卡瑞利珠单抗致白癜风 1 例

王利媛，孙艳艳，蒋俊杰*[安徽医科大学附属六安医院(六安市人民医院)药学部，安徽 六安 237005]

关键词：卡瑞利珠单抗；白癜风；不良反应
中图分类号：R969.3　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2022)24-3308-02
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.019
引用本文：王利媛，孙艳艳，蒋俊杰. 卡瑞利珠单抗致白癜风 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3308-3309.

1　病例资料

患者，女，47 岁，系“背部恶性黑色素瘤术后 1 年，发现双肺转移”于 2020 年 7 月 20 日入六安市人民医院进行免疫治疗，既往无其他手术外伤史，无过敏史，无高血压、糖尿病病史，无肺结核和肝炎病史。患者 2 年前发现后背部包块，黑色，无明显疼痛，约黄豆粒大小；2019 年 7 月 8 日于外院局麻下行“背部肿物切除术”，术后病理提示：考虑为恶性黑色素瘤。为进一步确诊，患者于 2019 年 7 月 16 日于上级医院局麻下行“后背部黑色素瘤扩大切除术，病理结果显示(背部)恶性黑色素瘤；免疫标记结果：Vim(3+)，HMB45(3+)，Melan-A(3+)，S100(3+)，CK(pan)(–)，Ki-67(+，约 30%)；分子病理结果 *C-KIT* 第 9，11，13，17 外显子均为野生型，微卫星稳定。排除化疗禁忌，给予“达卡巴嗪 325 mg d1~5+干扰素 300 万 IU d1~4，600 万 IU d5”方案术后辅助化疗 1 疗程，其后至肿瘤科继续化疗 5 个周期，定期复查未见异常。

2020 年 7 月患者再入六安市人民医院复查，胸部 CT 提示双肺多发转移灶，考虑肿瘤进展，以“背部恶性黑色素瘤术后复发Ⅳ期(双肺转移)”收治入院进行免疫治疗，于 2020 年 7 月 21 日—2020 年 8 月 20 日给予卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司，批号：202101038F) 200 mg，每 2 周 1 次，使用 3 次，耐受良好。2020 年 9 月 6 日复查胸部 CT 提示肺部病灶明显缩小，疗效评价为部分缓解，于 2020 年 9 月 8 日—2021 年 4 月 3 日先后 15 次给予卡瑞利珠单抗 200 mg，每 2 周 1 次免疫治疗，患者耐受良好，无特殊不适反应。2021 年 4 月 16 日再次入院，诉近期出现右侧偏头痛、乏力、双上肢静止性震颤，食欲下降加重，体质量近期下降 5 kg，胸部 CT 提示病灶稳定，腹部彩超未见异常，头颅及垂体 MRI 检查提示左侧额叶异常信号，不除外转移，垂体未见异常，甲状腺功能正常，予停用卡瑞利珠单抗，给予对症治疗后症状好转出院。近期患者食欲有明显恢复，双上肢震颤已完全缓解，2021 年 6 月 3 日及 2021 年 7 月 1 日再次给予卡瑞利珠单抗 200 mg，每 2 周 1 次免疫治疗，耐受良好，7 月 1 日发现患者右手局部皮肤色素减退，出现较多白斑，考虑为免疫治疗引起的白癜风。因对患者生活质量未产生明显影响，主诉也无其他特殊不适，患者耐受尚可，考虑到疾病进展，继续维持原方案治疗，7 月 16 日再次免疫治疗发现白斑出现范围加大，随访发现患者在免疫治疗情况下白斑未消退且继续出现。见图 1。

手缝间皮肤　　手背部皮肤

图1　患者接受卡瑞利珠单抗治疗后出现白癜风
Fig. 1　Vitiligo after camrelizumab treatment in patient

2　讨论

黑色素瘤是一种具有侵袭性和致死性的皮肤恶性肿瘤，死亡率高，易发生转移且预后性差。与传统疗法相比，免疫治疗以其更显著疗效和更高的安全性，逐渐成为治疗黑色素瘤的新选择。卡瑞利珠单抗作为中国自主研发的一种人源化IgG4

基金项目：安徽医科大学校科研基金资助项目(2021xkj102)
作者简介：王利媛，女，硕士，药师　E-mail: wly1724798252@163.com　***通信作者：**蒋俊杰，男，副主任药师　E-mail: jiangjunjie07@126.com

型抗程序性死亡-1(programmed death-1，PD-1)单克隆抗体，最初批准用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤，后续也陆续批准用于晚期肝细胞癌患者、局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗及局部晚期或转移性食管鳞癌患者的治疗。

患者既往无高血压、糖尿病病史，无肺结核和肝炎病史，治疗前无皮肤过敏反应及药物过敏史。按照药物不良反应因果关系评估标准Naranjo's 评分表评价本案例，分析可得 Naranjo's 量表评定总分为 7 分，可判定该患者发生白癜风与其使用卡瑞利珠单抗的因果关系为“很可能”，见表 1。

白癜风通常发生在手、面部等暴露部位，以表皮黑色素细胞被破坏导致皮肤斑块脱色为特征，发病机制复杂，如遗传、氧化应激、环境和自身免疫发病等，其中过多地激活自身免疫反应是重要因素。PD-1抑制剂用于黑色素瘤免疫治疗致白癜风发病机制尚不完全清楚，研究报道脱色皮肤的病灶边缘经常出现功能障碍的调节性T细胞(Tregs)和过度活化的$CD8^+$ 细胞毒性T细胞，同时Tregs的抑制能力减弱也会导致过度活化的T细胞攻击体内正常的黑色素细胞，导致皮肤色素脱失。白癜风等皮肤病的发生与免疫治疗有关，曾报道过1例有约10余年局灶性白癜风的非小细胞肺癌患者使用卡瑞利珠单抗后半年内出现的全身皮肤脱色加重，推测是由$CD8^+$T淋巴细胞过度活化引起。黑色素瘤细胞和正常黑色素瘤细胞共有的抗原同时表达也可能诱发白癜风的发生。黑色素瘤患者在使用PD-1抑制剂出现白癜风也有相关报道。

卡瑞利珠单抗致白癜风虽对治疗结果暂无特别影响，但值得引起重视，加强对患者的全程化管理，尤其是肿瘤患者进行免疫治疗时，更应该关注患者用药情况及可能导致的不良反应。

表 1　诺氏药物不良反应评估量表评分

Tab. 1　Scores of Naranjo adverse reaction probability scale

相关问题	问题分值			评分理由
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告？		0		中英文均无文献报道
2. 该 ADR 是否在使用可疑药物后发生？	2			患者在使用卡瑞利珠单抗后出现白癜风，时间先后关系合理
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有所缓解？			0	患者化疗周期均未停药或应用拮抗剂
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现？	2			下次化疗时用药后重复出现，皮肤白斑样范围扩大
5. 是否存在其他因素能单独引起该 ADR？		2		用药前患者无白癜风，联合用醋酸甲地孕酮分散片，该药说明书及相关文献均无导致白癜风的相关报道，因此可排除
6. 该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现？			0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度？			0	未进行血药浓度检测
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解？			0	未调整给药剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应？		0		未曾暴露于同种或同类药物
10. 是否存在任何客观证据证实该反应？	1			用药后患者皮肤有白斑出现证实该反应
总分				7 分

注：总分值≥9 分，表明该药物与不良反应分因果关系为肯定的，即具有客观证据及定量检测数据证实；总分值 5~8 分为很有可能相关，即具有客观证据或定量检测结果支持；总分值 1~4 分为可能有关，即属于不能够被充分证实，又不能完全否定的情况；总分值≤0 为可疑的，即属于偶然的或者基本无关联的情况。

Note: Total score≥9 indicated that the causal relationship between the drug and the adverse drug reaction score was positive, it was confirmed by objective evidence and quantitative test data; the total score of 5−8 was likely to be related, it was supported by objective evidence or quantitative test results; the total score of 1−4 points was possibly related, it could not be fully confirmed and completely denied; the total score of ≤0 was suspicious, it was accidental or basically irrelevant.

收稿日期：2022-02-21
(本文责编：陈怡心)