

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.015

· 病例报道 ·

那西妥单抗致神经母细胞瘤患儿过敏性休克1例并文献复习

Allergic shock in children with neuroblastoma caused by naxitamab: a case report and literature review

刘光^a, 王雅薇^a, 王欢^a, 陈晨^a, 侯博仁^b, 段琳^b, 刘支娜^a (首都医科大学附属北京儿童医院保定医院 a. 麻醉科; b. 肿瘤外科, 河北 保定 071000)

[摘要] 免疫治疗是高危神经母细胞瘤(HR-NB)治疗方案中的重要组成部分,那西妥单抗是一种靶向双唾液酸神经节苷脂(GD2)的人源化单克隆抗体,通过与肿瘤细胞表面的GD2抗原结合,引发抗体介导的细胞毒性反应并激活免疫系统中的补体系统,从而达到杀死肿瘤细胞的目的。然而那西妥单抗输注过程中不良事件发生率较高。本文报道了1例HR-NB患儿输注那西妥单抗时突发过敏性休克的病例,同时对那西妥单抗不良反应种类及过敏发生机制进行了深入分析,以为HR-NB患儿那西妥单抗的输注方案和全程管理提供可参考的意见。

[关键词] 那西妥单抗;神经母细胞瘤;过敏性休克

[中图分类号] R739.4; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)05-0535-03

高危神经母细胞瘤(high-risk neuroblastoma, HR-NB)患者预后差,其长期总体生存率不足50%^[1-2]。HR-NB的治疗方案包括3个阶段,即诱导期(化疗和手术)、巩固期(序贯移植及针对原发肿瘤以及残余转移部位的放射治疗)和巩固期后的维持治疗(免疫治疗和13-CRA治疗)。免疫治疗推荐了双唾液酸神经节苷脂(disialoganglioside, GD2)单克隆抗体和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF^[3-4])的联合用药方案。NB细胞表面富含GD2抗原,因此那西妥单抗可作为其靶向治疗药物^[5-6]。那西妥单抗在国外已上市多年,临床研究结果^[7-8]显示联合应用那西妥单抗与GM-CSF能改善HR-NB患儿的预后并提高其存活率。然而,在那西妥单抗输注过程中常出现各种不良事件,需要尽早识别并予以积极处理,以避免中断输注疗程进而影响治疗效果。2023年9月15日,首都医科大学附属北京儿童医院保定医院在对一名HR-NB患儿输注那西妥单抗进行免疫治疗时,该患儿突发过敏性休克,经积极救治后迅速好转,现将治疗全程报道如下。

1 病例资料

患儿,女,2岁11个月,97 cm,16.5 kg,ASA III级,因“发现左侧腹膜后神经母细胞瘤1年余”入我院治疗。患儿曾于2022年5月5日行腹膜后神经母细胞瘤切除术+腹膜后淋巴结清扫术,病理显示神经母细胞瘤、低分化型,可见脉管内瘤栓。基因检测显示:N-MYC(-),1p、1q、11q(-)。骨髓穿刺显示:微小残留灶,CD45^{dim+}CD56⁺细胞约占核细胞的0.07%。术后PET/CT显示:(1)腹膜后肿瘤切除术后,局部代谢稍增高,左

腹壁软组织肿胀代谢稍增高,左侧肾前筋膜稍增厚;(2)全身其余探查部位未见明显恶性肿瘤病变及转移征象。综上,考虑患儿为腹膜后神经母细胞瘤IV期高危。

术后1个月开始化疗,共6次,方案为“环磷酰胺+伊立替康”2次,“卡铂+依托泊苷”“长春地辛+环磷酰胺+吡柔比星”交替各2次。化疗后复查PET/CT显示:(1)腹膜后肿瘤切除术后改变,术区结构显示欠清,代谢无明显异常;(2)左肾发育不良伴多发钙化影,右侧输尿管走行区代谢增高。骨髓流式MRD显示:异常细胞约占全部有核细胞的0.1%。后继续化疗2次,方案分别为“长春地辛、环磷酰胺、卡铂、依托泊苷”和“长春地辛、环磷酰胺、卡铂、吡柔比星”。化疗后MIBG-ECT显示:显影阴性,术区未见明显复发、残留和转移的活性病灶,左肾萎缩可能,Curie评分0分。再次复查PET/CT显示:腹膜后肿瘤切除术后改变,全身未见异常生长抑素受体表达增高影。后行腹部原始瘤床21.6 Gy/12 Fx放射治疗。

患儿本次入院诊断“左侧腹膜后神经母细胞瘤术后”,拟行第1周期那西妥单抗肿瘤免疫治疗。充分评估患儿病情、配合度和输注风险后制定输注方案。方案拟定为:在手术室由麻醉医生为患儿实施持续镇静镇痛,在保留自主呼吸的条件下行恒速输注。治疗前,复查血常规、生化全项、儿茶酚胺及代谢产物、心脏超声等未见明显异常。

患儿于治疗前2 h静脉注射甲泼尼龙33 mg,前1 h

[基金项目] 河北省保定市科技计划项目(2241ZF358)

[作者简介] 刘光(1983—),男,硕士,副主任医师,主要从事小儿肿瘤围术期管理,E-mail:chaijin.1983@163.com

[通信作者] 刘支娜,E-mail:wenwen9604@163.com

口服西替利嗪 5 mg, 前 30 min 口服咪达唑仑口服液 6 mg; 入室后, 生命体征心率(heart rate, HR) 80 次/分、无创血压(non-invasive blood pressure, NIBP) 108/57 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、脉搏氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂) 98%、呼吸频率(respiratory rate, RR) 18 次/分, 充分吸氧后静脉注射丙泊酚 2.5 mg/kg、舒芬太尼 0.2 μg/kg, 患儿保留自主呼吸鼻导管吸氧 2 L/min, 维持采用泵注丙泊酚 3 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹。

那西妥单抗输注总量为 49.5 mg, 泵注速度为 3 mg·kg⁻¹·h⁻¹, 预计输注时长 1 h。输注 10 min 时, 患儿 HR 逐渐升至 158 次/min、NIBP 降至 76/40 mmHg、SpO₂ 逐渐降至 76%、RR 升至 38 次/分; 查体发现, 患儿出现面色苍白、口唇发绀水肿、面部散在斑丘疹, 三凹征明显并出现喉鸣, 听诊双肺呼吸音粗未闻及干湿啰音, 考虑发生过敏性休克。

立即停止输注那西妥单抗和静脉麻醉药, 予以 100% O₂ 面罩正压通气, 显示呼吸道峰压 30 cm H₂O (1 cm H₂O=0.098 kPa); 吸引气道后迅速静脉注射 1:100 000 肾上腺素 33 μg, 并快速输注生理盐水 100 mL 以扩容, 5 min 后患儿面色逐渐恢复红润, 生命体征趋于平稳, HR 142 次/分、NIBP 118/84 mmHg、SpO₂ 97%、气道峰压降至 18 cm H₂O, 喉鸣消失, 三凹征有所减轻。遂调整方案, 静脉注射顺阿曲库铵 0.15 mg/kg 后插入 2[#]喉罩接呼吸机行正压通气, 通气模式采用压力控制容量保证模式, 潮气量(tidal volume, V_T) 6~8 mL/kg, RR 16~22 次/分, 维持呼气末二氧化碳分压(end-tidal carbon dioxide partial pressure, P_{ET}CO₂) 40~50 mmHg, 维持方法同前。观察 3 min 患儿生命体征平稳, 继续泵注那西妥单抗。后续治疗期间, SpO₂ ≥98%、HR 90~110 次/分、气道峰压 14~18 cm H₂O。治疗结束时, 停止维持药物泵入, 5 min 后, 患儿恢复自主呼吸拔除喉罩并苏醒, 查体显示: 患儿口唇水肿消退, 面部斑丘疹处仅留红斑, 无呼吸困难; 听诊双肺呼吸音无明显异常。继续观察 5 min 生命体征平稳, Steward 苏醒评分 6 分出室, 回病房后嘱持续监测生命体征 6 h。随访未见异常。

2 讨论

2.1 那西妥单抗的应用现状及其不良反应种类

那西妥单抗是唯一一种人源性抗 GD2 单抗, 其对 GD2 的亲合力远高于其他同类药品, 分别于 2013 年 6 月 24 日和 2018 年 11 月 29 日被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicine Agency, EMA)认定为孤儿药, 由于其临床显著的疗效, 在 2018 年 8 月 21 日被 FDA 描述

为突破性疗法^[9-12]。由于那西妥单抗在国内上市于较晚(2023 年 7 月 1 日), 因此国内临床研究报道较少, 故相关临床数据多来源于国外报道。输注那西妥单抗期间的不良事件发生率较高。国外有学者统计了 131 名患者应用那西妥单抗的 864 个疗程, 结果显示不良事件按发生率由高到低依次为低血压(98%)、疼痛(96%)、荨麻疹(83%)、发热(79%)、支气管痉挛(67%)、心动过速(63%)、咳嗽(58%)、呕吐(52%)和恶心(50%)。所有不良反应均发生在那西妥单抗输注期间或输注后 2 h 的观察期内, 且大多数可控的^[13-14]。与其他抗 GD2 单克隆抗体类似, 那西妥单抗输注期间的不良反应大多数为轻度至中度, 但仍有部分患者会出现严重不良反应(不良事件通用术语标准 CTCAE 3 级; G3)。国外那西妥单抗说明书的黑框警告提示其可引起严重输液反应, 包括心脏骤停、过敏反应、低血压、支气管痉挛等。有研究^[15-16]显示, 那西妥单抗输注期间 54% 的患者出现 G3 疼痛, 59% 的患者发生 G3 低血压, 另有 18% 的患者出现 G3 支气管痉挛, 这些事件对临床医护人员是一个挑战。

相对于其他抗 GD2 单克隆抗体, 那西妥单抗的单次输注时间较短, 国外一些医疗机构尝试在门诊输注并为减少不良反应进行了探索。相对于常规恒速输注方案(3 mg·kg⁻¹·h⁻¹), 有研究采用递增式输注方案, 即在第 1 周期的第 1 天以 0.06 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的速率开始泵注那西妥单抗 15 min, 然后每 15 min 增加 1 倍, 在 120 min 内提供 3 mg·kg⁻¹ 的总剂量; 在第 3、5 天则以较高的速率开始(0.24 mg·kg⁻¹·h⁻¹), 然后每 15 min 将速率加倍, 最大速率为 6 mg·kg⁻¹·h⁻¹, 在 90 min 内提供 3 mg/kg 的总剂量。有研究^[17]显示, 递增式输注方案的严重不良反应(如低血压、高血压、喉痉挛、支气管痉挛、呼吸暂停、疼痛和过敏等)的发生率仅为 2.5%, 显著低于常规恒速输注方案的 8.1%, 然而按输液周期考虑不良反应时, 则发现常规恒速输注方案的严重不良反应发生率随治疗周期逐渐减少, 递增式输注方案则并未随之减少。由于该患儿输注那西妥单抗尚属我院首例, 因此采用了应用较广和较为成熟的常规输注方案。

2.2 输注那西妥单抗的疼痛发生率及可能的机制

有研究^[4, 18]显示, NB 儿童群体输注那西妥单抗的疼痛发生率高达 94.6%, 通常开始于输注的 5~15 min 内, 常需要阿片类镇痛药进行镇痛, 但输注完成后疼痛通常会迅速消失, 其诱发疼痛可能的机制为抗 GD2 单克隆抗体通过 c1q-抗体相互作用触发补体激活, 导致神经母细胞瘤溶解从而诱发疼痛; 亦有可能是补体溶解了有 GD2 表达的正常传入神经元所致^[19]。除外疼痛因素, 不同年龄患儿的合作程度亦有不同, 因此为了保证那西妥单抗的顺利输注, 我院将方案拟定为由麻醉科医

师在手术室为患儿实施镇静镇痛的条件下完成输注,并制定了针对过敏性休克和呼吸心跳骤停的救治预案。本例患儿年龄较小,考虑到舒适化诊疗的要求和人文关怀,提前口服了咪达唑仑以便使其安静入室。

2.3 输注那西妥单抗时的过敏反应及可能的机制

考虑过敏反应的发生率较高,该患儿在治疗前预防性应用了糖皮质激素甲泼尼龙和H1受体拮抗剂西替利嗪,但输注那西妥单抗10 min时仍出现了过敏性休克表现。由于该患儿在输注那西妥单抗之前应用其他药物未见不良反应发生,加之,输注那西妥单抗和过敏反应间有比较明显的时间相关性,故推测患儿此次出现的过敏反应应该是输注那西妥单抗的不良后果之一。肾上腺素是治疗过敏性休克的首选药物,能迅速收缩血管提升血压并降低毛细血管通透性减少渗出,晶体液快速输注则起到了扩容和稳定血压的作用,因此在较短时间内便缓解了循环呼吸系统的过敏症状,患儿的体征亦趋于平稳。考虑到患儿仍存在三凹征,为避免出现负压性肺水肿,遂下喉罩行正压通气,后续输注过程及苏醒均平稳顺利。针对输注过程中可能出现的严重不良事件而提前制定的救治预案,为该患儿能够得到快速救治提供了安全保障。

综上所述,由于那西妥单抗在HR-NB患儿治疗过程中应用的必要性,应提前做好输注期间不良反应的防治预案,尤其是针对发生率较高的不良反应(如低血压和疼痛等)以及严重不良反应(如过敏性休克),需要充足的人员配备和多学科的共同参与,才能保证患儿在输注疗程中的安全和顺利。

【参考文献】

- [1] PUDELA C, BALLYASNY S, APPLEBAUM M A. Nervous system: embryonal tumors: neuroblastoma[J]. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2020, 24(7): 284-290. DOI: 10.4267/2042/70771.
- [2] 苏雁, 马晓莉, 王焕民, 等. 单中心458例高危神经母细胞瘤患儿临床特征及预后分析[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(10): 796-801. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200525-00540.
- [3] 李苏曼, 鹿洪亭. SP/NK-1R系统及其在儿童神经母细胞瘤免疫治疗中的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(11): 1141-1147. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.013.
- [4] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会, 中华医学会小儿外科学分会肿瘤学组. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识CCCG-NB-2021方案[J]. *中华小儿外科杂志*, 2022, 43(7): 588-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20211227-00638.
- [5] CHEUNG IY, KUSHNER BH, MODAK S, *et al.* Phase I trial of anti-GD2 monoclonal antibody hu3F8 plus GM-CSF: impact of body weight, immunogenicity and anti-GD2 response on pharmacokinetics and survival[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1358331[2024-01-02]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2017.1358331>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1358331.
- [6] 李艳, 张从志, 尹顺花, 等. 儿童输注GD2单克隆抗体Naxitamab期间的镇痛方案初探[J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(7): 630-634. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202303043-006.
- [7] YU A L, GILMANAL, 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/NEJMoa0911123.
- [8] IRWIN MS, NARANJO A, ZHANG F F, *et al.* Revised neuroblastoma risk classification system: a report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(29): 3229-3241. DOI: 10.1200/JCO.21.00278.
- [9] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Search orphan drug designations and approvals[EB/OL] [2013-06-24]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=399613>.
- [10] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EU/3/18/2094: Public summary of opinion on orphan designation: anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 humanised for the treatment of neuroblastoma[EB/OL][2018-11-19]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182094>.
- [11] Y-MABS THERAPEUTICS. INC. Y-mAbs receives breakthrough therapy designation for naxitamab for the treatment of high risk neuroblastoma[EB/OL] [2018-08-21]. <https://ir.ymabs.com/news-releases/news-release-details/y-mabs-receives-breakthrough-therapy-designation-naxitamab>.
- [12] TASSEV D V, CHEUNG N K. Monoclonal antibody therapies for solid tumors[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(3): 341-353. DOI: 10.1517/14712590802715764.
- [13] CASTAÑEDA A, GOROSTEGUI M, MIRALLES S L, *et al.* How we approach the treatment of patients with high-risk neuroblastoma with naxitamab: experience from the Hospital Sant Joan de Déu in Barcelona, Spain[J/OL]. *ESMO Open*, 2022, 7(2): 100462[2024-01-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702922000801?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100462.
- [14] MORA J, CHAN G C, MORGENSTERN D A, *et al.* Outpatient administration of naxitamab in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with refractory and/or relapsed high-risk neuroblastoma: management of adverse events[J/OL]. *Cancer Rep*, 2023, 6(1): e1627[2024-01-02]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.1627>. DOI: 10.1002/cnr2.1627.
- [15] 张纯萍, 郑秀芬, 符馨尹, 等. 人源化抗GD2抗体那西妥单抗治疗神经母细胞瘤的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(14): 1642-1647. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.14.20.
- [16] MORA J, BEAR M, CHAN G, *et al.* 891P Naxitamab treatment for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: outcomes from the first prespecified analyses of the Pivotal 201 Trial[J/OL]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7): S956[2024-01-02]. [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(22\)02868-X/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(22)02868-X/fulltext). DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.1017.
- [17] VARO A, CASTAÑEDA A, CHAMORRO S, *et al.* Novel infusion strategy reduces severe adverse events caused by the anti-GD2 monoclonal antibody naxitamab[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1164949 [2024-01-02]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1164949/full>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1164949.
- [18] NYSOM K, MORAD A G, RAFAEL M S, *et al.* Pain mitigation and management strategies for anti-GD2 infusions: an expert consensus[J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2023, 70(5): e30217[2024-01-02]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psc.30217>. DOI: 10.1002/psc.30217.
- [19] AHMED M, CHEUNG N K V. Engineering anti-GD2 monoclonal antibodies for cancer immunotherapy[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(2): 288-297. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.11.030.

[收稿日期] 2024-01-15

[修回日期] 2024-04-05

[本文编辑] 郁晓路