

· 实践与交流 ·

卡度尼利单抗治疗复发性宫颈癌致过敏性休克1例



张夏丽¹, 米 丽¹, 李敬超²

1. 武警上海市总队医院药剂科 (上海 201103)

2. 武警海南省总队医院药剂科 (海口 570203)

【摘要】 1例49岁女性复发性宫颈癌患者接受注射用紫杉醇(白蛋白结合型) 400 mg, ivd, d1+ 注射用顺铂 100 mg, 腹腔灌注, d1+ 卡度尼利单抗注射液 375 mg, ivd, d7 治疗。在第2周期治疗期间, 静脉滴注卡度尼利单抗约8 min时, 患者突发面色潮红、呼吸急促、心慌不适、意识模糊伴大汗等症状, 诊断为过敏性休克。立即暂停卡度尼利单抗, 经抢救后患者生命体征平稳, 并终止卡度尼利单抗的治疗。根据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》中的关联性评价原则, 评价本例患者的过敏性休克与卡度尼利单抗的关联性为“很可能有关”, 本文对卡度尼利单抗常见不良反应种类、过敏性休克的发生机制和预防措施进行分析, 为卡度尼利单抗的全程化管理提供参考意见, 促进临床安全用药。

【关键词】 卡度尼利单抗; 复发性宫颈癌; 过敏性休克; 药品不良反应

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

One case of anaphylaxis due to recurrent cervical cancer treated with candonilimab

ZHANG Xiali¹, MI Li¹, LI Jingchao²

1. Department of Pharmacy, Armed Police Force Shanghai General Hospital, Shanghai 201103, China

2. Department of Pharmacy, Armed Police Force Hainan General Hospital, Haikou 570203, China

Corresponding authors: MI Li, Email: sh_amdl@163.com; ZHANG Xiali, Email: 378654224@qq.com

【Abstract】 A 49-year-old female patient with recurrent cervical cancer was treated with injectable paclitaxel (albumin-bound) (400 mg, ivd, d1) + injectable cisplatin 100 mg, intraperitoneal instillation, d1+ candonilimab injection (375 mg, ivd, d7). During the 2nd cycle of treatment, when the intravenous infusion of candonilimab was about 8 minutes, the patient suddenly had symptoms such as flushing, shortness of breath, cardiac discomfort, blurred consciousness with profuse sweating, etc. The candonilimab was immediately suspended, and after resuscitation, the patient's vital signs stabilised, and the treatment of the primary disease with candonilimab was terminated. According to the principle of correlation evaluation in *Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring Workbook*, the correlation between anaphylaxis and candonilimab was evaluated to be "very likely", and the common types of adverse reactions to candonilimab, the mechanism of anaphylaxis and pretreatment measures were also reviewed, with a view to providing referable opinions on the whole course of management of candonilimab and promoting the rational use of the drug in clinical safety.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202410068

通信作者: 米丽, 硕士, 副主任药师, Email: sh_amdl@163.com

张夏丽, 硕士, 主管药师, Email: 378654224@qq.com

【Keywords】Candonilimab; Recurrent cervical cancer; Anaphylaxis; Adverse drug reactions

肿瘤免疫疗法已经成为继化疗、放疗、靶向治疗后治疗多种恶性肿瘤的重要临床策略。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 目前已广泛应用于肿瘤治疗, 目前 ICIs 主要应用于晚期、持续性或复发性宫颈癌患者, 包括单药治疗和联合治疗, 通过不同机制的抗肿瘤作用而提高疗效^[1]。阻断程序性死亡受体-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 免疫检查点被证明是一种有效且持久的肿瘤免疫治疗方法^[2]。卡度尼利单抗是一种四价 (四结合表位) 双特异性抗体, 是我国原研、全球首个获批上市的 PD-1/CTLA-4 双靶点 ICIs, 可以同时结合 PD-1 和 CTLA-4, 基于双抗体的结构优势, 对肿瘤浸润淋巴细胞的选择性高于外周淋巴细胞, 在肿瘤微环境中富集效应 T 细胞, 减少外周淋巴细胞数量, 从而实现了高效低毒的临床效果^[3]。2022 年 6 月卡度尼利单抗在我国获批上市, 适应证为既往接受含铂化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗, 由于上市时间较短, 安全性信息有限。本文报道 1 例卡度尼利单抗联合化疗治疗复发性宫颈癌过程中突发过敏性休克的病例并进行分析, 以期为临床安全用药提供参考。本研究已获得患者的知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 49 岁, 2022 年 1 月因确诊宫颈恶性肿瘤 (腺癌) 在南昌某三甲医院行根治性子宫切除术 + 盆腔淋巴结清扫术 + 腹主动脉旁淋巴结清扫术, 术后行 TC 方案 [注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) + 卡铂注射液] 化疗 6 次。2023 年 1 月于上海某三甲医院复查, CT 提示盆腔腹膜及肠系膜多发结节状软组织密度影, 最大者约 2.5 cm × 1.8 cm, 增强后呈不均匀强化, 大网膜弥漫性增厚、密度增高, 腹腔内见中量游离液体, CT 值约 15 HU, 腹膜后多发肿大淋巴结, 短径约 1.2 cm, 肿瘤标志物 CA125 800 U · mL⁻¹, 考虑出现腹膜、肠系膜转移, 行白蛋白紫杉醇 + 卡铂 + 卡瑞利珠单抗治疗 6 次。2023 年 11 月复查肿瘤标志物 CA125 70 U · mL⁻¹, 盆腔磁共振检查

未见明显异常, 行顺铂 + 白蛋白紫杉醇 + 卡瑞利珠单抗治疗 4 次。2024 年 3 月患者感染新型冠状病毒、支原体肺炎, 化疗和免疫治疗中断。2024 年 5 月 23 日超声检查示双肾积水, 双侧输尿管上段扩张, 提示中下段梗阻, 考虑患者肾积水伴输尿管狭窄, 予以双侧输尿管支架置入术。6 月 5 日行注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 400 mg, d1+ 注射用顺铂 100 mg, d1+ 卡度尼利单抗注射液 (中山康方生物医药有限公司, 批号: BA104P202401003) 375 mg, d2 治疗。出院后因尿路感染间断发热至当地医院予以抗感染等治疗。2024 年 7 月 1 日入武警上海市总队医院妇科, 拟行进一步治疗。入院诊断: 复发性宫颈癌; 恶性肿瘤免疫治疗; 恶性肿瘤维持性化疗; 中度贫血; 输尿管支架置入术后; 尿路感染。

患者入院后完善相关检查, 血常规: 白细胞计数 $4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, C 反应蛋白 $117.15 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; 尿常规: 白细胞 +++; 肿瘤标志物 CA125 $157 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。排除化疗禁忌证, 给予左氧氟沙星氯化钠注射液 0.5 g, ivd, qd 经验性治疗尿路感染。7 月 4 日患者仍间断发热, 峰值 39 °C, 白细胞计数 $8.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, C 反应蛋白 $236.28 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 降钙素原 $0.091 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 抗感染药物更换为哌拉西林他唑巴坦 4.5 g, ivd, q8h。7 月 7 日患者体温恢复正常, 未再发热, 7 月 9 日, 白细胞计数 $5.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, C 反应蛋白 $13.02 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 降钙素原 $0.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。7 月 10 日患者体温正常超过 72 h, 停用哌拉西林他唑巴坦。

7 月 11 日给予注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 400 mg, ivd, 注射用顺铂 100 mg, 腹腔灌注。抗菌药物停药 7 d 后启动免疫治疗, 7 月 17 日给予卡度尼利单抗 (中山康方生物医药有限公司, 批号: BA104P202402004) 375 mg, ivd, 滴注速度为 $0.1 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{min})^{-1}$ 。静脉滴注约 8 min 时, 患者突发面色潮红、呼吸急促、心慌不适、意识模糊伴大汗等症状, 无皮疹, 立即暂停输注卡度尼利单抗, 更换输液管, 予 0.9% 氯化钠注射液静滴, 心电监护、血氧饱和度监护, 脉搏 40 次/分, 血氧饱和度 96%, 血压无法测出, 瞳孔散大, 考虑卡度尼利单抗引起过敏性休克, 立即予以心肺复苏、鼻导管吸氧 ($3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$), 盐酸肾上腺素

注射液 0.5 mg 肌注，地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 静注、快速补液等治疗，约 2 min 后患者意识无好转，血压仍无法测出，呼吸暂停，心率 50 次/分，拟行气管插管，患者肌紧张，牙关紧闭。约 1 min 后再次静注地塞米松磷酸钠注射液 5 mg，患者意识稍恢复，恢复自主呼吸，瞳孔较前缩小，测血压 68/40 mmHg，约 6 min 后患者神志清，可对答，精神一般。密切监测生命体征，予以心电监护，静脉补液治疗，患者生命体征平稳，血压 101/78 mmHg，呼吸 22 次/分，心率 118 次/分，神志清，对答切题。停用卡度尼利单抗，建议更换肿瘤免疫治疗方案进行后续治疗。7 月 21 日患者生命体征平稳，一般情况可，无明显恶心呕吐，无腹痛等不适，患者及家属拒绝继续使用肿瘤免疫治疗药物，予以出院。

2 讨论

2.1 不良反应关联性分析评价

该患者第 2 次接受卡度尼利单抗肿瘤免疫治疗，静脉滴注约 8 min 后出现过敏性休克，用药时间与不良反应出现的时间有合理的先后关系；卡度尼利单抗说明书提及输液相关超敏反应的风险，过敏性休克属于 I 型超敏反应，符合该药已知药品不良反应类型；患者输注卡度尼利单抗治疗的当日未使用其他药物，无法用并用药解释上述症状的发生；输注所用溶媒是氯化钠注射液，符合药品说明书推荐，且氯化钠注射液自患者入院以来已多次使用，同时过敏性休克也不符合氯化钠注射液已知的药品不良反应类型且患者使用的卡度尼利单抗由静脉用药调配中心护士严格按照说明书配置，故无法用溶媒因素和药物配置解释过敏性休克的发生；该患者诊断为复发性宫颈癌，其病情进展无法解释上述症状的发生；发生过敏性休克后，停用卡度尼利单抗并积极抢救，患者不良反应症状逐渐减轻、消失。综上所述，根据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》中关联性评价原则^[4]，评价本例患者的过敏性休克与卡度尼利单抗的关联性为“很可能有关”。根据《世界过敏组织过敏反应指南 2020》^[5]，该患者为 5 级严重过敏反应。根据美国国家癌症研究所《常见不良事件评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 版》^[6]，该患者出现的过敏性休克评价为 4 级（危

及生命），需永久停用卡度尼利单抗。

2022 年 6 月 29 日国家药品监督管理局附条件批准卡度尼利单抗注射液上市，由于其上市时间较短，相关不良反应的报道较少。卡度尼利单抗的安全性信息来自该药说明书中提及的 4 项单药临床研究 (AK104-101、AK104-201、AK104-202、AK104-204)，共涉及 458 例患者，发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应包括皮疹、贫血、甲状腺功能减退症、天冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸转氨酶升高、瘙痒症、疲乏和蛋白尿。对于卡度尼利单抗不良反应的相关文献报道较少。李金兰等^[7]报道 18 例与卡度尼利单抗相关的不良反应，其中免疫相关不良反应 17 例、严重程度为 2 级的输液反应 1 例。涂云霞等^[8]报道通过对 24 例接受卡度尼利单抗治疗的复发性/晚期宫颈癌患者的随访，认为卡度尼利单抗安全性良好且可控，主要不良事件包括骨髓抑制（包括中性粒细胞减少、血小板减少和红细胞减少），消化道反应、皮疹及甲状腺功能减退。付瑛等^[9]报道卡度尼利单抗治疗原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤致剥脱性皮炎 1 例。徐倩等^[10]报道卡度尼利单抗治疗晚期胃癌致垂体危象 1 例。总体来看，卡度尼利单抗的耐受性较好，不良反应虽累及多个系统、器官，但严重程度一般不影响治疗。目前尚未见到卡度尼利单抗致过敏性休克的相关报道。

2.2 不良反应机制分析

过敏性休克是抗原性物质进入已致敏的机体后，通过免疫应答机制，在短时间内引起的一种严重的全身性过敏反应。过敏性休克的机制多为免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) E 抗体介导的 I 型速发型变态反应^[11]。抗肿瘤单克隆抗体药物的分子结构可能被免疫系统识别为抗原，免疫系统在第一次接触抗原时，产生特异性 IgE，它使位于皮肤和黏膜表面以及循环嗜碱性粒细胞上的肥大细胞致敏，这种初始暴露不会引发症状，但在随后的暴露中，抗肿瘤单克隆抗体药物与特异性 IgE 结合，刺激组胺、白三烯和前列腺素的释放，这些促炎介质诱导平滑肌收缩、毛细血管扩张和血管通透性增加，导致荨麻疹、皮疹、血管性水肿、支气管痉挛和低血压的发生^[12]。回溯病史，本文报道的病例患者第 1 次输注卡度尼利单抗时没有发生过敏性休克，但是在第 2 次输注卡度尼利单抗时发生过敏性休克，发生机制可能

正是 IgE 抗体介导的 I 型超敏反应。

但目前对单克隆抗体致过敏性休克的确切机制尚不完全清楚,可能通过 IgE 或非 IgE 依赖的机制产生。有研究^[13]认为单克隆抗体致过敏性休克也有可能不是真正的 I 型 IgE 介导的超敏反应,理论上,对嵌合型和人源化单克隆抗体所致的过敏性休克可能是由于它们能够分别激发人抗嵌合抗体 (human antichimeric antibodies, HACAs) 和人源抗人抗体 (human antihuman antibodies, HAHAs), 然而,过敏性休克与 HACAs 或 HAHAs 之间的相关性尚需要更多研究来证实。有研究^[14]认为 I 型变态反应还有一条 IgG 抗体介导的超敏反应途径, IgG 型抗体与变态原复合物通过与嗜碱粒细胞或巨噬细胞表面 FcγR III 结合,使细胞迅速释放血管活性介质,导致血管通透性增加,极短时间内出现血容量减少,血压降低甚至休克症状。研究^[15-16]表明 IgG 单克隆抗体英夫利西单抗、卡瑞利珠单抗、阿替利珠单抗等药物可导致过敏性休克,原因是 IgG 抗体具有一定的抗原性和免疫原性。卡度尼利单抗是人源化单克隆抗体,同样具有一定的抗原性和免疫原性,因此可能会导致患者发生过敏性休克。

2.3 不良反应预防措施

预防单克隆抗体输注反应的常见做法是输注前使用抗组胺药、糖皮质激素等,但是由于大多数单克隆抗体的输注反应发生在第 1 次或第 2 次输注后,预防给药对后续输注的价值可能会降低^[12]。回溯病史,本文报道的病例患者是第 2 次输注卡度尼利单抗时发生过敏性休克,用药前并未进行预防性用药。考虑全身性糖皮质激素可能干扰卡度尼利单抗药效,卡度尼利单抗说明书建议避免在开始治疗前使用。为预防卡度尼利单抗可能出现的过敏性休克,建议至少在第 1 次或第 2 次输注前预防性使用抗组胺药如异丙嗪注射液,同时在输注过程中还需要严格控制滴速,宜在 (60 ± 10) min 完成输注,密切观察患者的临床症状和体征。

综上,卡度尼利单抗的安全性较高,常见的不良反应一般不影响治疗,过敏性休克属于罕见的不良反应。对于多疗程使用单克隆抗体进行治疗的肿瘤患者,医护人员应该警惕单克隆抗体的过敏风险,不能低估其发生过敏的可能性,应严格控制输注速度,采取必要的预防措施,一旦出

现过敏性休克,应立即按照急救处置流程实施救治,确保患者用药安全。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 龙行涛,周琦,林仲秋. 子宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南(2024年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(7): 712-719. [Long XT, Zhou Q, Lin ZQ. Guideline for clinical application of immune checkpoint inhibitors for cervical cancer (2024 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2024, 40(7): 712-719.] DOI: 10.19538/j.fk2024070111.
- 2 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.
- 3 卓青婵,朱敏莹,左瑜芳,等. 国产 PD-1 抑制剂在妇科肿瘤中的研究现状[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(8): 184-190. [Zhuo QC, Zhu MY, Zuo YF, et al. Research status of domestic PD-1 inhibitors in gynecological tumors[J]. Clinical Research and Practice, 2024, 9(8): 184-190.] DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202408045.
- 4 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[S]. 2012: 49-51.
- 5 Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020[J]. World Allergy Organ J, 2020, 13(10): 100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
- 6 美国卫生及公共服务部. 常见不良事件评价标准(CTCAE) 5.0 版 [EB/OL]. (2017-11-27) [2021-06-20]. <https://guide.medlive.cn/guidelinesub/5061>.
- 7 李金兰,潘勇,曾媚姿,等. 卡度尼利单抗不良反应临床特点分析[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(6): 619-624. [Li JL, Pan Y, Zeng MZ, et al. Analysis of the clinical characteristics of adverse reactions associated with cadonilimab[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2024, 33(6): 619-624.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2024.06.015.
- 8 涂云霞,华金仁,刘荣芳,等. 卡度尼利单抗治疗复发性/晚期宫颈癌的有效性和安全性[J]. 现代妇产科进展, 2024, 33(2): 133-136. [Tu YX, Hua JR, Liu RF, et al. Efficacy and safety of cadonilimab in the treatment of recurrent/advanced cervical cancer[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2024, 33(2): 133-136.] DOI: 10.13283/j.cnki.xdfkjz.2024.02.007.
- 9 付瑛,张苗,王华庆. 卡度尼利单抗治疗原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤致剥脱性皮炎 1 例[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2023, 30(9): 583-585. [Fu Y, Zhang M, Wang HQ. Exfoliative dermatitis in a patient with primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma after cadonilimab therapy[J]. Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2023, 30(9): 583-585.] DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20231127-0182.

- 10 徐倩, 徐婷. 卡度尼利单抗注射液治疗晚期胃癌致垂体危象 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(1): 116–120. [Xu Q, Xu T. A case of pituitary crisis caused by cadonilimab treatment of advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(1): 116–120.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312065](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312065).
- 11 陈杰, 张斌, 赵俊, 等. 托珠单抗注射液致过敏性休克 1 例分析 [J]. 中国药物警戒, 2024, 21(3): 349–351. [Chen J, Zhang B, Zhao J, et al. One case of allergic shock caused by tocilizumab injection[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2024, 21(3): 349–351.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20230594](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20230594).
- 12 Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy[J]. Oncologist, 2008, 13(6): 725–732. DOI: [10.1634/theoncologist.2008-0012](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0012).
- 13 Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions[J]. Oncologist, 2007, 12(5): 601–609. DOI: [10.1634/theoncologist.12-5-601](https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-601).
- 14 Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but Not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis[J]. Immunity, 2008, 28(4): 581–589. DOI: [10.1016/j.immuni.2008.02.008](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.008).
- 15 倪春艳, 张蕾. 替雷利珠单抗致过敏性休克 1 例 [J]. 医药导报, 2023, 42(10): 1576–1577. [Ni CY, Zhang L. One case of anaphylaxis caused by tirilizumab injection[J]. Herald of Medicine, 2023, 42(10): 1576–1577.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.10.028](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.10.028).
- 16 黄淑贞, 陈雄剑. 帕博利珠单抗注射液致过敏性休克 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(10): 1196–1200. [Huang SZ, Chen XJ. One case of anaphylaxis caused by pembrolizumab injection[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(10): 1196–1200.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202408052](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202408052).

收稿日期: 2024 年 10 月 12 日 修回日期: 2025 年 03 月 18 日
本文编辑: 周璐敏 杨 燕