



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.17

文章编号: 2095-1264(2023)06-0773-04

## 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼致严重皮肤 不良反应 1 例<sup>\*</sup>

戴 丽, 王凤玲, 孟祥云<sup>\*</sup>

(合肥市第二人民医院 药学部, 安徽合肥, 230011)

**摘要:** 1 例 80 岁男性患者因左肺腺癌行 6 周期化疗后进展, 采用免疫治疗, 给予卡瑞利珠单抗 0.2 g 静脉滴注 (d1, 21 d 为 1 个周期)。首次静脉滴注卡瑞利珠单抗后 1 周, 患者躯干部出现多处皮疹伴瘙痒, 对症治疗后好转。继续第 2 周期卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后 5 d, 患者头面部、躯干及四肢再次出现大面积皮疹伴瘙痒, 诊断为发疹型药疹。停用卡瑞利珠单抗及阿帕替尼, 给予糖皮质激素和抗过敏药物等治疗, 10 d 后皮疹基本消退。

**关键词:** 程序性死亡受体 1; 卡瑞利珠单抗; 阿帕替尼; 药品不良反应; 皮疹

**中图分类号:** R730.6; R734.2 **文献标识码:** A

## Severe cutaneous adverse reaction caused by camrelizumab combined with apatinib: a case report<sup>\*</sup>

DAI Li, WANG Fengling, MENG Xiangyun<sup>\*</sup>

(Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei, 230011, Anhui, China)

**Abstract:** An 80-year-old man received immunotherapy with intravenous infusion of camrelizumab 0.2 g (d1, 21 days as a circle) because of tumor progression of left lung adenocarcinoma after 6 cycles of chemotherapy. One week after the first intravenous infusion of camrelizumab, the patient developed multiple rash with pruritus on the trunk, and it was improved after symptomatic treatment. Five days after the second intravenous infusion of camrelizumab combined with apatinib, the patient reappeared a large area of rash with pruritus on the head, face, trunk and limbs, and was diagnosed as having exanthematous drug eruption. Then camrelizumab and apatinib were stopped, and glucocorticoid and antiallergic treatment were given. Ten days later, the rash was almost disappeared.

**Keywords:** Programmed death-1; Camrelizumab; Apatinib; Adverse drug reactions; Rash

### 前言

免疫疗法联合小分子抗血管生成药物作为抗肿瘤治疗的新方案,在一定程度上提高了抗肿瘤治疗效果,给患者带来更多生存获益,但相关不良反应的风险也可能增加<sup>[1]</sup>。本文就 1 例肺腺癌患者接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后出现严重皮肤不良反应的病例进行分析,以期引起临床医生和

药师的重视。

### 1 病例资料

患者男,80岁,身高 168 cm,体重 66 kg。2019 年 11 月患者因胸痛不适入院,入院后完善相关检查,肺穿刺活检确诊为左上肺腺癌(cT3N0M0, II b 期, PS 评分 1 分),给予肺消融术治疗,术后行 6 周期吉西他滨(1.4 g, d1、d8)+卡铂(0.3 g, d1)化疗。2021 年

<sup>\*</sup>基金项目:国家自然科学基金青年项目(82003849)。

作者简介:戴丽,女,硕士,副主任药师,研究方向:临床药学。

<sup>\*</sup>通信作者:孟祥云,男,主任药师,研究方向:药事管理。

1 月 PET-CT 显示左上肺腺癌伴左侧部分肋骨转移;复查胸部 CT 见肿瘤病灶较前增大,疾病进展,医生建议行免疫治疗。3 月 10 日给予第 1 周期卡瑞利珠单抗(盛迪亚生物制药,批号 202102014F)0.2 g 静脉滴注,q3w。4 月 13 日拟行第 2 次免疫治疗时,患者诉近 1 周躯干部出现多处皮疹伴瘙痒,予以卤米松软膏和夫西地酸乳膏外用、氯雷他定片口服治疗。治疗 1 周后,患者躯干部皮疹症状较前好转,余无不适。4 月 22 日给予第 2 周期卡瑞利珠单抗 0.2 g 静脉滴注,q3w+阿帕替尼(江苏恒瑞制药,批号 200827KF)0.25 g 口服,qd。4 月 28 日复查血常规、心肌酶未见明显异常,皮疹好转,予以出院。

2021 年 5 月 4 日患者因周身皮疹伴瘙痒 5 d 入院。入院体检:体温 36.2 °C,心率 91 次/分,呼吸 20 次/分,血压 140/90 mmHg,体重 62.5 kg。皮肤科体检:头面部、躯干及四肢可见弥漫性红色斑疹、斑丘疹,部分可见鳞屑,部分融合成片,双手背、面部明显肿胀,全身皮疹覆盖面积约 50%。实验室检查:白细胞计数  $6.31 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,中性粒细胞百分比 83.5%,淋巴细胞百分比 11.5%,单核细胞百分比 4.4%,嗜酸性粒细胞百分比 0.3%,红细胞计数  $4.44 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ ,血红蛋白  $115 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,血小板计数  $177 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,白蛋白  $36.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,血钾  $4.01 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,血钠  $137 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,谷草转氨酶  $22 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,丙氨酸氨基转移酶  $23 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ,肌酐  $61.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,C 反应蛋白  $29.72 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。患者既往有高血压病史 20 余年,糖尿病史 2 年余,脑梗塞病史多年,结核病史 10 余年,否认药物及食物过敏史。入院诊断:药物性皮炎(发疹型)。根据美国国家癌症研究所常见不良反应术语评定标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0 版,患者目前皮肤毒性分级为 G3,予以甲泼尼龙琥珀酸钠 30 mg 静脉滴注,bid,d1-d7;甲泼尼龙琥珀酸钠 30 mg 静脉滴注,qd,d8-d10;同时予以卤米松软膏外用,口服枸地氯雷他定(8.8 mg,qd)、赛庚啶(2 mg,qn)等治疗,并停用卡瑞利珠单抗及阿帕替尼抗肿瘤治疗。5 月 13 日患者头面部、躯干及四肢皮疹明显消退,瘙痒明显减轻,予以出院。患者出院半个月后,临床药师对患者进行电话随访,患者自述未再出现皮疹。

## 2 讨论

根据我国药品不良反应(adverse drug reactions, ADR)关联性评价方法<sup>[2]</sup>评价如下:(1)时间合

理性:2021 年 4 月 22 日给予卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗,1 周后出现全身皮疹伴瘙痒。(2)是否符合药物已知的 ADR 类型:两种药品说明书均记载了皮肤相关不良反应,同时查阅文献,两种药品均有皮疹相关报道<sup>[3-4]</sup>。(3)停药或减量后,ADR 是否消失或减轻:患者停用卡瑞利珠单抗和阿帕替尼,并给予甲泼尼龙、枸地氯雷他定等治疗后,皮疹症状明显好转。(4)再次使用药品是否再次出现同样 ADR:患者皮疹好转后出院,未再使用卡瑞利珠单抗和阿帕替尼。(5)ADR 是否可用合并用药、病情进展或其他治疗的影响来解释:患者入院前后一直常规服用厄贝沙坦片、瑞格列奈片、瑞舒伐他汀钙片,并多次接受鸦胆子油乳注射剂抗肿瘤治疗,发生皮疹后也未停药,故可排除鸦胆子油乳注射剂等合并用药的影响。因此,判定卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼致严重皮肤不良反应为“可能”。根据诺氏评分量表<sup>[5]</sup>评分标准对本例患者进行评分,得分为 7 分,提示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼与皮疹的关联性为“很可能”。

本例患者应用的程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂为国产原研药卡瑞利珠单抗,是一种新型人源化免疫球蛋白 G4 型单克隆抗体,可通过阻断 PD-1 与程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)/PD-L2 结合,解除对 T 细胞的免疫抑制效应,产生抗肿瘤作用,目前已用于多种恶性肿瘤的治疗<sup>[6-8]</sup>。皮肤毒性是 PD-1 抑制剂常见的不良反应,通常发生在治疗早期,出现的中位时间为 3.6 周,主要表现为红斑、皮疹、瘙痒<sup>[3]</sup>。PD-1 抑制剂诱导的皮疹多为自限性(1 级或 2 级,皮疹覆盖面积不超过体表面积的 30%),通常外涂糖皮质激素软膏或口服 H<sub>1</sub>受体阻断剂可缓解症状<sup>[9]</sup>。这与本例患者第一次应用卡瑞利珠单抗发生皮疹的时间、分级极为相似。一项多中心、随机 III 期临床研究结果显示<sup>[10]</sup>,555 例接受帕博利珠单抗单药治疗的鼻咽癌患者中,皮疹的发生率为 13.4%~14.7%,未出现 3~5 级皮疹。Fang 等<sup>[11]</sup>报道,93 例使用卡瑞利珠单抗二线治疗的复发或转移性鼻咽癌患者中,16.1%的患者出现 1~2 级皮疹,未见 3~4 级皮疹。卡瑞利珠单抗致皮疹的机制目前尚不明确,可能与 T 细胞被非特异性激活,攻击表皮和真皮的异常抗原,与正常皮肤组织产生交叉反应有关<sup>[12-13]</sup>。

阿帕替尼是一种新型小分子血管生成抑制剂,

常见不良反应为高血压、手足综合征、蛋白尿等<sup>[14]</sup>。一项临床前试验结果显示,在肺癌小鼠模型中,低剂量阿帕替尼(60 mg·kg<sup>-1</sup>)联合PD-1抑制剂可显著抑制肿瘤生长,减少肿瘤转移灶数量,延长小鼠生存期,还可增加CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,减少肿瘤相关巨噬细胞的招募,降低肿瘤组织和血清转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)表达水平,进而改变肿瘤微环境,增强PD-1抑制剂的抗肿瘤作用<sup>[15]</sup>。临床研究进一步证明,在晚期三阴性乳腺癌患者中,阿帕替尼可协同PD-1抑制剂起到抗肿瘤作用<sup>[16]</sup>。体外机制研究再次印证阿帕替尼可抑制PD-L1表达,诱导非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)细胞自噬和凋亡<sup>[17]</sup>。这些研究结果提示,阿帕替尼可增强PD-1/PD-L1抑制剂的活性,与卡瑞利珠单抗联合具有一定的协同抗肿瘤作用。Xu等<sup>[18]</sup>研究发现,26例采用阿帕替尼二线治疗的NSCLC脑转移患者中,皮疹的发生率为19.2%,未观察到3~5级皮疹。然而,有研究报道,105例无靶向驱动基因突变的晚期非鳞NSCLC患者在接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后,有34.3%的患者出现皮疹,其中1例出现3级以上皮疹<sup>[19]</sup>。Yang等<sup>[20]</sup>报道,1例晚期胆囊癌患者给予卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后出现中毒性表皮坏死松解症。本例患者首次应用卡瑞利珠单抗出现皮疹后,再次给予卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼出现严重皮疹。由此可见,与单药治疗相比,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼可增加皮肤不良反应的发生频率和严重程度。因此,临床医生联合使用此类药物时需警惕严重皮肤不良反应的发生。其机制可能与联合治疗相较单药治疗增加CD8<sup>+</sup>T细胞浸润、上调γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)表达,进一步增强免疫应答有关<sup>[21]</sup>。遗憾的是,本例患者发生严重皮疹后并未做病理检测,无法评估真皮-表皮交界处CD8<sup>+</sup>T细胞数量及PD-1/PD-L1表达水平。另外,有学者认为,免疫检查点抑制剂诱发的皮疹呈剂量依赖性<sup>[21]</sup>。本例患者接受2周期卡瑞利珠单抗治疗,临床药师认为其严重皮疹不排除可能与PD-1抑制剂剂量累积有关。本例患者给予卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼后出现严重皮疹并导致入院治疗,临床较为少见。结合免疫治疗相关毒性的管理指南<sup>[22]</sup>,本例患者皮肤毒性分级为G3,临床药师建议暂停免疫治疗,给予糖皮质激素及抗组胺类药物对症治疗,并对患者及其家属做好用药教育:(1)在皮

疹和瘙痒发生期间,嘱患者保持皮肤清洁,避免抓挠皮肤;(2)用温水清洗,避免热水烫伤皮肤造成感染,若发生感染,可外用1%~2%的红霉素;(3)宜穿宽松、舒适的衣服,注意防晒;(4)建议皮肤科会诊,完善皮肤组织活检,但患者及其家属拒绝皮肤活检。2021年7月7日患者行基因检测,结果显示间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因融合突变,口服克唑替尼(0.25 g, bid)靶向治疗,未出现皮疹及其他ADR。

PD-1抑制剂和抗血管生成药物上市时间均较短,尤其是本例患者使用的卡瑞利珠单抗尚在新药监测期内,缺乏基于真实世界的药品上市后安全性评价。临床药师用药前应仔细询问患者病史和用药史、分析联合用药方案的合理性,治疗过程中加强皮肤不良反应的监测,做好患者的用药教育,避免严重ADR的发生,从而确保患者用药安全。

#### 参考文献

- [1] AMIN A, PLIMACK E R, ERNSTOFF M S, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study [J]. *J Immunotherapy Cancer*, 2018, 6: 109. DOI: 10.1186/s40425-018-0420-0.
- [2] 李博,高蕊,李睿,等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(12): 1465-1470. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7777.2012.10.009.
- [3] GEISLER A N, PHILLIPS G S, BARRIOS D M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132.
- [4] TIAN Z C, GU Z Y, WANG X, et al. Efficacy and safety of apatinib in treatment of osteosarcoma after failed standard multimodal therapy: an observational study [J]. *Medicine*, 2019, 98(19): e15650. DOI: 10.1097/MD.00000000000015650.
- [5] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- [6] DUAN J C, CUI L G, ZHAO X C, et al. Use of immunotherapy with programmed cell death 1 vs programmed cell death ligand 1 inhibitors in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(3): 375-384. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5367.
- [7] 王选年,史焯萍,岳锋. PD-1/PD-L1抗体阻断药物的研究进展与临床应用[J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2021, 49(2): 87-92. DOI: 10.16366/j.cnki.1000-2367.2021.02.012.
- [8] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361. DOI: 10.1007/s40265-019-01167-0.
- [9] COLLINS L K, CHAPMAN M S, CARTER J B, et al. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors [J].

- Curr Probl Cancer, 2017, 41(2): 125–128. DOI: 10.1016/j.cuproblecancer.2016.12.001.
- [10] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521–2532. DOI: 10.1056/nejmoa1503093.
- [11] FANG W F, YANG Y P, MA Y X, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase I trials [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1338–1350. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30495-9.
- [12] BELUM V R, BENHURI B, POSTOW M A, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 12–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.010.
- [13] GAO J, HE Q, SUBUDHI S, et al. Review of immune-related adverse events in prostate cancer patients treated with ipilimumab: MD Anderson experience [J]. *Oncogene*, 2015, 34(43): 5411–5417. DOI: 10.1038/onc.2015.5.
- [14] 李萍, 贾乐川, 付岩, 等. 甲磺酸阿帕替尼不良反应中文文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(5): 546–548. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.05.14.
- [15] ZHAO S, REN S X, JIANG T, et al. Low-dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of PD-1/PD-L1 blockade in lung cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 630–643. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0640.
- [16] WANG Q H, GAO J Z, DI W, et al. Anti-angiogenesis therapy overcomes the innate resistance to PD-1/PD-L1 blockade in VEGFA-overexpressed mouse tumor models [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(9): 1781–1799. DOI: 10.1007/s00262-020-02576-x.
- [17] XIE C F, ZHOU X, LIANG C H, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 266. DOI: 10.1186/s13046-021-02069-4.
- [18] XU J P, LIU X Y, YANG S, et al. Apatinib monotherapy or combination therapy for non-small cell lung cancer patients with brain metastases [J]. *Oncol Res*, 2020, 28(2): 127–133. DOI: 10.3727/096504019X15707896762251.
- [19] ZHOU C C, WANG Y N, ZHAO J, et al. Efficacy and biomarker analysis of camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced nonsquamous NSCLC previously treated with chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1296–1304. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3136.
- [20] YANG Y H, LI J, TILL B G, et al. Toxic epidermal necrolysis-like reaction following combination therapy with camrelizumab and apatinib for advanced gallbladder carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 728253. DOI: 10.3389/fonc.2021.728253.
- [21] CAI, X M, WEI B, LI L L, et al. Apatinib enhanced anti-PD-1 therapy for colon cancer in mice via promoting PD-L1 expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106858. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106858.
- [22] BRAHMER J R, LACCHETTI C, THOMPSON J A. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(4): 247–249. DOI: 10.1200/JOP.18.00005.

校稿: 李征 于静

**本文引用格式:** 戴丽, 王凤玲, 孟祥云. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼致严重皮肤不良反应 1 例[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(6): 773–776. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.17.

**Cite this article as:** DAI Li, WANG Fengling, MENG Xiangyun. Severe cutaneous adverse reaction caused by camrelizumab combined with apatinib: a case report [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(6): 773–776. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.17.