

# 卡度尼利单抗注射液治疗晚期胃癌致垂体危象1例



徐倩, 徐婷

上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科(上海 200025)

**【摘要】** 1例75岁女性胃癌患者接受卡度尼利单抗(500 mg, ivd, d1) + 白蛋白结合型紫杉醇(300 mg, ivd, d1) + 替吉奥(40 mg, po, bid, d2~15)治疗, 21 d为1个周期。4周期治疗结束后入院检查, 提示促肾上腺皮质激素 $< 1.00 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 血皮质醇 $0.42 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$ , 血钠 $131 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 考虑为免疫检查点抑制剂相关垂体炎, 入院第4天突发垂体危象, 考虑为卡度尼利单抗所致, 予以大剂量糖皮质激素口服、补液、纠正电解质紊乱等治疗后, 第9天患者垂体危象基本缓解。卡度尼利单抗致垂体危象在临床中较为罕见, 提示临床如患者在用药期间出现乏力、纳差、低钠血症等情况, 应警惕药物相关垂体炎的可能性, 评估内分泌腺体功能, 从而及时采取治疗, 对改善患者预后具有重要临床意义。

**【关键词】** 卡度尼利单抗; 垂体危象; 免疫相关不良事件; 药品不良反应

## A case of pituitary crisis caused by cadonilimab treatment of advanced gastric cancer

XU Qian, XU Ting

Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: XU Ting, Email: crazyxt2014@163.com

**【Abstract】** A 75-year-old female patient with gastric cancer received cadonilimab (500 mg, iv, d1) combined with albumin-bound paclitaxel (300 mg, iv, d2) and tegafur, gimeracil and oteracil potassium (40 mg, po, bid, d2-15) and 21 days was a cycle. Admission examination at the end of 4 cycles of treatment, laboratory tests showed adrenocorticotrophic hormone  $< 1.00 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , cortisol  $0.42 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$  and serum sodium  $131 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis was diagnosed, and pituitary crisis was developed on the 4th day. The diagnosis of hypophysitis concurrent with pituitary crisis was considered to be related to cadonilimab. High-dose glucocorticoids replacement and symptomatic treatment such as rehydration to maintain electrolyte imbalance were given. On the 9th day after admission, the patient was basically in remission. The administration of cadonilimab may cause pituitary crisis, which is relatively rare in clinical practice. This case reminds that the possibility of hypophysitis when patients emerge with the symptom of fatigue and anorexia along with hyponatremia. Assessment of endocrine gland function, correct diagnosis and proper therapy are of significant

DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312065](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312065)

通信作者: 徐婷, 硕士, 主管药师, Email: crazyxt2014@163.com

clinical value to improve the patients' prognosis.

**【Keywords】** Cadonilimab; Pituitary crisis; Immune-related adverse event; Adverse drug reaction

免疫检查点抑制剂 (immune-checkpoint inhibitors, ICIs) 通过调控免疫应答杀伤肿瘤细胞, 而过度活化的免疫细胞也可导致机体发生自身免疫损伤, 由此引发免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAE)。这种损伤可累及机体所有器官或系统, 内分泌不良反应是其中最为常见的不良反应之一。ICIs 相关垂体炎是以垂体炎症和细胞浸润为特征的内分泌系统 irAE, 多见于细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 抑制剂治疗后。卡度尼单抗作为我国原研首项程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) /CTLA-4 双靶点 ICI, 上市后的安全性数据尚不足。本文报道 1 例卡度尼单抗联合化疗治疗晚期胃癌过程中发生垂体危象的案例, 探讨免疫相关垂体炎的发生机制、临床特征和应对措施, 为临床安全用药提供参考。本研究已通过上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会审核, 并获得患者知情同意。

## 1 病例资料

患者, 女, 75 岁, 2019 年 4 月因确诊胃癌于外院行腹腔镜下胃癌根治术, 术后未行辅助化疗。因残胃吻合口复发, 2021 年 5 月 1 日起行 4 个周期 XELOX 方案化疗 (奥沙利铂 + 卡培他滨), 8 月 22 日于上海交通大学医学院附属瑞金医院 (以下简称“我院”) 行全胃切除伴食管空肠吻合术 (残胃切除), 术后病理示中-低分化腺癌, 浸润至固有肌层, 胃周围淋巴结 3 枚, 未检出癌转移。术后予以卡培他滨片维持治疗。2022 年 7 月复查上腹部 CT 示肝左叶下方结节, 转移待排, 提示疾病进展, 于外院行 1 周期纳武利尤单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗, 治疗后发生大面积皮疹, 激素冲击治疗后好转。2022 年 8 月 10 日至我院调整治疗方案, 予 4 个周期卡度尼单抗 (中山康方生物医药有限公司, 125 mg : 10 mL, 批号: AA104P02208008) 500 mg, ivd, d1+nab-PS 方案 (白蛋白结合型紫杉醇 300 mg, ivd, d1+替吉奥 40 mg, po, bid, d2~15), 每 3 周给药一次治疗,

末次治疗 10 月 16 日。8 月 9 日治疗前基线检查: 促肾上腺皮质激素 (adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)  $18.5 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  (参考值:  $7.0 \sim 65.0 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 血皮质醇 (8:00)  $7.71 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$  (参考值:  $6.7 \sim 22.6 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$ ), 血钠  $143 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  (参考值:  $136 \sim 146 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。11 月 1 日患者因头晕数日至我院急诊就诊, 头颅 CT 检查未见异常, 化验结果示白细胞计数下降 2 级, 中性粒细胞计数下降 3 级, 低钠血症 1 级, 肝肾功能和心肌酶谱指标正常。急诊医师给予皮下注射人粒细胞刺激因子, 并嘱口服补液盐溶液纠正电解质紊乱, 后患者复查血常规提示白细胞计数、中性粒细胞计数恢复正常。2022 年 11 月 7 日入我院肿瘤内科, 拟行进一步治疗。入院诊断: ①胃恶性肿瘤 (中-低分化腺癌, 术后复发 IV 期); ②肝继发恶性肿瘤; ③低钠血症。

入院体检: 神清, 精神一般, 颈软, 无全身皮肤黏膜黄染, 患者诉乏力、纳差明显。患者既往无高血压、糖尿病等慢性病史。11 月 8 日垂体相关腺轴功能检查, 次日下午结果示: ACTH  $< 1.00 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1} \downarrow$ , 血皮质醇 (8:00)  $0.42 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{dL}^{-1} \downarrow$ , 血钠  $131 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , 钾  $4.63 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 游离甲状腺素  $9.29 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 促甲状腺素  $1.81 \text{ } \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。完善垂体增强 MRI: 垂体强化不均匀, 请结合临床症状综合考虑。10 日上午内分泌科会诊考虑 ICIs 相关垂体炎, 建议予以氢化可的松替代治疗 (12:00 予  $120 \text{ mg}$ , 16:00 予  $80 \text{ mg}$ , po)。10 日夜间患者突发意识不清、呼之不应, 无明显肢体抽搐、双眼上翻、牙关紧闭症状, 生命体征平稳, 持续约 1 h 后完全清醒。立即给予甲泼尼龙  $40 \text{ mg}$ , ivd, 10 min 后患者再发意识不清, 症状同前, 持续约 1 h 后清醒, 再次给予甲泼尼龙  $40 \text{ mg}$ , ivd, 辅以保肝护胃、维持电解质等治疗。神经内科会诊, 考虑患者意识障碍可能与垂体危象、电解质紊乱等相关。11 日复查电解质血钠  $126 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , 予以甲泼尼龙  $80 \text{ mg}$ , ivd, 艾普拉唑钠  $10 \text{ mg}$ , ivd 护胃, 当天下午为救治垂体危象转入内分泌科。入科后告病重、予一级护

理、心电监护，予大剂量氢化可的松口服（11月12日8:00 120 mg, 16:00 50 mg; 11月13日起早 100 mg, 下午 50 mg）、补液、纠正电解质紊乱，同时 q4h 监测血电解质、肾功能。15日患者病情好转，复查电解质血钠  $140 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，氯  $111 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ ，考虑患者垂体危象缓解，转回肿瘤科，11月16日患者病情平稳，予以出院。出院后继续口服氢化可的松对症治疗（11月16—18日8:00 75 mg, 16:00 25 mg; 11月19—21日 20 mg, po, tid）。随访至2023年7月，患者肿瘤病灶稳定，但 ACTH 仍低于正常范围，口服醋酸可的松替代治疗中。

## 2 讨论

与单纯免疫治疗相比，联合治疗发生药品不良反应甄别的难点在于鉴别诊断。传统化疗药物所致不良反应主要包括骨髓抑制、消化道症状等，常规对症处理可逐步恢复。部分特殊的不良反应如肾上腺垂体功能减退，可能更倾向于 ICI 所致。卡度尼利单抗是一种新型双特异性抗体，于2022年6月29日获得国家药品监督管理局批准上市，用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者，目前已开展包括胃癌在内的多项临床研究。本例患者残胃手术后行免疫联合化疗综合治疗，治疗前垂体靶腺激素未见异常，为行第5个周期治疗入院，影像学检查评估疾病稳定，但患者诉乏力、纳差，实验室检查心肌酶谱、甲状腺轴未见异常，临床检验可见 ACTH 和皮质醇呈绝对低值，合并3级低钠血症，垂体 MRI 增强检查未见明显异常。从首次使用卡度尼利单抗至突发垂体危象，时间为4个治疗周期（约12周）。诺氏不良反应评估量表<sup>[1]</sup>评分为5分，其中卡度尼利单抗说明书中已有垂体炎相关不良反应证据（1分），垂体炎发生在应用卡度尼利单抗治疗后（2分），未发现其他原因能单独导致垂体炎（2分），提示患者突发垂体危象与卡度尼利单抗的关联性为“很可能”。根据美国肿瘤免疫治疗学会的临床管理建议<sup>[2]</sup>，当临床判断患者存在可疑垂体功能减退（恶心、乏力、低钠血症、低血压等）时，应立即检测血皮质醇和 ACTH 水平，对于严重的 ICI 相关垂体炎（“常见不良反应术语评定标准”3级或4级，合并急性应激状况），需立即停止 ICI 类药物治疗，并使用高剂量激素替代

治疗以改善患者症状。本例患者入院后突发垂体危象，期间出现2次意识不清，病情来势凶猛、进展快，给予甲泼尼龙对症处理，后转入内分泌病区进行专科治疗，严密监测生命体征，患者清醒后及时调整激素使用剂量，处理恰当、有效。

卡度尼利单抗治疗胃癌的研究数据尚不充足，《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2022》<sup>[3]</sup>内科治疗总则推荐 PD-1 单抗联合化疗为晚期转移性胃癌一线治疗标准。该患者诉曾于外院使用纳武利尤单抗联合化疗治疗，首个疗程后发生严重皮疹，糖皮质激素冲击治疗后好转。卡度尼利单抗设计上采用 IgG-ScFv 结构，快速介导独立的 PD-1 或者 CTLA-4 内吞，IgG1 骨架引入了 Fc 段点突变，消除了 Fc 段效应功能<sup>[4]</sup>。基于双抗结构优势，对肿瘤浸润淋巴细胞的选择性比外周淋巴细胞更强，效应 T 细胞在肿瘤微环境中富集，减少其在外周的数量，实现高效低毒<sup>[5-6]</sup>。因此，2022年8月10日患者至我院治疗时，医师综合考虑免疫治疗的安全性及疗效，决定启用卡度尼利单抗进行后续治疗，并通过我院医务主管部门批准备案，患者亦签署知情同意书。

免疫性垂体炎多见于 CTLA-4 抑制剂，小样本研究<sup>[7-8]</sup>显示 ICI 相关垂体炎常见于60岁以上的男性。垂体 irAEs 的发生机制尚不明确，尤其是 PD-1 抑制剂诱发的 irAEs。有研究<sup>[9-10]</sup>认为 CTLA-4 抑制剂诱发垂体炎与垂体异位表达抗原、淋巴细胞和巨噬细胞浸润、II型或IV型超敏反应、抗垂体抗体和人类白细胞抗原基因型等有关。不同 ICI 药物致垂体 irAEs 的类型和发病率不同，有 Meta 分析<sup>[11]</sup>结果提示单药或联合使用 CTLA-4 抑制剂的治疗方案中，垂体炎或垂体功能减退的发生率可达10%，与此相比，PD-1/PD-L1 抑制剂致垂体损伤发生率约0.5%~1%，临床症状可仅表现为中枢性肾上腺皮质功能减退<sup>[12]</sup>。ICI 相关垂体炎的临床表现多不典型，常见症状包括头痛和乏力，可出现视觉障碍、胃肠道症状、头晕、失眠等症状，严重者可出现低血压、嗜睡或意识障碍，甚至危及生命<sup>[13-14]</sup>。在晚期肿瘤患者中，抗肿瘤治疗过程可伴随乏力、纳差、恶心等非特异性表现，易与垂体炎症状重叠，导致真实世界病例中免疫性垂体炎被低估<sup>[15]</sup>。在不良事件发生时间上，CTLA-4 抑制剂较 PD-1/PD-L1 抑制剂致垂体 irAEs 发生时间更早（9.3~10.5

周 vs. 25.8~27.1 周)<sup>[14]</sup>，本例患者突发意识昏迷距首次免疫治疗时间为 12 周，更接近于 CTLA-4 抑制剂致垂体 irAEs 发生时间。已知的卡度尼利单抗致垂体炎不良反应数据来源于 4 项单药临床研究，458 例患者中共发生 4 例垂体炎，发生中位时间为 7.8 个月（范围 5.26~9.43 个月），3 级和 2 级各 2 例，均暂停本药治疗，其中 1 例患者接受了高剂量皮质激素治疗<sup>[16]</sup>，可见真实世界中新型 PD-1/CTLA-4 双抗药物致垂体炎发生的时间跨度较大，应重视免疫治疗期间对垂体靶腺激素的随访。建议免疫治疗前半年可每月复查 1 次，后半年每 3 个月复查一次，此后至少每 2 年复查一次，必要时可进行每 3 个月一次垂体 MRI 检查，及时发现 ICI 相关垂体炎发生垂体功能减退的时机，避免垂体危象的产生<sup>[17]</sup>。

ICIs 致垂体炎轻症时以补充生理剂量皮质激素为主，大剂量激素冲击仅用于有剧烈头痛、视野缺损患者 [泼尼松  $1 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$  或等剂量甲泼尼松]，治疗 1~2 周至症状缓解后转为生理剂量激素的替代治疗<sup>[18]</sup>。对于突发垂体危象的患者，可静脉滴注 100 mg 氢化可的松，之后每 8 h 予 100 mg 氢化可的松，待患者症状和生化指标改善后，逐步降低激素使用剂量，并过渡至口服氢化可的松<sup>[17]</sup>。因氢化可的松注射剂在上海地区供应短缺，该病例选择使用甲泼尼龙。回溯病史，患者曾因头晕伴低钠血症至我院急诊就诊，对症处理后未完善垂体-靶腺轴的评估，提示若接受免疫治疗的患者出现无明显诱因的乏力、纳差、低钠血症等，需警惕 ICI 致垂体损伤的可能性，同时应加强专科间合作，严密监测垂体功能，及时治疗。

## 参考文献

- 1 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, 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](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 2 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. DOI: [10.1186/s40425-017-0300-z](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z).
- 3 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃癌诊疗指南 2022[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2022: 16
- 4 Pang X, Huang Z, Zhong T, et al. Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity[J]. *MAbs*, 2023, 15(1): 2180794. DOI: [10.1080/19420862.2023.2180794](https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2180794).
- 5 Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-ctla-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1120-1133. e17. DOI: [10.1016/j.cell.2017.07.024](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.024).
- 6 Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 539-573. DOI: [10.1146/annurev-immunol-032414-112049](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112049).
- 7 Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7): 389-399. DOI: [10.1038/s41574-021-00484-3](https://doi.org/10.1038/s41574-021-00484-3).
- 8 Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-580. DOI: [10.1038/s41571-019-0218-0](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0).
- 9 Kobayashi T, Iwama S, Sugiyama D, et al. Anti-pituitary antibodies and susceptible human leukocyte antigen alleles as predictive biomarkers for pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002493. DOI: [10.1136/jitc-2021-002493](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002493).
- 10 Mihic-Probst D, Reinehr M, Dettwiler S, et al. The role of macrophages type 2 and T-regs in immune checkpoint inhibitor related adverse events[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(5): 152009. DOI: [10.1016/j.imbio.2020.152009](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152009).
- 11 de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(3): 145-156. DOI: [10.1055/a-0843-3366](https://doi.org/10.1055/a-0843-3366).
- 12 Iwama S, Kobayashi T, Arima H. Clinical characteristics, management, and potential biomarkers of endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36(2): 312-321. DOI: [10.3803/EnM.2021.1007](https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1007).
- 13 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. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.3064](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064).
- 14 Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Hypophysitis induced by monoclonal antibodies to cytotoxic T lymphocyte antigen 4: challenges from a new cause of a rare disease[J]. *Oncologist*, 2012, 17(4): 525-535. DOI: [10.1634/theoncologist.2011-0404](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0404).
- 15 武常玲, 马佩, 束永前, 等. PD-1 单抗治疗晚期实体瘤致垂体炎的诊治 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(11): 1025-1028. [Wu CL, Ma P, Su YQ, et al. Diagnosis and treatment of hypophysitis caused by PD-1 inhibitors in patients with advanced solid tumors[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2022, 27(11): 1025-1028.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0460.2022.11.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0460.2022.11.011).
- 16 Keam SJ. Cadonilimab: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1333-1339. DOI: [10.1007/s40265-022-01761-9](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01761-9).
- 17 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识 (2020)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(1): 1-16. DOI: [10.3760/cma.j.cn311282-20200627-00475](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20200627-00475).
- 18 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. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.10.001](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001).

收稿日期: 2023 年 02 月 28 日 修回日期: 2023 年 08 月 28 日  
本文编辑: 杨 燕 周璐敏