

# 卡瑞利珠单抗致免疫相关性多器官损伤一例

李梦娇, 梁平, 单彬, 侯娟\*

河北医科大学第四医院 药学部, 石家庄 050000

**【摘要】** 本文报道1例由卡瑞利珠单抗引起的免疫检查点抑制剂(ICIs)相关性心肌炎合并肌炎及肝损伤等多器官损伤的案例。患者经卡瑞利珠单抗治疗后出现ICIs相关性多器官损伤,由临床药师参与对其症状与药物关联性进行分析,及时给予激素联合免疫抑制剂治疗,患者症状逐渐缓解,后未再重启免疫治疗。通过此案例,以期卡瑞利珠单抗引起的ICIs相关性心肌炎合并肌炎及肝损伤不良反应的鉴别和治疗提供思路。

**【关键词】** 卡瑞利珠单抗;免疫检查点抑制剂;心肌炎;肌炎;肝损伤;多器官损伤;药品不良反应

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2023)04-0085-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.018

## Immune-related multiple organ dysfunction induced by camrelizumab treatment: a case report

LI Meng-jiao, LIANG Ping, SHAN Bin, HOU Juan\*

Department of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

**【Abstract】** The article reports a case of ICIs-related myocarditis accompanied by myositis and liver damage caused by camrelizumab. A patient with esophageal cancer developed immune-related multiple organ dysfunction after administration of camrelizumab, and the symptoms were gradually relieved after treatment of hormone and immunosuppressive agents. The patient did not restart immunotherapy after this adverse reaction. Through this case, we hope to provide methods for the identification, treatment of ICIs-related myocarditis, myositis and liver damage caused by camrelizumab.

**【Key words】** camrelizumab; immune checkpoint inhibitors; myocarditis; myositis; liver damage; multiple organ dysfunction; adverse drug reaction

近年来,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的肿瘤免疫治疗研究进入高峰阶段。ICIs可解除宿主细胞的免疫抑制,制止肿瘤免疫逃逸,其作用机制可能针对正常细胞产生免疫反应,导致免疫相关性不良反应(immune-related adverse events, irAEs)<sup>[1]</sup>。在免疫治疗中,irAEs可能随时发生,累及器官涉及皮肤、肝脏、骨骼肌、神经和心脏等<sup>[2-4]</sup>。然而,ICIs上市时间较短,目前对其用药监护尚缺乏规范化的指导,不良反应发生时不能得到及时处置。本文报道1例卡瑞利珠单抗治疗过程中出现ICIs相关性心肌炎合并肌炎及肝损伤的案例,

探讨不良反应发生原因及治疗,以期为该药物的安全使用提供参考。

## 1 病例介绍

患者,女,69岁,因胸闷、气短和乏力4 d于2022年3月11日来河北医科大学第四医院就诊。既往史:确诊食管鳞状细胞癌5年余,2017年8月1日行食管中段癌切除术,术后行多西他赛+洛铂化疗5个周期。2019年3月14日因右颈淋巴结转移行纵隔淋巴结切除+清扫术。同年4月16日入院放疗,联合单药替吉奥方案化疗。2022年2月10日患者因病情进展,行

\*通信作者:侯娟,硕士研究生,主任药师,研究方向:临床药学。E-mail:1846154302@qq.com

TP(白蛋白紫杉醇 300 mg+洛铂 50 mg)方案化疗+卡瑞利珠单抗 200 mg 静脉输注。

入院查体:神志清,查体合作。双侧眼睑略下垂,右侧为著;右侧颈部及左侧胸壁可见陈旧性手术瘢痕;双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音;心界不大,心音可,律不齐,可闻及早搏,各瓣膜听诊区未闻及杂音;腹软,无压痛反跳痛,肝脾肋下未触及,肠鸣音正常;双下肢水肿。心电图示Ⅲ房室传导阻滞,室性早搏,ST-T改变。血清肌钙蛋白 I (troponin I, Tn I) 2.1 μg/L,肌酸激酶同工酶 (creatine kinase-myocardial bound, CK-MB) 196 μg/L,肌红蛋白 (myoglobin, Myo)>900 μg/L,氨基末端B型钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-ProBNP) 5550 ng/L。

入院诊断:胸闷原因待查,ICIs相关性心肌炎、ICIs相关性肝损伤、ICIs相关性肌无力均不排除;食管胸中段癌术后,放化疗后,免疫治疗后。

## 2 治疗经过

入院当日行冠状动脉造影+临时起搏器植入术,造影结果示冠状动脉血管未见有意义狭窄,考虑患者为ICIs相关性心肌炎。药师查阅相关毒性管理指南<sup>[5]</sup>,建议给予甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗,医师采纳。2022年3月11日—13日给予甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg/次,每日2次,静脉滴注。3月13日患者诉乏力,仍气短头晕,ALT 311.6 U/L,AST 311.1 U/L,考虑患者可能同时合并ICIs相关性肌炎及肝损伤,加用静注人免疫球蛋白 20 g,每日1次,静脉滴注。用药期间监测患者心肌损伤标志物相关指标的变化,严密关注糖皮质激素治疗相关不良反应,同时给予艾司奥美拉唑预防应激性溃疡。3月14日患者Tn I等指标明显下降,后逐渐调整甲泼尼龙琥珀酸钠剂量由 80 mg 降至 40 mg,每日1次。3月18日改为甲泼尼龙片 32 mg,每日1次,口服治疗;3月25日调整剂量为 28 mg,每日1次。3月26日患者病情好转,气短、头晕及乏力、眼睑下垂症状缓解,肝功能指标较治疗前降低,患者及其家属要求出院休养,准予出院。嘱患者出院后继续口服激素每隔1周减量 4 mg。出院2个月后随访,患者诉气短、头晕及眼睑下垂症状痊愈,自行复查肝

功能指标均恢复正常。

## 3 讨论

### 3.1 药品不良反应关联性评价

本例患者出现多器官损伤,根据既往用药及症状表现,药师考虑为ICIs相关性不良反应。为进一步判断患者症状与药物是否相关,药师分别采用Naranjo评分法<sup>[6]</sup>(评估心脏毒性和肌肉毒性)及RUCAM量表<sup>[7]</sup>(评估肝损伤)进行分析。

**3.1.1 Naranjo 评分** ①从症状看,既往已有卡瑞利珠单抗相关心脏毒性或肌无力的报道,本例患者症状符合已知不良反应类型;②从发生时间看,本例患者症状在用药 25 d 后出现,与说明书及文献报道的发生时间 33 d(9~45 d)基本一致;③停药并治疗后患者症状好转;④可排除不良反应由疾病进展或其他原因导致。结果可见,卡瑞利珠单抗Naranjo评分为5分,考虑患者发生相关性心肌炎及肌炎很可能是其所致。

**3.1.2 RUCAM 量表** 本例患者应用卡瑞利珠单抗 25 d 后出现肝功能异常,根据RUCAM量表进行因果关系判定,最终得分为6分,考虑患者出现肝功能异常很可能为药物相关性肝损伤。通过与TP方案中两种药物所致肝损伤的表现进行对比分析,最终得出结论,患者发生的肝损伤很可能是由ICIs治疗引起。

### 3.2 免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的临床特征及治疗

据统计,ICIs引起的心脏毒性属于罕见的irAEs,在irAEs中约占2.09%<sup>[8]</sup>。ICIs可能影响心血管系统,导致心血管不良事件。目前关于免疫性心肌炎的发生机制尚未完全明确,可能与T细胞活化后对肿瘤细胞和心血管组织共有的抗原同时发挥作用有关<sup>[9-12]</sup>。ICIs相关性心肌炎发病时多伴随心电图改变和心脏生物标志物异常,也可能出现射血分数降低、室壁运动异常或伴随其他系统损伤,出现包括心肌炎在内的多器官irAEs。其症状体征及实验室检查多缺乏特异性,因此诊断较困难<sup>[13]</sup>。在临床工作中也会发现更多可能性较大的心肌炎和有可能的心肌炎。

对近5年的免疫治疗相关毒性管理指南进行梳理<sup>[5,13-17]</sup>,ICIs相关心脏毒性一般分为4级,本例患者为3级心脏毒性。根据肿瘤免疫治疗学会建议<sup>[14]</sup>,应

暂停或永久停用ICIs治疗,可静脉注射甲泼尼龙1 mg/kg,待症状缓解可逐渐减少用药剂量;而美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南<sup>[15]</sup>、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南<sup>[17]</sup>和美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南<sup>[5]</sup>则提出,可给予更大剂量的糖皮质激素(甲泼尼龙0.5~1.0 g/d)进行冲击治疗,若24~48 h症状无明显改善,可考虑加用其他免疫抑制剂,并根据需要安装起搏器,永久停用ICIs治疗。本例患者入院当日行临时起搏器置入,术后1~2 d给予大剂量甲泼尼龙琥珀酸钠500 mg,冲击治疗。治疗24 h后复查心肌损伤标志物,Tn I略降低,NT-proBNP呈明显升高;文献报道,NT-proBNP可作为辅助评估患者对治疗响应程度的指标<sup>[8]</sup>,药师考虑目前治疗不佳,原因可能为激素治疗主要针对过度活跃的T细胞反应,而心脏毒性的发生机制可能还包括IgG在心肌细胞表面弥漫性沉积等<sup>[18]</sup>。由于患者同时合并出现ICIs相关性肌炎及肝损伤,药师考虑加用其他免疫抑制剂如静注人免疫球蛋白,医师采纳。3月14日复查Tn I和NT-proBNP水平均较治疗前降低,考虑当前治疗有效。药师查阅资料,大剂量类固醇激素可能与肌无力、肌炎加重相关<sup>[19]</sup>,因此将激素水平调整至80 mg/d,观察患者病情平稳好转,后继续当前治疗。患者连续应用糖皮质激素7 d,3月18日改为甲泼尼龙片口服。

### 3.3 免疫检查点抑制剂相关性肌炎的临床特征及治疗

较高比例的ICIs相关性心肌炎患者也会出现肌炎症状,高达10%的患者可能出现肌无力<sup>[20]</sup>,需引起临床医师的重视。患者可有多种临床表现,如肌痛、肌无力,严重者可有爆发性坏死,如横纹肌溶解症<sup>[21]</sup>。ICIs相关性肌炎的病理生理机制尚不清楚,T细胞介导的针对不明肌肉抗原的免疫反应可能为部分原因。

通过查阅资料,药师判断患者出现的乏力及眼肌无力(眼睑下垂)症状为G2级ICIs相关性肌炎,肌酸激酶检测结果高于正常值3倍以上,指南推荐给予0.5~1.0 mg/(kg·d)泼尼松进行治疗<sup>[17]</sup>。但考虑患者合并严重心脏症状及肝损伤,药师建议应用大剂量糖皮质激素冲击治疗,必要时联用静注人免疫球蛋白。

白。治疗期间患者CK-MB水平明显降低,乏力及眼肌无力症状明显好转。

### 3.4 免疫检查点抑制剂相关性肝损伤的临床特征及治疗

ICIs相关性肝毒性(ICI-induced immune-mediated hepatitis, IMH)主要表现为ALT和(或)AST升高,伴或不伴有胆红素升高,一般无特征性的临床表现<sup>[22]</sup>,可发生于首次使用后任意时间,常见于首次用药后的6~12周<sup>[23]</sup>。在PD-1/PD-L1治疗中,IMH的发生率为1%~3%<sup>[24]</sup>,其发生机制包括活化的T细胞攻击正常肝脏组织、自身抗体的产生以及免疫细胞释放炎症因子介导组织免疫损伤等<sup>[1]</sup>。

CSCO指南将IMH分为G1~G4级,本例患者为G3级肝脏毒性。参照指南应给予口服泼尼松1~2 mg/kg治疗,考虑患者目前因心肌毒性应用大剂量糖皮质激素冲击治疗,因此未再加用口服剂型,辅以异甘草酸镁等保肝药物。患者应用激素后,肝功能明显好转,ALT/AST明显降低。

目前关于ICIs相关性不良反应如心肌炎、肌炎和肝损伤等均有个案报道,但应用ICIs后同时出现ICIs相关性心肌炎合并肌炎及肝损伤等多器官损伤的报道少见。本案例中,临床药师通过查阅文献对iAEs的临床特征及患者出现iAEs的原因进行分析总结,并对比了CSCO、NCCN和ASCO等免疫相关毒性管理指南,以期ICIs的应用及其毒性管理、增加患者用药安全提供理论及实践依据。临床药师在实际的药物治疗管理过程中,要全面评估不良反应风险并加强用药监护,及时发现和处理可能的不良反应。在对肿瘤慢病化管理进行探索与实践的过程中,为患者安全用药保驾护航。

### 【参考文献】

- [1] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [2] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12): 1607-1616.
- [3] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182.
- [4] 周静文,何明基,练辉,等.免疫检查点抑制剂PD-1免疫相关

- 不良反应的临床分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(1): 29-33.
- [5] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities[J]. JNCCN, 2019, 17(3): 255.
- [6] 付玥, 李小平, 于芝颖, 等. 采用诺氏评估量表对紫杉醇致严重腹泻病例报告的因果关系评价[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(20): 2150-2153.
- [7] 范作鹏, 王欣欣, 柳雅立, 等. 免疫检查点抑制剂诱导的免疫介导肝损伤1例及文献复习[J]. 肝脏, 2021, 26(3): 345-347.
- [8] Ball S, Ghosh RK, Wongsasengsak S, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(13): 1714-1727.
- [9] Wang J, Okazaki IM, Yoshida T, et al. PD-1 deficiency results in the development of fatal myocarditis in MRL mice[J]. Int Immunol, 2010, 22(6): 443-452.
- [10] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [11] Reuben A, Petaccia DM, Mcquade J, et al. Comparative immunologic characterization of autoimmune giant cell myocarditis with ipilimumab[J]. Oncoimmunol, 2017, 6(12): e1361097.
- [12] Varricchi G, Galdiero MR, Tocchetti CG. Cardiac toxicity of immune checkpoint inhibitors: cardio-oncology meets immunology[J]. Circulation, 2017, 136(21): 1989-1992.
- [13] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版)[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(20): 1027-1037.
- [14] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95.
- [15] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [16] Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv264-iv266.
- [17] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 52-82.
- [18] 李慧妍, 张美岭, 姚宇晗, 等. 免疫检查点抑制剂的心脏毒性[J]. 心脏杂志, 2020, 32(6): 650-655.
- [19] 范南南, 张子瑾, 王晖, 等. 抗PD-1治疗引起无症状心肌炎合并重症肌无力、肝损伤及肌炎1例报道[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(7): 835-838.
- [20] Dan G, Zaza I, David L. The diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor cardiovascular toxicity: myocarditis and beyond[J]. Vaccines, 2022, 10: 304.
- [21] 王征, 侯维, 郑素军. 卡瑞利珠单抗治疗原发性肝癌致肌炎及横纹肌溶解综合征一例报告[J]. 北京医学, 2021, 43(9): 941-942.
- [22] 胡亚秋. 免疫检查点抑制剂相关肝损伤研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(2): 265-268.
- [23] Laura S, Nicholas C, Miranda P. Toxicities associated with check point inhibitors—an overview[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(17): 7-16.
- [24] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab refractory advanced melanoma; a randomised dose-comparison cohort of a phase I trial[J]. Lancet, 2014, 384(9948): 1109-1111.

收稿日期:2022-06-29

本文编辑:张真真