

• 案例分析 •

卡瑞利珠单抗致风湿性免疫相关不良反应 1 例*

戴春梅^{1,2}, 张白玉^{2,3}, 许佩君^{2,3}

(1. 中山大学附属第六医院药学部, 广东 广州 510655; 2. 广州市黄埔区中六生物医学创新研究院, 广东 广州 510655; 3. 中山大学附属第六医院风湿免疫科, 广东 广州 510655)

[摘要] 临床在应用卡瑞利珠单抗治疗过程中, 除关注反应性皮肤毛细血管增生症、贫血、发热等不良反应外, 还需鉴别其可能导致的风湿性免疫相关不良反应。该文分析了卡瑞利珠单抗致免疫相关风湿性不良反应的临床特点及诊治方案。

[关键词] 卡瑞利珠单抗; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应; 炎性关节炎; 病例报告

DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2024. 02. 037

中图法分类号: R963. 9

文章编号: 1009-5519(2024)02-0347-04

文献标识码: B

卡瑞利珠单抗是我国自主研发的一种人源化高亲和免疫球蛋白 G4 型程序性死亡受体 1(PD-1) 单克隆抗体, 目前已获批多种肿瘤适应证, 包括晚期霍奇金淋巴瘤、晚期肝细胞癌、非小细胞肺癌、晚期食管鳞状细胞癌和晚期鼻咽癌。卡瑞利珠单抗能结合 PD-1 并阻断与其配体(PD-L1) 和主要在抗原呈递细胞上表达的 PD-L2 结合, 阻止 PD-1 及其下游信号通路激活, 并通过激活细胞毒性 T 淋巴细胞和针对肿瘤细胞或病原体细胞介导的免疫应答, 恢复免疫功能^[1]。但在激活 T 细胞时可诱发许多免疫相关不良事件(irAEs)^[2], 并可累及多个系统和部位, 包括胃肠道、内分泌腺、皮肤和肝脏等^[3]。发生率大于或等于 10% 的任何严重程度的不良事件包括反应性皮肤毛细血管增生症(RCCEP)、贫血、发热、甲状腺功能减退、疲劳和蛋白尿等^[4-5]。本研究对应用卡瑞利珠单抗治疗 6 个月后出现风湿性免疫相关不良反应——炎性关节炎(IA) 的病例进行分析, 并与其他已报道的不良反应进行对比分析, 为临床合理用药和不良反应监测提供参考。

1 临床资料

患者, 男, 37 岁, 身高 178 cm, 体重 55 kg, 体重指数为 17.36 kg/m²。因“反复多关节疼痛伴晨僵 4 个月”, 于 2023 年 4 月 24 日收入中山大学附属第六医院风湿科, 患者 2022 年 2 月因“右耳耳闷听力下降, 鼻塞”就诊于中山大学肿瘤防治中心, 诊断为鼻咽未分化型非角化性癌(T₁N₁M₀ IV a 期), 行“吉西他滨+顺铂”诱导化疗联合同步放化疗 5 个疗程。2022 年 6 月底同步放化疗结束后, 予卡瑞利珠单抗 200 mg 单

药治疗, 每 3 周 1 次。入院前 2 周行卡瑞利珠单抗最后 1 个疗程的化疗。患者诉卡瑞利珠单抗治疗期间出现 RCCEP, 未予处理后逐渐消退, 2022 年 12 月开始出现关节疼痛未予重视, 近日关节疼痛明显加重。否认工业毒物、粉尘、放射性物质接触史, 否认嗜烟、嗜酒, 否认冶游史, 家族中无类似病者, 否认“血友病”“地中海贫血”“红细胞葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏症”“精神病”及“恶性肿瘤”等家族遗传倾向性疾病史。

入院查体示: 双肩关节肿胀(-)、压痛(-); 双肘关节肿胀(-)、压痛(-); 双侧腕关节肿胀(-)、压痛(-); 近端指关节肿胀(-)、压痛(-); 远端指关节肿胀(-)、压痛(-); 双膝关节肿胀(-)、压痛(-), 浮髌征(-), 骨擦感(-), 皮温无升高; 双踝关节肿胀(±)、压痛(+), 其余关节无异常; 四肢肌力、肌张力正常; 双下肢无水肿。类风湿因子 6.33 IU/mL, 血沉 72 mm/h, C-反应蛋白 116.82 mg/L, 抗核抗体核颗粒型(1:80)+核均质型(1:80), 抗 dsDNA、抗环瓜氨酸肽抗体无异常。关节彩色多普勒超声示: 双侧掌指关节及近端指间关节未见明显滑膜增厚, 右侧第 1 掌指关节、左侧第 3 掌指关节周围软组织增厚, 双侧腕关节滑膜炎, 右侧踝关节滑膜增厚, 右侧腓骨长肌肌腱周围低回声区, 考虑炎性改变可能。结合患者影像学及检验结果, 考虑为卡瑞利珠单抗治疗引起的 IA。根据诺氏评估量表, 患者使用卡瑞利珠单抗治疗后发生 IA 不良反应评分为 6 分(表 1)。入院后予补钙、补维生素 D、关节理疗、止痛、增强免疫力等治疗, 同时予以塞来昔布 200 mg(每天 2 次), 泼尼松 10 mg(每天 1 次), 羟氯喹 0.1 g(每天 3 次), 关节疼痛有所缓解后出院。

表 1 诺氏评估量表

序号	相关问题	问题分值(分)			计分(分)
		是	否	未知	
1	该 ADR 先前是否有结论性报告	+1	0	0	+1
2	该 ADR 是否在使用可疑药物后发生	+2	-1	0	+2
3	该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有缓解	+1	0	0	0
4	该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现	+2	-1	0	0
5	是否存在其他原因能单独引起该 ADR	-1	+2	0	+2
6	该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现	-1	+1	0	0
7	药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	+1	0	0	0
8	该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解	+1	0	0	0
9	患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应	+1	0	0	0
10	是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0	+1

注:ADR 为药物不良反应;总分大于或等于 9 分,表明药物与不良反应的因果关系为肯定,5~8 分为很可能有关,1~4 分为可能有关,≤0 分为可疑。

2 讨 论

RCCEP 是卡瑞利珠单抗最常见的不良反应。在 1 项卡瑞利珠单抗联合吉西他滨和顺铂治疗复发或转移性鼻咽癌的多中心、随机、双盲、3 期临床试验中,卡瑞利珠单抗组 RCCEP 发生率为 58%,基本上均为 1~2 级的不良事件^[6]。RCCEP 发生机制尚不完全明确,可能是卡瑞利珠单抗过度激活免疫功能,干扰了皮肤组织内促血管生长因子与抑制血管生长因子之间的动态平衡,促进局部毛细血管内皮细胞的良性增生,属于皮肤的免疫应激性反应^[7]。对于 3 或 4 级治疗相关不良事件,常见症状包括谷草转氨酶升高、中性粒细胞计数减少、肺部感染、血胆红素升高、血小板计数减少和血清碱性磷酸酶升高^[4-6,8]。

有文献报道了免疫检查点抑制剂(ICIs)引起免疫相关 IA 的概率为 3%~7%^[9-10],采用 ICIs 治疗到出现肌肉骨骼相关不良反应的中位时间较长,为 38 周左右,晚于其他非风湿性 irAEs^[11],出现 IA 症状的中位时间为 120(48~262)d,可表现为多关节炎或单关节炎,严重程度不一^[12]。目前尚未明确 ICIs 发生 IA 的相关危险因素。从临床分型来看,部分 IA 患者会表现为类似于类风湿性关节炎(RA)的特点,但与传统 RA 不同的是,这部分 IA 患者血清类风湿因子和抗环瓜氨酸肽抗体通常为阴性,但影像学会出现滑膜炎及骨侵蚀表现^[13-15]。1 项系统综述汇总了 372 例 ICIs 相关 IA,发现仅有 9% IA 患者表现为血清学阳性^[16]。本案例患者在应用卡瑞利珠单抗治疗 6 个月 after 出现 IA 症状,且诺氏评估量表评分为 6 分(表 1),考虑本例中卡瑞利珠单抗与 IA 的相关性评价为“很可能”。

免疫稳态可以预防自身免疫性疾病,而细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 和 PD-1 通路对这种平衡至关重要。GUO 等^[17]研究发现,类风湿关节炎患者滑膜组织中 PD-1 表达水平高于骨关节炎患者或健康人群。LIU 等^[18]研究发现,血清可溶性 PD-1 水平与 RA 的 28 关节疾病活动度评分呈正相关,提示 PD-1 可能参与风湿免疫疾病的发病过程。ROBERT 等^[19]假设 T 细胞抗原受体扩增可以被认为是反映整体免疫激活的 ICIs 的药效学效应。由于 irAEs 的出现与克隆多样性的增加可能相关,因此,irAEs 可能是由大量 T 细胞动员引起,其中一些属于自身反应性。另外,还有研究发现,患者采用 ICIs 治疗后血液中循环 B 细胞减少,趋化因子 CXCL13 和浆母 B 细胞水平增加^[20]。上述研究提示了风湿性 irAEs 潜在的发病机制,因此临床医生和药师需要高度警惕风湿性免疫相关不良反应的发生。

ICIs 相关 IA 的治疗需根据患者的临床症状严重程度来确定。国内外相关指南建议:(1)在无禁忌证的情况下,包括非甾体抗炎药物和(或)镇痛药物在内的对症治疗可作为轻中度风湿患者的初始治疗方案。(2)对症治疗不充分或组织炎症仍明显,考虑全身应用糖皮质激素治疗免疫相关的风湿及全身症状。(3)对于可接受剂量的糖皮质激素治疗效果不佳或糖皮质激素需减量的患者,可考虑传统改善病情抗风湿药物(DMARDs),对于报告的各种类型关节炎病例,氨甲蝶呤(单药治疗或联合治疗)是治疗中最常用的药物,其他还包括羟氯喹和柳氮磺吡啶等。(4)对于发生严重风湿和全身 irAEs 或对传统 DMARDs 应答不足的患者,可考虑生物 DMARDs、肿瘤坏死因子拮抗

剂或白细胞介素 6 抑制剂^[12,21]。

综上所述,卡瑞利珠单抗引起的免疫相关 IA 在临床中比较少见,并且 ICIs 引起的风湿性免疫相关不良反应发生时间较其他 irAEs 晚。

参考文献

- [1] ALSAAB H O, SAU S, ALZHRANI R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 561.
- [2] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [3] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [4] HUANG J, XU B, MO H, et al. Safety, activity, and biomarkers of SHR-1210, an anti-PD-1 antibody, for patients with advanced esophageal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1296-1304.
- [5] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: First global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361.
- [6] YANG Y, QU S, LI J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1162-1174.
- [7] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管管增生症临床诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9): 840-848.
- [8] FANG W, YANG Y, MA Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: Results from two single-arm, phase 1 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1338-1350.
- [9] BUDER-BAKHAYA K, BENESOVA K, SCHULZ C, et al. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(2): 175-182.
- [10] KOSTINE M, ROUXEL L, BARNETCHE T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: A single-centre prospective cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(3): 393-398.
- [11] CHITNIS S D, MORTAZAVI A. Clinical guideline highlights for the hospitalist: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *J Hosp Med*, 2023, 18(11): 1013-1016.
- [12] KOSTINE M, FINCKH A, BINGHAM C O, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(1): 36-48.
- [13] CAPPELLI L C, BINGHAM C O. Expert perspective: Immune checkpoint inhibitors and rheumatologic complications [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(4): 553-565.
- [14] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38.
- [15] CAPPELLI L C, BRAHMER J R, FORDE P M, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 48(3): 553-557.
- [16] GHOSH N, TIONGSON M D, STEWART C, et al. Checkpoint inhibitor-associated arthritis: A systematic review of case reports and case series[J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27(8): e317-e322.
- [17] GUO Y, WALSH A M, CANAVAN M, et al. Immune checkpoint inhibitor PD-1 pathway is

down-regulated in synovium at various stages of rheumatoid arthritis disease progression[J]. PLoS One, 2018, 13(2):e0192704.

[18] LIU C, JIANG J, GAO L, et al. Soluble PD-1 aggravates progression of collagen-induced arthritis through Th1 and Th17 pathways[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17:340.

[19] ROBERT L, TSOI J, WANG X, et al. CTLA4 blockade broadens the peripheral T-cell receptor repertoire[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(9):2424-2432.

[20] DAS R, BAR N, FERREIRA M, et al. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade[J]. J Clin Invest, 2018, 128(2):715-720.

[21] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(12):1217-1238.

(收稿日期:2023-08-10 修回日期:2023-09-21)

• 案例分析 •

股骨大粗隆滑移截骨治疗成人 Crowe IV 型 DDH 1 例

付永权¹, 戴科晶^{2△}, 罗冰寒¹

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550002; 2. 贵阳市第四人民医院, 贵州 贵阳 550007)

[摘要] 人工全髋关节置换术(THA)是目前治疗股骨颈骨折、股骨头无菌性坏死及髋部发育不良等的手段之一。对于 Crowe IV 型先天性髋关节发育不良(DDH)患者, 由于高脱位等解剖异常, 使得 THA 具有较高挑战性。该文回顾性分析了 1 例成人 Crowe IV 型 DDH 患者临床资料, 在 THA 中采用股骨大粗隆滑移截骨来解决患肢延长问题, 取得了较好疗效。

[关键词] 股骨大粗隆滑移截骨; 人工全髋关节置换术; 先天性髋关节发育不良

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.02.038

文章编号:1009-5519(2024)02-0350-04

中图法分类号:R687.4

文献标识码:B

先天性髋关节发育不良(DDH)是一种以髋关节形态异常为特征的疾病, 包括髋关节畸形、髋臼发育不良、髋关节半脱位、髋关节脱位等, 其中以关节囊松弛、髋臼变窄、股骨颈前倾角变大、股骨髓腔狭窄等病理改变为主。对于成人 Crowe IV 型 DDH, 采用人工全髋关节置换术(THA)是目前有效的治疗方法^[1-2]。在重建髋臼时, 一般假体应安放在真臼位置, 使得患肢较术前大大延长, 从而导致周围神经、软组织、血管等受到牵拉, 严重者可能出现周围神经症状。目前主要使用股骨近端截骨来解决患肢延长及旋转问题^[3]。常用的截骨方式有斜形、双“V”字形、“Z”字形、横行等截骨方式^[4-5]。本文报道了在 THA 中采用股骨大粗隆滑移截骨治疗 1 例(2 髋)成人 Crowe IV 型 DDH 患者, 取得了较好疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者, 女, 22 岁, 因“发现跛行 15 余年, 双髋疼痛 1 余年”入院。查体: 双髋外侧压痛、叩击痛及纵向叩击痛, 双侧活动范围因护痛未查, 双髋“4”字试验阳性, 双下肢肢端感觉、血循正常, Harris

评分 50 分, 疼痛视觉模拟量表(VAS)评分 8 分。既往体健, 否认糖尿病、冠心病、高血压、类风湿、结核等病史。双髋正侧位 X 线片示: 双侧发育性髋关节发育不良并脱位。血常规、凝血功能、血糖、心电图、胸部 X 线片、双下肢血管彩色多普勒超声等未见明显异常。诊断: 双侧 Crowe IV 型 DDH。

1.2 手术规划 完善各项检查(图 1), 明确患者真臼位置及大小、与假臼距离。根据患者双下肢、股骨长度, 初步决定肢体延长距离约 3.5 cm。拟以真臼建立运动中心, 行股骨大粗隆滑移截骨术。考虑患者术后恢复及功能锻炼情况, 手术分 2 次进行, 先行左髋手术, 2~3 个月待患者恢复耐受后行右髋手术。

1.3 手术方法 腰硬联合麻醉生效后, 常规消毒、铺巾, 患者取侧卧位, 经后外侧入路, 逐层切开皮肤、皮下组织, 充分松解髋关节及股骨近端周围组织, 自大粗隆顶端内侧斜向外下方以摆锯截骨, 形成一块约 10 cm 臀中肌、股外侧肌附着的骨块。向前牵开后对真臼周围组织松解, 直至充分显露真臼。保持前倾 20°, 外展 30°, 在真臼处依次用髋臼磨打磨, 保持前倾 20°, 外展 30°, 在真臼处依次用髋臼磨打磨, 保持前倾 20°, 外展 30°。