J]. 儿科药学杂志, 2011, 17(3): 53–55. [Jin CX, Yu J. The New Evaluation System of Cancer Treatment Adverse Reaction—CTCAE v3.0[J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2011, 17(3): 53–55.] DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672–108x.2011.03.022.
- 12 Julian H, James T, Jacqueline C, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4[EB/OL]. (2023) [2024–03–20]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- 13 Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712–716. DOI: 10.1046/j.1445–2197.2003.02748.x.
- 14 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603–605. DOI: 10.1007/s10654–010–9491-z.
- 15 Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in Meta-analyses[EB/OL]. (2021–05–03) [2024–12–11]. [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- 16 Ozkaynak MF, Gilman AL, London WB, et al. A comprehensive safety trial of chimeric antibody 14.18 with GM–CSF, IL–2, and isotretinoin in high–risk neuroblastoma patients following myeloablative therapy: Children's Oncology Group study ANBL0931[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1355. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01355.
- 17 United Therapeutics Corp. Unituxin US product information[EB/OL]. (2020–09–29) [2024–03–20]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
- 18 Marachelian A, Desai A, Balis F, et al. Comparative pharmacokinetics, safety, and tolerability of two sources of ch14.18 in pediatric patients with high–risk neuroblastoma following myeloablative therapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(2): 405–412. DOI: 10.1007/s00280–015–2955–9.
- 19 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.
- 20 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 ANBL0032[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(8): 2179–2189. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–20–3909.
- 21 National Cancer Institute. Dinutuximab, sargramostim, and combination chemotherapy in treating patients with newly diagnosed high–risk neuroblastoma (NCT03786783) [EB/OL]. (2024–07–26) [2024–07–31]. <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT03786783>.
- 22 United Therapeutics. A post–marketing study to further assess the immunogenicity and safety of Unituxin® in high–risk neuroblastoma patients (NCT02693171) [EB/OL]. (2019–08–05) [2024–12–01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02693171?term=NCT02693171&rank=1>.
- 23 Children's Oncology Group. A pilot study of dinutuximab, sargramostim (GM–CSF), and isotretinoin in combination with irinotecan and temozolomide in the post–consolidation setting for high–risk neuroblastoma (NCT04385277) [EB/OL]. (2024–10–22) [2024–12–01]. <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT04385277>.
- 24 Lode HN, Ehlert K, Huber S, et al. Long–term, continuous infusion of single–agent dinutuximab beta for relapsed/refractory neuroblastoma: an open–label, single–arm, phase 2 study[J]. Br J Cancer, 2023, 129(11): 1780–1786. DOI: 10.1038/s41416–023–02457–x.
- 25 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. [Yuan XJ, Qian XW, Li J, et al. A preliminary study of GD2 monoclonal antibody in the treatment of Chinese children with high risk or recurrent/refractory neuroblastoma[J]. Chinese Journal of Metastatic Cancer, 2022, 5(1): 14–20.] DOI: 10.3760/ema.j.cn101548–20220109–00006.
- 26 BeiGene. Evaluation of the safety and pharmacokinetics of dinutuximab beta as maintenance therapy in chinese participants with high–risk neuroblastoma (NCT05373901) [EB/OL]. (2024–10–04) [2024–12–01]. <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT05373901>.
- 27 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.
- 28 Osenga KL, Hank JA, Albertini MR, et al. A phase I clinical trial of the hu14.18–IL2 (EMD 273063) as a treatment for children with refractory or recurrent neuroblastoma and melanoma: a study of the Children's Oncology Group[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(6): 1750–1759. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–05–2000.
- 29 Shusterman S, Naranjo A, Van Ryn C, et al. Antitumor activity and tolerability of hu14.18–IL2 with GMCSF and isotretinoin in recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group phase II study[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(20): 6044–6051. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–19–0798.
- 30 Talleur AC, Triplett BM, Federico S, et al. Consolidation therapy for newly diagnosed pediatric patients with high–risk neuroblastoma using busulfan/melphalan, autologous hematopoietic cell transplantation, anti–GD2 antibody, granulocyte–macrophage colony–stimulating factor, interleukin–2, and haploidentical natural killer cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(11): 1910–1917. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.07.011.
- 31 Kushner BH, Cheung IY, Modak S, et al. Humanized 3F8 anti–GD2 monoclonal antibody dosing with granulocyte–macrophage colony–stimulating factor in patients with resistant neuroblastoma: a phase 1 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1729–1735. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4005.

- 32 Irene YC, Katharine H, Nai-Kong VC. Activation of peripheral-blood granulocytes is strongly correlated with patient outcome after immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 426-432. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.6236.
- 33 Y-mAbs Therapeutics. Naxitamab for high-risk neuroblastoma patients with primary refractory disease or incomplete response to salvage treatment in bone and/or bone marrow (NCT03363373) [EB/OL]. (2024-09-19) [2024-12-02]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03363373?term=NCT03363373&rank=1>.
- 34 Y-mAbs Therapeutics. Naxitamab and gm-csf in combination with it in patients with high-risk neuroblastoma (NCT04560166) [EB/OL]. (2024-03-18) [2024-12-01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04560166?term=NCT04560166&rank=1>.
- 35 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.
- 36 Doug Myers, Children's Mercy Hospital Kansas City. Study of donor derived, multi-virus-specific, cytotoxic T-lymphocytes for relapsed/refractory neuroblastoma (STALLONe) (NCT01460901) [EB/OL]. (2019-07-23) [2024-02-01]. <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT01460901>.
- 37 国家药品监督管理局药品审评中心. 那西妥单抗注射液 (JXSS2101016) 申请上市技术审评报告 [EB/OL]. (2023-05-12) [2024-07-09]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketp age?acceptidCODE=d0c422877a6d5a03e97cb8ae2e3a2268>.
- 38 国家药品监督管理局药品审评中心. 达妥昔单抗β注射液 (JXSS2000048) 申请上市技术审评报告 [EB/OL]. (2022-05-18) [2024-07-09]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketp age?acceptidCODE=7e6edc529893326d5ef09b1e970aa598>.
- 39 Ruth L, Ulrike P, Dominique VC, 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.
- 40 国家卫生计生委, 国家发展改革委, 工业和信息化部, 等. 关于保障儿童用药的若干意见 (国卫药政发[2014]29号) [EB/OL]. (2014-05-30) [2024-07-09]. <http://www.nhc.gov.cn/zwgkzt/pzcyj/201405/e51354d631944fa68aac0c4d9585f291.shtml>.
- 41 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童抗肿瘤药物临床研发技术指导原则 (2023年第22号) [EB/OL]. (2023-03-22) [2024-07-09]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ee059ce189bfd770522ebbb8b5b78023>.

收稿日期: 2024年08月11日 修回日期: 2025年01月14日  
本文编辑: 杨燕 洗静怡