抗 GD2 单抗那西妥单抗治疗神经母细胞瘤临床应用专家共识（2024年版）

神经母细胞瘤免疫治疗临床应用协作组

中图分类号：R739.4　　文献标志码：A　　文章编号：1672-9188(2024)11-1105-011
引用：神经母细胞瘤免疫治疗临床应用协作组. 抗GD2单抗那西妥单抗治疗神经母细胞瘤临床应用专家共识(2024年版)[J]. 世界临床药物, 2024, 45(11): 1105-1115. DOI：10.13683/j.wph.2024.11.001

神经母细胞瘤（neuroblastoma，NB）是儿童期最常见的颅外实体肿瘤，其生物学行为多样，预后差异显著。相较低、中危 NB 患儿，高危（high-risk，HR）-NB 患儿占比高且预后差。我国一项纳入 1 041 例 NB 患儿的单中心研究显示，HR-NB 患儿占比超 50%，5 年总生存率（overall survival，OS）为 48.9%，5 年无事件生存率仅 37.7%[1]。

神经节苷脂（ganglioside，GD）2 是一种含唾液酸的鞘糖脂，几乎所有 NB 细胞都表达 GD2 抗原[2]。那西妥单抗能与 GD2 结合，并通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）、补体依赖的细胞毒作用（complement-dependent cytotoxicity，CDC）及抗体依赖的细胞吞噬作用机制，使肿瘤细胞裂解和死亡[3]。本共识通过总结国外相关研究数据，汇总上市前国内医疗先行区及上市后我国各地医疗中心的应用经验，对那西妥单抗的安全性、有效性、适宜人群及使用方法进行总结和推荐，以期为其临床应用提供指导与帮助。

1 HR-NB 治疗现状

对于 HR-NB，尽管目前临床采用多模式综合治疗，但预后仍不容乐观。NB 复发或进展的中位时间仅为 14 个月，其中 88.8% 的患者为 HR-NB[1]；而复发或进展是 HR-NB 患者的主要死亡原因[4]。

骨与骨髓病灶的转移与残留是导致 HR-NB 难以治愈、易复发的原因之一，二者亦为最常见的转移部位[5]。骨 / 骨髓转移与 HR-NB 不良预后相关。国内一项回顾性研究显示，在 549 例 HR-NB 患者中，74.5% 出现骨髓转移，69.6% 出现骨转移，且伴骨 / 骨髓转移者较不伴者的 5 年 OS 下降约 20%[1]。骨髓是免疫治疗的重要靶位，骨髓中含大量效应免疫细胞及其分泌的细胞因子，抗 GD2 单抗一端靶向 NB 细胞，另一端与效应免疫细胞结合激活免疫系统，有助于清除骨 / 骨髓转移病灶[6—7]。

对于新诊断的 HR-NB，《儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCCG-NB-2021 方案》[8] 建议，HR-NB 前线综合治疗包括 3 个阶段，即诱导期（6 个疗程的诱导化疗和手术）、巩固期（序贯移植和针对原发肿瘤及残余转移部位的放疗）及维持治疗（抗 GD2 单抗、异维甲酸）[4]。其中，抗 GD2 单抗的免疫治疗用于维持治疗旨在深度清除微小残留病灶。

对于难治 / 复发性（refractory/relapse，R/R）NB 患者，目前尚无标准治疗方案。对于难治性 NB 患者（如诱导治疗无法缓解病情或疾病进展者），化疗联合免疫治疗（如化疗联合抗 GD2 单抗）有助于提高缓解率，延长缓解持续时间[9]。对于复发性 NB 患者，需根据复发情况（原发灶复发、转移灶骨 / 骨髓复发、转移灶软组织复发等）选择不同治疗方案。其中，针对局部病灶的挽救手段主要为手术和放疗，针对全身的挽救方案主要包括免疫治

收稿日期：2024-09-30
基金项目：国家重点研发计划(22023YFC2706301、2022YFC2705002、2022YFC2705003)；上海市卫生健康系统重点扶持学科项目(2023ZDFC0103)；唐仲英基金会(ZSBK0070)

疗（抗 GD2 单抗）、挽救化疗（如拓扑替康联合环磷酰胺 / 依托泊苷方案、替莫唑胺联合伊立替康方案）、^{131}I- 间碘苄胍治疗及干细胞移植等。

2 抗 GD2 单克隆抗体免疫治疗

2.1 抗 GD2 单克隆抗体概述

NB 细胞通常高水平表达 GD2，且几乎所有 NB 都高表达 GD2[2,10]。目前，抗 GD2 单克隆抗体已被用于 HR-NB 维持治疗的标准治疗[8,11—12]，并表现出进一步优化 HR-NB 治疗的潜力。

人源化抗体那西妥单抗（hu3F8）于 2020 年 11 月通过美国 FDA 快速审批，用于 R/R NB 的治疗[13]，后于 2022 年 11 月 30 日获批在中国上市。那西妥单抗具有抗药抗体（anti-drug antibody，ADA）发生率低、周期给药剂量更高、输注时间较短（30 ～ 60 min）、国外在门诊即可完成给药等特点[14—15]。

2.2 那西妥单抗基本信息

2.2.1 作用机制

那西妥单抗（hu3F8）的开发在鼠源 3F8（mu3F8）的研发基础上进行，而 mu3F8 亦是首个进入临床试验的 GD2 抗体[16]。早期体外研究显示，mu3F8 表现出较高的 GD2 亲和力[17—18]。那西妥单抗是一种重组人源化免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G1κmAb，通过将 mu3F8 重链和轻链的完整互补决定区移植至人 IGHV3-33 IgG1 骨架区开发得出。当那西妥单抗与 NB 细胞表面 GD2 相结合，主要通过 ADCC 和 CDC 使肿瘤细胞裂解、死亡。

那西妥单抗须与粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）联合用药[19]。GM-CSF 可增加中性粒细胞的产生，加快单核细胞向巨噬细胞成熟，并可通过对这些免疫细胞的作用而放大那西妥单抗的抗肿瘤活性。与其他细胞因子（如白介素 -2）相比，GM-CSF 具有良好的耐受性[20—23]。多项研究证明，那西妥单抗联合 GM-CSF 皮下注射（subcutaneous，SC）对于 NB 疗效确切，且安全性良好[18,24]。

2.2.2 药代动力学（pharmacokinetics，PK）与免疫原性

那西妥单抗以静脉输注（intravenous，IV）的方式给药，生物利用度为 100%。PK 研究显示，那西妥单抗在 D1、D3、D5 以每次 3.0 mg/kg 的剂量 IV，平均最大血药浓度为 57.4 μg/ml，平均达峰时间为 3.2 d，那西妥单抗通过分解代谢途径代谢为短肽及氨基酸，平均消除半衰期为 8.2 d[25]。那西妥单抗作为人源化抗 GD2 单抗具有较低的免疫原性。研究显示，基线 ADA 阳性率为 5%，用药后上升至 37%。群体 PK 分析显示，ADA 形成与否对于那西妥单抗 PK 无显著影响，同时 ADA 滴度与临床应答未发现显著相关性[26]。

2.2.3 适应证

那西妥单抗在中国获批与 GM-CSF 联合用药，适用于伴骨 / 骨髓病变的 NB 患者，对既往治疗表现为部分缓解、轻微缓解或疾病稳定的 R/R HR-NB 患儿（≥ 1 岁）或成年患者[19]。

3 那西妥单抗用药前评估及用药方案

3.1 用药前评估

那西妥单抗用药前评估包括：①不吸氧状态下，血氧饱和度＞ 94%。②超声心动图示心功能基本正常（左心室射血分数≥ 50%）。③外周血常规，白细胞计数≥ 1×10^9/L，绝对中性粒细胞细胞计数（absolute neutrophil count，ANC）≥ 0.5×10^9/L，血小板计数（platelet count，PLT）≥ 50×10^9/L，血红蛋白＞ 80 g/L；如联合化疗，则须 ANC ≥ 0.75×10^9/L，PLT ≥ 75×10^9/L。④肝功能，谷丙转氨酶、谷草转氨酶均＜ 5 倍正常值上限。⑤肾功能，肌酐清除率或肾小球滤过率＞ 60 ml/（min·1.73m^2）。⑥无全身感染迹象，且任何已确定的感染应得到控制。⑦育龄期需避孕，妊娠或哺乳期者不得接受治疗。

以上标准供临床参考[27—28]，需结合患者具体临床情况综合考虑，建议可根据具体临床情况增加

心电图、胸部影像学检查。

3.2 用药方案

3.2.1 方案 1：那西妥单抗＋ GM-CSF

那西妥单抗联合 GM-CSF 用于仅有骨 / 骨髓病灶的 R/R HR-NB 的治疗。在一项全球多中心、单臂、开放标签的Ⅱ期临床试验中，纳入伴骨和（或）骨髓病灶且对既往治疗未达完全缓解（complete response，CR）的 R/R HR-NB 患者 52 例，那西妥单抗联合 GM-CSF 治疗的客观缓解率（objective response rate，ORR）为 50%，其中 CR 率为 38%；亚组分析中，难治性患者 ORR 为 58%，复发性（挽救治疗应答不充分）患者 ORR 为 42%；基于基线病灶部位，仅有骨病灶残留的 ORR 为 52%，同时有骨和骨髓病灶的 ORR 为 48%；达到首次 CR 或部分缓解（partial response，PR）的中位时间（治疗周期）为 6.7 周（约 2 个周期），中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）为 30 周，1 年 PFS 为 35%，1 年 OS 为 93%[29]。治疗结束时，总体居里评分（Curie score，CS）较基线平均下降 2.7 分（基线 5.6 分），其中难治性患者下降 4.2 分（基线 5.5 分）[30]。12-230 研究是一项单中心、单臂、Ⅰ / Ⅱ期临床试验，其纳入 R/R HR-NB 患者 80 例，那西妥单抗联合 GM-CSF 治疗难治性 NB 患者 CR 及 PR 率分别为 44% 和 40%，治疗复发性 NB 患者 CR 及 PR 率分别为 24% 和 15%[31]。

3.2.1.1 适用对象

那西妥单抗联合 GM-CSF 的适用对象定义为下列情形之一：①诱导治疗后，仅有骨 / 骨髓病灶残留，达到稳定疾病（stable disease，SD）、轻微反应（minor response，MR）、PR 的 HR-NB 患者。②巩固治疗［自体造血干细胞移植（autologous stem cell transplantation，ASCT）和（或）放疗］后，仅有骨 / 骨髓病灶残留，达到 SD、MR、PR 的 HR-NB 患者。③既往有疾病进展或复发，经最近 1 次挽救治疗后，目前仅有骨 / 骨髓病灶残留，达到 SD、MR、PR 的 HR-NB 患者。

此外，接受异基因造血干细胞移植后应用那西妥单抗联合 GM-CSF 治疗具备一定理论可行性，但目前仍处于临床探索阶段。

3.2.1.1 具体用药

每个治疗周期为 28 d，每个周期中那西妥单抗共 9 mg/kg，与 GM-CSF 联用（详见表 1、2 及图 1）。治疗期间，每 2 个周期进行疗效评估，如在诱导治疗后，酌情进行 2 ～ 6 轮，进入巩固治疗；如在巩固治疗或挽救治疗后，疗效评估达到 CR 后进入方案 3；如发生疾病进展或出现不可接受的毒性，考虑停用该方案。如因某些原因导致遗漏 1 剂那西妥单抗，可在 D10 前补上，并在输注当天和前 1 d 予以 SC GM-CSF，一日 500 μg/m^2。当 ANC ＞ 20×10^9/L 时应暂停 GM-CSF。由于 SC GM-CSF（沙格司亭）目前仅在美国获批上市，在我国临床实践中可选用其他 GM-CSF，如莫拉司亭（特尔立），SC GM-CSF 一日 500 μg/m^2 的转换剂量为莫拉司亭一日 10 μg/kg。

表 1 那西妥单抗联合 GM-CSF 用药时间表

Table 1 Administration schedule of naxitamab combined with GM-CSF

用药方案	用药前4 d至D0	D1	D2	D3	D4	D5
GM-CSF一日250 μg/m^2，SC	X					
GM-CSF一日500 μg/m^2，SC		X	X	X	X	X
那西妥单抗一日3 mg/kg，IV		X		X		X

3.2.2 方案 2：那西妥单抗＋ GM-CSF ＋伊立替康＋替莫唑胺（HITS 方案）

包含抗 GD2 单抗的化学免疫治疗已被推荐用于标准诱导治疗后仅达 MR 或 SD 的难治性 NB 患者的“桥接治疗”，以及用作进展（progressive disease，PD）或复发的挽救治疗[12]。在一项Ⅱ期临床试验中，评估在常规挽救化疗伊立替康＋替莫唑胺（IT 方案）基础上联合那西妥单抗＋ GM-CSF（HITS 方

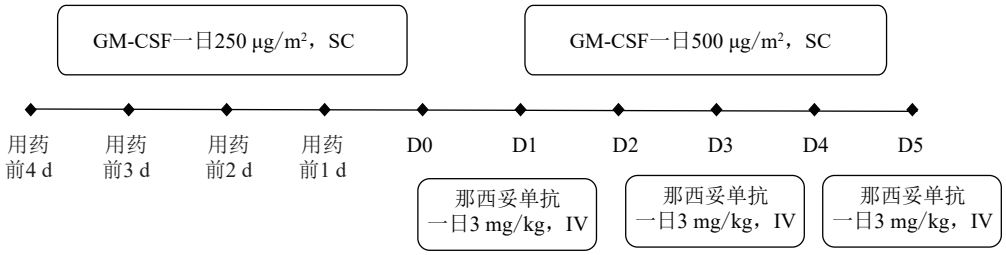


图 1 那西妥单抗联合 GM-CSF 用药时间轴

Figure 1 Timeline of administration of naxitamab combined with GM-CSF

表 2 用药方案概览

Table 2 Overview of medication regimens

病灶	治疗阶段						
	诱导期	诱导治疗后PR、MR或SD（桥接治疗）	巩固期	巩固治疗后PR、MR或SD	维持期	PD/复发挽救治疗	挽救治疗后PR、MR或SD
仅限于骨/骨髓病灶	–	那西妥单抗＋GM-CSF[29]，或HITS方案[12]	–	那西妥单抗＋GM-CSF[29]	–	HITS方案[12]	那西妥单抗＋GM-CSF[29]
同时存在骨/骨髓及软组织病灶	–	HITS方案[12,32—33]	–	HITS方案[32—33]	–	HITS方案[12]	HITS方案[32—33]
仅限于软组织病灶	–	HITS方案[12,32—33]	–	HITS方案[32—33]	–	HITS方案[12]	HITS方案[32—33]
CR	–	–	–	–	那西妥单抗＋GM-CSF[34—36]	–	–

案），用于伴可评估或可测量病灶且对多药联合化疗反应不佳的 R/R HR-NB 患者的治疗，结果证实该方案针对不同病灶较有效、安全，且在既往有抗 GD2 单抗或 IT 方案化疗用药史的患者中具有一定疗效[32]。一项回顾性分析证实，对标准诱导治疗后难治性 NB 患者积极采用 HITS 方案作为“桥接治疗”，相较在多种其他治疗之后再采取 HITS 治疗能获得更佳远期预后，这可能与尽早采用 HITS 方案能显著提高巩固前的 CR 率有关[33]。

3.2.2.1 适用对象

既往接受多药联合化疗等全身抗肿瘤治疗后，患者仍有活动性转移性病灶（包括软组织、骨、骨髓病灶），定义为下列情形之一：①诱导治疗或巩固治疗［ASCT 和（或）放疗］后证实 PD。②诱导治疗或巩固治疗［ASCT 和（或）放疗］后，仍有持续存在的转移性病灶，达到 SD、MR、PR 的 HR-NB 患者。③既往治疗缓解后疾病复发患者，作为挽救治疗。④既往有过疾病进展或复发，经过最近 1 次挽救治疗后，仍持续存在转移性病灶，达到 SD、MR、PR 的 HR-NB 患者。⑤抗 GD2 单抗＋GM-CSF 治疗中 PD 或复发；或治疗后仍持续存在转移性病灶，达到 SD、MR、PR 的 HR-NB 患者。

3.2.2.1 具体用药

每个治疗周期为 21 d，每个周期那西妥单抗共 9 mg/kg，与 GM-CSF、伊立替康及替莫唑胺联用（详见表 2、3 及图 2）。治疗期间每 2 个周期进行疗效评估，进行 4 ～ 8 轮后，酌情继续巩固治疗（未完成巩固治疗者）或疗效评估达到 CR 后进入方案 3（已完成巩固治疗者）。如发生疾病进展或不可接受毒性，考虑停用该方案。那西妥单抗也可选择在 D2、D4、D9、D11 用药[33]。如因某些原因导致遗漏 1 剂那西妥单抗，应在 D12 前补上（不建议 2 d 连续输注），并应继续接受 GM-CSF 一日 500 μg/m² 直至 D12。当 ANC ＞ 20×10^9/L 时应暂停 GM-CSF。由于 SC GM-CSF（沙格司亭）目前仅在美国获批上市，在我国临床实践中可选用其他 GM-CSF，

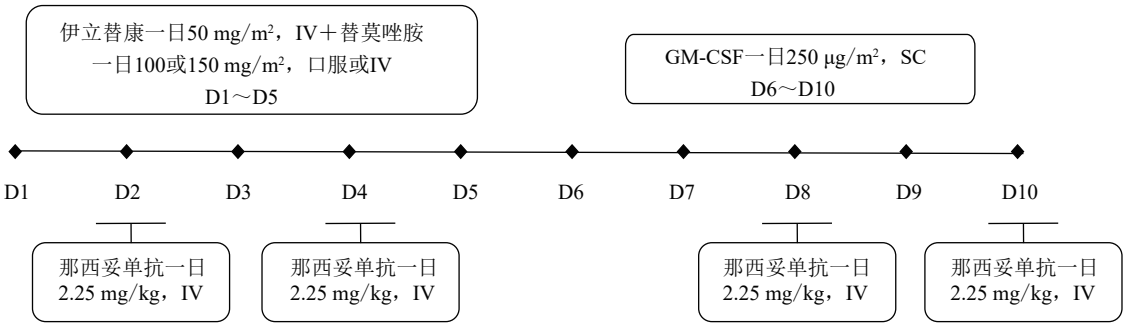


图 2 那西妥单抗＋ GM-CSF ＋伊立替康＋替莫唑胺（HITS 方案）用药时间轴

Figure 2 Administration timeline of naxitamab ＋ GM-CSF ＋ irinotecan ＋ temozolomide（HITS regimen）

表 3 那西妥单抗＋ GM-CSF ＋伊立替康＋替莫唑胺（HITS 方案）用药时间表

Table 3 Administration schedule of naxitamab＋GM-CSF＋irinotecan＋temozolomide（HITS regimen）

用药方案	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11～D21
伊立替康一日50 mg/m²，IV	X	X	X	X	X						
替莫唑胺一日100或150 mg/m²，口服或IV	X	X	X	X	X						
那西妥单抗一日2.25 mg/kg，IV		X		X				X		X	
GM-CSF一日250 μg/m²，SC						X	X	X	X	X	

如莫拉司亭（特尔立），HITS 方案中莫拉司亭建议剂量为一日 10 μg/kg。可根据具体临床情况选择联合其他化疗方案，如拓扑替康＋替莫唑胺（TTo）、拓扑替康＋环磷酰胺（TC）、异环磷酰胺＋卡铂＋依托泊苷（ICE）、多柔比星＋环磷酰胺（AC）等方案[37]。

3.2.3 方案 3：那西妥单抗＋ GM-CSF ＋异维甲酸（13-cis-retinoic acid，13-CRA）

抗 GD2 单抗已被推荐用于 HR-NB 维持治疗的标准治疗[8,2—12]。多项研究证实，那西妥单抗＋GM-CSF 单用或联合 13-CRA 用于 CR 的 HR-NB 患者的维持治疗可帮助改善远期预后[34—36]。

3.2.3.1 适用对象

那西妥单抗＋ GM-CSF ＋ 13-CRA 的适用对象定义为下列情形之一：①巩固治疗后［ASCT 和（或）放疗］CR 患者。②既往获得至少 1 次缓解又复发，经挽救治疗后再次达 CR 患者。建议根据各中心临床实践情况，可考虑在同情用药或临床试验的情况下应用。

3.2.3.2 具体用药

每个治疗周期为 28 d，每个周期那西妥单抗共 9 mg/kg，与 GM-CSF、13-CRA 联用（详见表 2、4）。那西妥单抗＋ GM-CSF 治疗 5 个周期；13-CRA 治疗 6 ～ 9 个周期。如因某些原因导致遗漏 1 剂那西妥单抗，可在 D10 前补上，并在输注当天和前 1 d SC GM-CSF 一日 500 μg/m²。当 ANC ＞ 20×10^9/L 时应暂停 GM-CSF。由于 SC GM-CSF（沙格司亭）目前仅在美国获批上市，在我国临床实践中可选用其他 GM-CSF，如莫拉司亭（特尔立），SC GM-CSF 一日 500 μg/m² 的转换剂量为莫拉司亭一日 10 μg/kg。

4 那西妥单抗安全性特征与管理建议

4.1 安全性特征

那西妥单抗最常见的不良反应为输注相关反应和疼痛，通常在每个疗程的输注首日较明显。输注相关反应包括低血压、支气管痉挛、呼吸困难、荨麻疹及发热等，发生在输注当日或输注后 D2。疼

表 4 那西妥单抗＋ GM-CSF ＋ 13-CRA 用药时间表

Table 4 Administration schedule of naxitamab＋GM-CSF＋13-CRA

用药方案	用药前4 d至前1 d	D1	D2	D3	D4	D5	D15～D28
GM-CSF一日250 μg/m^2，SC	X						
GM-CSF一日500 μg/m^2，SC		X	X	X	X	X	
那西妥单抗一日3 mg/kg，IV		X		X		X	
13-CRA一日160 mg/m^2，一日2次，口服							X

痛可能累及腹部、背部、胸部、腿部和手臂，通常在输注期间最严重，在输注结束后逐渐消退，但也有可能持续数小时甚至更长时间。其他常见不良反应包括恶心呕吐、乏力、肝酶升高、白细胞减少、PLT 减少及低钾等，且多数不良事件为轻至中度。根据国外、海南先行先试区及上市后我国各地医疗中心用药经验，随着那西妥单抗输注经验的增加，在多学科综合治疗协作组（multidisciplinary team，MDT）的团队管理下，不良反应发生率和严重程度逐渐下降，整体安全性可控。

4.2 输注前用药

4.2.1 降低疼痛风险

加巴喷丁：每周期那西妥单抗输注前，开始口服加巴喷丁每次 5 ～ 10 mg/kg，逐日增加剂量（用药前 4 d 一日 1 次；用药前 3 d 一日 2 次；用药前 2 d 至 D7 一日 3 次），最大剂量 600 mg[19]。

阿片类药物：根据患儿疼痛情况酌情预防性使用，并根据各中心临床经验选择具体镇痛药物。可在那西妥单抗输注前 45 ～ 60 min 口服阿片类药物（如羟考酮 0.1 ～ 0.2 mg/kg，最大剂量为 5 mg，或其他等效药物），或输注前 15 ～ 30 min 缓慢静脉推注阿片类药物（如氢吗啡酮 0.005 ～ 0.010 mg/kg，或其他等效药物）。相较静脉用药，口服阿片类药物可减少相关不良反应（如低血压、呼吸抑制和反应低下），但因国内口服阿片类药物（如羟考酮）缺乏合适剂型，仍推荐采用静脉推注阿片类药物进行镇痛[19]。

4.2.2 降低输注相关反应风险及恶心 / 呕吐

糖皮质激素：根据患儿情况酌情预防性使用。第 1 周期首次那西妥单抗输注前 30 min ～ 2 h 静脉给予甲强龙 2 mg/kg（最大剂量 80 mg）或其他糖皮质激素的等效剂量。如无严重输注相关反应，可在后续输注前减少为 1 mg/kg 或不再使用[19]。

须在每次那西妥单抗输注前 30 min ～ 1 h 予 0.9% 氯化钠溶液扩容，并依据临床实践常规预防性给予解热镇痛药及抗组胺药[19]。须在每次那西妥单抗输注前 30 min，依据临床实践常规预防性给予 H_2 受体拮抗剂 / 质子泵抑制剂及止吐药。

4.2.3 镇静处理

对于能配合输注的患儿，推荐在清醒状态下进行输注，可避免输注期间镇静对呼吸、血压的影响，且患儿能主诉疼痛有利于疼痛管理。对于依从性较差（如年龄较小）的患儿，可在镇静状态下进行输注。那西妥单抗输注前根据患儿具体情况推荐予静脉推注艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 单药或联合咪达唑仑 0.1 mg/kg（或劳拉西泮 0.01 ～ 0.02 mg/kg，最大 1 mg，或其他等效药物），艾司氯胺酮用药前加用盐酸戊乙奎醚注射液 0.02 mg/kg，以减少气道分泌物。

4.3 输注期间监护及不良反应处理

4.3.1 标准化流程建立及输注方式选择

由于那西妥单抗输注期间可能出现严重输液相关反应，输注全程须在备有心肺复苏药物和设备的环境中进行，输注前在床旁预先备好支持性治疗，以供随时使用[15,19]；推荐各中心根据当地具体情况制定标准化流程；推荐各中心根据当地具体情况组织包括麻醉科、ICU 在内的 MDT 输注团队。上述措施目的在于输液期间对患者实施密切监护，早期识别并及时对症支持处理，这对于管理输注相关不

良反应至关重要。

针对需镇静的患儿，艾司氯胺酮每次追加 0.5 mg/kg，1 h 内最大剂量不超过 4 mg/kg；咪达唑仑每次追加 0.1 mg/kg，总剂量不超过 0.3 mg/kg（或劳拉西泮 0.01 ～ 0.02 mg/kg，最大 1 mg）。输液速度根据患者具体情况进行调整，一般 30 ～ 60 min 即可完成输注。须密切监测患者输注期间和输注完成至少 2 h 内的输注反应体征和症状。那西妥单抗治疗完成后至少 2 h，或最后 1 剂阿片类药物用药后至少 2 h，患者生命体征平稳，一般状态好，方可离院。

4.3.2 疼痛管理

输注期间评估患者疼痛情况，若出现中重度疼痛时，可静脉予阿片类药物，如缓慢静推芬太尼 0.5 ～ 1.0 μg/kg；疼痛无显著缓解或缓解后再次出现中重度疼痛时，可酌情追加，但总量一般不超过 2 μg/kg，或予其他阿片类药物，如氢吗啡酮 0.005 ～ 0.010 mg/kg、吗啡 0.025 ～ 0.1 mg/kg 等。可每 5 min 重复给药 1 次，共给药 4 次；或可根据医生的判断予额外剂量。

对于阿片类药物未能完全控制的疼痛，可考虑使用氯胺酮等其他替代方案以减轻输注相关疼痛。氯胺酮在国外被推荐用于那西妥单抗输注镇痛处理，但因在国内儿童用药中该药物可及性有限，目前尚无应用经验。对需镇静的患儿，推荐使用艾司氯胺酮，同时具有镇痛、镇静作用。此外，建议各中心根据本中心药物可及性具体情况及 WHO 分级镇痛标准，选择合适的镇痛药物。

4.3.3 输注相关反应管理

4.3.3.1 低血压管理

根据低血压标准［＜1 个月收缩压低于 60 mmHg，1 个月～＜1 岁收缩压低于 70 mmHg，1 岁～＜10 岁收缩压低于（70 ＋年龄 ×2）mmHg，≥ 10 岁收缩压低于 90 mmHg］，以及临床是否出现低灌注表现［毛细血管充盈时间≥ 3 秒或皮肤花纹、肤色苍白（需除外环境温度影响）；或意识改变、精神反应差；或动脉血乳酸＞ 2 mmol/L］判断低血压程度及临床表现。

处理方法包括降低输注速度至最初的 50% 或暂停输注，快速液体输注（静脉滴注 0.9% 氯化钠溶液 10 ～ 20 ml/kg，5 ～ 20 min 输入或等量白蛋白），若液体输注 1 ～ 2 剂后效果欠佳，根据血流动力学参数早期应用血管活性药物（如肾上腺素、去甲肾上腺素或多巴酚丁胺等）及纳洛酮（如考虑为阿片类过量）等。除常规生命体征监护外，推荐对血流动力学不稳定患儿应用连续血流动力学监护。若出现循环合并呼吸问题（低氧血症或支气管痉挛），需考虑输注反应，尽早应用肾上腺素肌注，必要时给予儿茶酚胺类药物静脉维持；如好转酌情逐步恢复输注速度。如前次输注发生严重不良反应，可由医生评估下次输注以较低输注速度开始。以上详见图 3。

4.3.3.2 支气管痉挛和低氧血症管理

常见症状包括喉鸣、刺激性干咳及咳喘等，如血氧饱和度≥ 94%，首先降低那西妥单抗输注速度至最初的 50%，同时根据呼吸音判断支气管痉挛部位，并予不同雾化方案：肾上腺素（原液雾化）联合吸入性糖皮质激素（上气道梗阻）、β_2 受体激动剂和（或）M 受体阻断剂联合吸入性糖皮质激素（下气道梗阻）。如出现明显低氧血症（血氧饱和度＜ 94%），予雾化吸入及氧疗，并考虑暂停输注。须根据患儿对氧浓度依赖程度选择普通鼻导管 / 面罩 / 经鼻高流量吸氧或无创机械通气，如反应不佳同时可考虑肌肉注射肾上腺素、静脉应用甲强龙或抗组胺药、升级氧疗级别等。须密切监测呼吸及其他生命体征，如好转则酌情逐步恢复输注速度。以上详见图 3。

4.3.3.3 超敏反应 / 过敏反应管理

超敏反应 / 过敏反应主要表现为皮疹、潮红及皮肤瘙痒等，予口服右氯苯那敏或标准治疗中

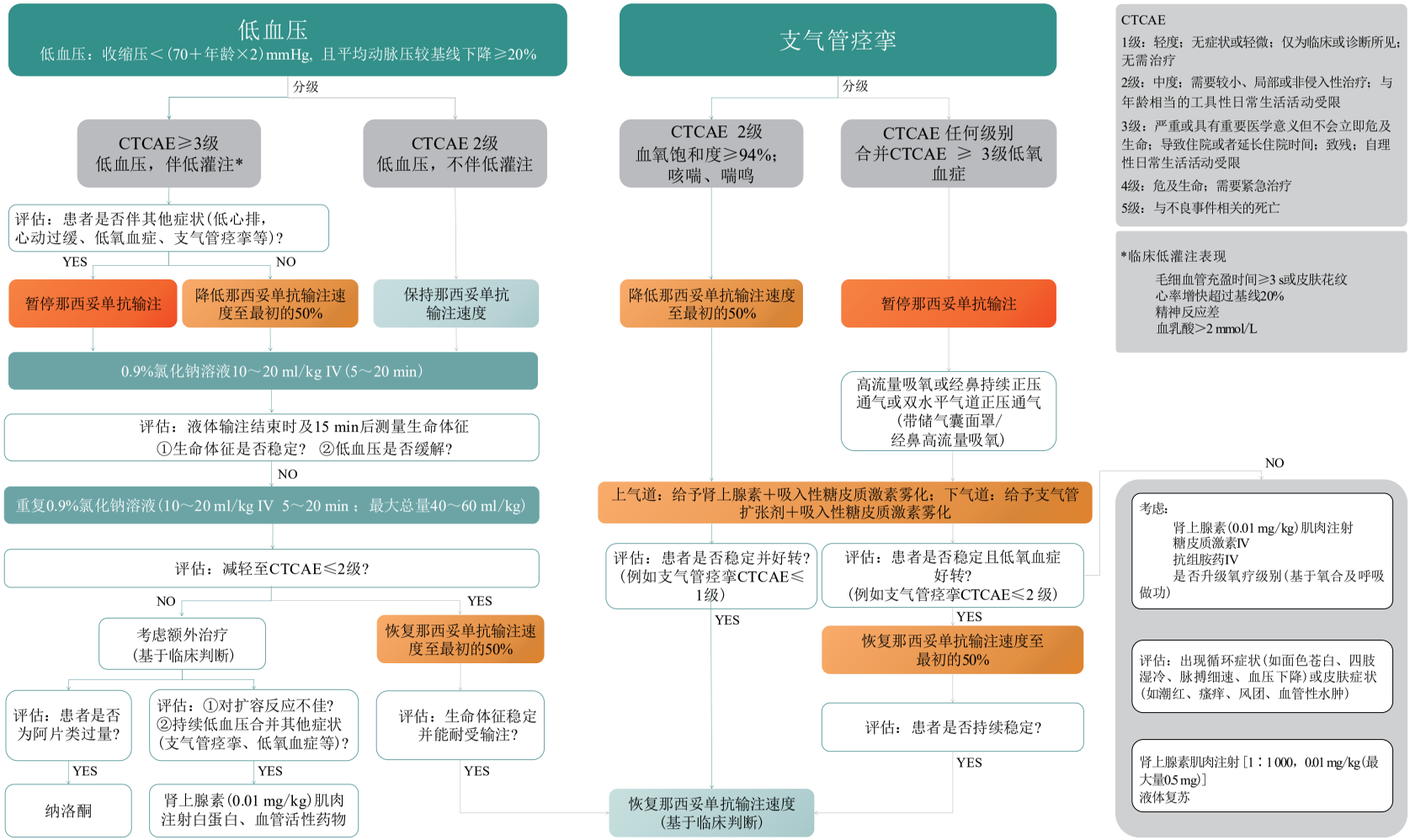


图 3　常见输注反应管理流程 —— 低血压和支气管痉挛

Figure 3　Common infusion response management process – hypotension and bronchospasm

的其他等效药物。如反应不佳，可考虑肾上腺素 0.01 mg/kg 肌肉注射或 IV（最大 0.5 mg）。

对于输注相关反应及疼痛，通常采用降低那西妥单抗输注速度至先前速度的 50% 或暂停输注以有效缓解相关不良反应。但对于长期、反复且对医疗干预无应答及危及生命的输注相关反应，如对医疗干预无应答的疼痛，则需永久停用那西妥单抗。此外，对于一些罕见的远期不良反应也需永久停用那西妥单抗，包括任何严重程度的可逆性后部白质脑病综合征、横贯性脊髓炎、部分或全部视力丧失、3 级且对医疗干预无应答或 4 级高血压、阿片类药物停用后持续存在的尿潴留及严重周围神经病变等。以上详见图 3。

5 疗效评估及随访策略

推荐根据《儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCCG-NB-2021 方案》[8] 实施疗效评估及随访。推荐采用国际 NB 疗效评估标准从原发灶、软组织、骨转移灶及骨髓转移灶维度对临床疗效进行评估，并综合为全身评估，涉及的检查包括组织细胞学检查、解剖及功能影像检查等[38]。鼓励各中心根据临床具体情况，在充分评估获益 - 风险情况下，采用生物学标志物（如神经元特异性烯醇化酶）、多种核素分子探针显像等更多手段监测病情[39]，以补充参考。

在治疗过程中，需每 2 个疗程进行疗效评估，对无骨髓转移的患儿可考虑根据临床实际情况调整骨髓检查频率。停止治疗后，第 1 年每 3 个月进行复查，第 2 年每 4 个月进行复查，第 3 ～ 4 年每半年进行复查。那西妥单抗非输液期间发生的不良事件包括但不限于轻度且可逆的周围神经病变、眼部神经病变及胃肠道反应等，需注意有无相关症状的患者自发报告，无需行常规检查。目前，尚无那西妥单抗导致远期第二肿瘤的报道。

6 结语

随着抗 GD2 单抗药物被引入中国，中国 NB 患儿有了新的治疗选择。海南先行先试区和上市后我国各地医疗中心用药积累的数据显示，在用药预案、人员培训以及给药、监护、急救等设备充分准备情况下，可实现那西妥单抗用药安全、可控，其短期输注方案亦为治疗带来便利，并在一定程度上改善患者及其家庭的生活质量。该共识推荐用药方案基于临床研究、真实世界研究及国内外专家临床实践经验，具体用药需根据患者临床情况进行个体化实施。该类药物上市时间仍相对较短，未来尚需更多病例观察与数据收集分析以进一步验证与探索。

执笔专家：董岿然（复旦大学附属儿科医院）。

协作组专家名单（按姓名汉语拼音排序）：蔡炜嵩（中国医科大学附属盛京医院）、陈伟明（复旦大学附属儿科医院）、董岿然（复旦大学附属儿科医院）、段栩飞（华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院）、方拥军（南京医科大学附属儿童医院）、高举（四川大学华西第二医院）、高群（安徽省儿童医院）、贺湘玲（湖南省人民医院）、黄东生（首都医科大学附属北京同仁医院）、蒋莎义（上海市儿童医院）、黎阳（中山大学孙逸仙纪念医院）、李涛（南京市儿童医院）、李勇（湖南省儿童医院）、刘洪军（安徽省儿童医院）、刘秋玲（中国人民解放军总医院）、刘嵘（首都儿科研究所）、茅君卿（浙江大学医学院附属儿童医院）、钱晓文（复旦大学附属儿科医院）、邵静波（上海市儿童医院）、苏雁（首都医科大学附属北京儿童医院）、王焕民（首都医科大学附属北京儿童医院）、王金湖（浙江大学医学院附属儿童医院）、王景福（山东省肿瘤医院）、王珊（重庆医科大学附属儿童医院）、吴晔明（上海交通大学医学院附属新华医院）、徐敏（上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心）、袁晓军（上海交通大学医学院附属新华医院）、翟晓文（复旦大学附属儿科医院）、张守华（江西省儿童医院）、张伟令（首都医科大学附属北京同仁医院）、张翼鷟（中山大学肿瘤防治中心）、赵强（天津医科大学肿瘤医院）、庄培钧（复旦大学附属儿科医院）。

参考文献：

[1] Su Y, Qin H, Chen C, *et al*. Treatment and outcomes of 1 041 pediatric patients with neuroblastoma who received multidisciplinary care in China[J]. Pediatr Investig, 2020, 4(3): 157-167.

[2] Wu ZL, Schwartz E, Seeger R, *et al*. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas[J]. Cancer Res, 1986, 46(1): 440-443.

[3] Chan GC, Chan CM. Anti-GD2 directed immunotherapy for high-risk and metastatic neuroblastoma[J]. Biomolecules, 2022, 12(3): 358.

[4] 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.

[5] Sharp SE, Trout AT, Weiss BD, *et al*. MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy[J]. Radiographics, 2016, 36(1): 258-278.

[6] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 11-12, 189-190.

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

[8] 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.

[9] PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Neuroblastoma treatment(PDQ®): health professional version[EB/OL]. National Cancer Institute(US), (2022-06-09)[2024-08-01]. https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq.

[10] Sait S, Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(10): 889-904.

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

[12] NCCN clinical practice guidelines in oncology(NCCN Guidelines®). Neuroblastoma, version 1.2024[EB/OL]. (2024-02-07)[2024-08-01]. https://www.nccn.org/guidelines.

[13] Morgenstern D, Mora J, Chan G, *et al*. 74P pivotal trial 201 data on outpatient administration of naxitamab(Hu3F8), a humanized GD2 targeted immunotherapy for the treatment of refractory/relapsed(R/R) high-risk(HR) neuroblastoma(NB)[J]. Ann Oncol, 2020, 31: S1448.

[14] Varo A, Castaneda A, Chamorro S, *et al*. Novel infusion strategy reduces severe adverse events caused by the anti-GD2 monoclonal antibody naxitamab[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1164949.

[15] Mora J, Chan G, Morgenstern D, *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]. Cancer Rep(Hoboken), 2023, 6(1): e1627.

[16] Cheung N, Lazarus H, Miraldi F, *et al*. Ganglioside GD2 specific monoclonal antibody 3F8: a phase Ⅰ study in patients with neuroblastoma and malignant melanoma[J]. J Clin Oncol, 1987, 5(9): 1430-1440.

[17] Cheung N, Guo H, Hu J, *et al*. Humanizing murine IgG3 anti-GD2 antibody m3F8 substantially improves antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity while retaining targeting *in vivo*[J]. Oncoimmunology, 2012, 1(4): 477-486.

[18] Lisby S, Liebenberg N, Bukrinski J, *et al*. Naxitamab, an antibody with distinct complementary determining regions and high binding affinity to disialoganglioside GD2[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(Suppl 4): e28742.

[19] 赛生药业. 那西妥单抗注射液说明书[EB/OL]. (2022-11-30)[2024-08-01]. www.sciclone.com.

[20] Mody R, Yu A, Naranjo A, *et al*. Irinotecan, temozolomide, and dinutuximab with GM-CSF in children with refractory or relapsed neuroblastoma: a report from the children's oncology group[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(19): 2160-2169.

[21] Armitage J. Emerging applications of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor[J]. Blood, 1998, 92(12): 4491-4508.

[22] Cheung I, Hsu K, Cheung N. 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.

[23] Yu A, Gilman A, Ozkaynak F, *et al*. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for

neuroblastoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(14): 1324-1334.

[24] Kushner B, Cheung I, 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]. J Am Med Assoc Oncol, 2018, 4(12): 1729-1735.

[25] Markham A. Naxitamab: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(2): 291-296.

[26] Kushner B, Chan G, Morgenstern D, *et al*. 109P impact of anti-drug antibody(ADA) on naxitamab efficacy and safety[J]. Immunooncol Technol, 2022, 16: 24-25.

[27] National Library of Medicine. Study of chemoimmunotherapy for high-risk neuroblastoma[DB/OL]. (2024-07-03)[2024-08-01]. http://clinicaltrials.gov/study/NCT03189706.

[28] National Library of Medicine. Naxitamab for high-risk neuroblastoma patients with primary refractory disease or incomplete response to salvage treatment in bone and/or bone marrow[DB/OL]. (2024-09-19)[2024-09-20]. http://clinicaltrials.gov/study/NCT03363373.

[29] Mora J, Bear, M, Chan G, *et al*. Naxitamab treatment for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: outcomes from the first prespecified analyses of the pivotal 201 trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33(7): S956.

[30] Mora J, Chan G, Morgenstern D, *et al*. Reduction in curie score in neuroblastoma patients treated with naxitamab[R]. Chicago: American Society of Clinical Oncology(ASCO) Annual Meeting, 2023.

[31] Kushner B, Modak S, Basu E, *et al*. High-dose naxitamab(humanized-3F8) PLUS stepped-up dosing of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for resistant osteomedullary neuroblastoma: major responses and outpatient treatment in a phase Ⅱ trial[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(Suppl 4): e28742.

[32] Modak S, Kushner B, Mauguen A, *et al*. Naxitamab-based chemoimmunotherapy for resistant high-risk neuroblastoma: results of "HITS" phase Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(Suppl 16): 10028.

[33] Munoz J, Larrosa C, Chamorro S, *et al*. Early salvage chemo-immunotherapy with irinotecan, temozolomide and naxitamab plus GM-CSF(HITS) for patients with primary refractory high-risk neuroblastoma provide the best chance for long-term outcomes[J]. Cancers, 2023, 15(19): 4837.

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

[35] Mora J, Castaneda A, Gorostegui M, *et al*. Naxitamab combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as consolidation for high-risk neuroblastoma patients in first complete remission under compassionate use-updated outcome report[J]. Cancers(Basel), 2023, 15(9): 2535.

[36] Kushner B, Modak S, Mauguen A, *et al*. High-dose naxitamab PLUS stepped-up dosing of GM-CSF for patients with high-risk neuroblastoma in first complete remission: a phase Ⅱ trial[R]. Amsterdam: NR2023 – Poster Presentations and Rapid Fire Sessions, 2023.

[37] Larrosa C, Simao M, Munoz J, *et al*. Naxitamab chemo-immunotherapy regimens other than with irinotecan/temozolomide for patients with relapsed/refractory high-risk neuroblastoma[R]. Chicago: American Society of Clinical Oncology(ASCO) Annual Meeting, 2024.

[38] 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.

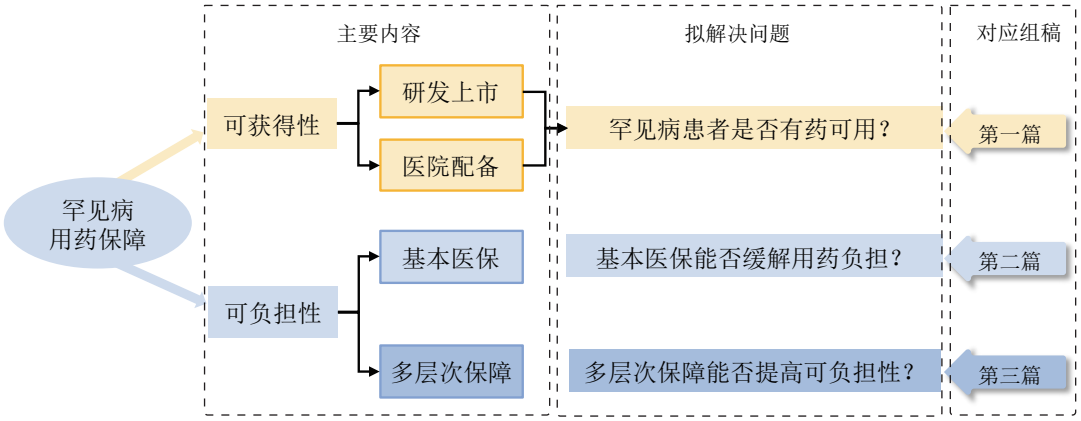
[39] 胡闻竹, 覃春霞, 兰晓莉. 核素显像在神经母细胞瘤中的临床应用及进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(1): 55-60.

(编辑：虞 瑛)

《罕见病用药保障专题》导读

罕见病是对一类患病率极低、患者总数少疾病的统称，其发病机制复杂、治疗费用高、患者生存质量较低，是较为严重的特殊慢病。为此，我国越发关注罕见病患者的用药保障。2020 年中共中央国务院发布《关于深化医疗保障制度改革的意见》，明确提出促进多层次医疗保障体系发展，探索罕见病用药保障机制。国家和地方层面也前后出台多项优惠政策，支持罕见病药物的研发、生产与保障使用。

那么，当前我国罕见病用药保障现状如何？本系列专题聚焦罕见病用药保障，从“可获得性”和“可负担性”两个角度切入，探讨我国罕见病用药保障。思路如下图。



第一篇着重梳理罕见病药物研发上市与医院配备使用情况，评估优化罕见病治疗药物的可获得性；第二篇着重分析罕见病药物基本医保准入与待遇保障现状，评估基本医保保障下罕见病药物的可负担性；第三篇着重评价多层次保障对罕见病药物可负担性的改善作用，探讨罕见病用药多层次保障体系的构建与优化。

希望通过 3 篇文章的梳理，帮助读者了解我国罕见病用药保障的现状与问题，引发更多思考与讨论，以推动罕见病用药保障机制的更多探索与持续完善。



丁锦希，二级教授，中国药科大学研究生院常务副院长、博士生导师。现为全国药学专业学位研究生教育指导委员会秘书长、国家药物政策专家库成员、国家医疗保障局专家库成员、国家卫健委药事管理与药物治疗学委员会政策研究组委员、中国药学会医药知识产权专业委员会主任委员。研究方向为医保管理，医药市场准入以及药物经济学评价。近年来，出版专著5部，发表论文100多篇，其中SCI 5篇，CSSCI 27篇。