

## 卡度尼利单抗临床应用评价和安全性分析

朱文靖, 戴钰洁, 朱文兵, 王君萍\*

中国科学院合肥肿瘤医院, 安徽 合肥 230031

**摘要:** 目的 对卡度尼利单抗临床应用情况和安全性进行评价, 为临床合理使用提供参考。方法 回顾性调查中国科学院合肥肿瘤医院 2023 年 6 月—2024 年 3 月使用卡度尼利单抗的病例资料, 统计患者的基本信息、用药信息及药品不良反应等。同时依据药品说明书、权威诊疗规范和临床诊疗指南进行用药评价和安全性分析。结果 35 例患者使用卡度尼利单抗, 共用药 117 例次, 临床应用覆盖 10 个癌种, 符合药品说明书和特殊情况下的药物合理使用 22 例 (62.86%), 超用法用量用药 34 例 (97.14%); 药品不良反应 (ADR) 发生率为 51.43%, 免疫相关的 ADR 主要表现为内分泌毒性 (8.57%)、皮肤毒性 (5.71%)、肌肉骨骼毒性 (2.86%) 等。结论 真实世界中卡度尼利单抗临床不合理应用情况较普遍。建议医疗机构应基于现有循证医学证据, 加强药品超说明书用药管理, 同时关注免疫相关不良反应, 药学部门应加大医嘱审核力度, 共同保障患者的用药安全及临床获益。

**关键词:** 卡度尼利单抗; 超说明书用药; 合理性; 安全性; 不良反应

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)10-2940-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.021

## Clinical application evaluation and safety analysis of cadonilimab

ZHU Wenjing, DAI Yujie, ZHU Wenbing, WANG Junping

Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

**Abstract: Objective** To evaluate the rationality and safety of cadonilimab, and provide references for clinical application. **Methods** The cases treated with cadonilimab from June 2023 to March 2024 in Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, were retrospectively investigated, and the patients' basic information, medication information, and adverse drug reactions were statistically analyzed. Simultaneously the rationality and safety were analyzed based on drug instructions and clinical practice guidelines. **Results** A total of 35 patients were treated with cadonilimab for 117 times. The clinical application covered 10 types of cancer, and 22 cases (62.86%) were used in accordance with the drug instructions and rational use of off-label, and 34 cases (97.14%) were off-label used on dosage; The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 51.43%, and immune related adverse events (irAEs) mainly manifested as endocrine toxicity (8.57%), skin toxicity (5.71%), and musculoskeletal toxicity (2.86%). **Conclusion** There were widespread of irrational use of cadonilimab in the real world. It is suggested that the management of off-label drug use based on available evidence should be strengthened by the medical institutions, while paying attention to immune-related adverse events. Pharmaceutical departments should increase the review of medical orders to jointly ensure the safety and clinical benefits of patients' medication.

**Key words:** cadonilimab; off-label drug use; rationality; safety; adverse reaction

卡度尼利单抗是我国自主研发的全球首创新型程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1)/细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 四价双特异性 IgG1 抗体, 由于其四价设计, 对 PD-1 和 CTLA-4 具有很高的结合亲和力, 它可以同时阻断 PD-1 和 CTLA-4 与其配体的结合, 从而协同发挥抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>。卡度尼利单抗于 2022 年 6 月获国家药品监督管理局

(NMPA) 首次批准上市, 用于复发或转移性宫颈癌患者的治疗<sup>[2]</sup>。2024 年 9 月, NMPA 再次批准卡度尼利单抗用于局部晚期胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗<sup>[3]</sup>。1 项多中心、开放标签、Ib/II 期试验<sup>[4]</sup>结果表明卡度尼利单抗单药对晚期实体瘤包括宫颈癌、食管鳞状细胞癌和肝细胞癌有效, 且安全性可控。卡度尼利单抗作为一种创新的免疫治疗药

收稿日期: 2025-04-08

作者简介: 朱文靖, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: zwj2xyc@163.com

\*通信作者: 王君萍, 主任药师, 研究方向为临床药学、药事管理学。E-mail: w\_junping1108@163.com

物用于多种晚期实体肿瘤的临床试验正在广泛开展中。本研究对中国科学院合肥肿瘤医院卡度尼利单抗临床应用和安全性进行评价分析,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

通过医院计算机信息系统(HIS)选取中国科学院合肥肿瘤医院 2023 年 6 月—2024 年 3 月使用卡度尼利单抗的病历,同一患者多周期用药视作 1 例。提取相关数据,包括患者基本信息、临床诊断、用药情况和不良反应等,共 35 例患者使用卡度尼利单抗,涉及 117 次用药。

### 1.2 评价标准

**1.2.1 合理性应用评价标准** 以 NMPA 批准的卡度尼利单抗药品说明书(修改日期:2024 年 9 月 26 日)适应证为主要评价标准。此外,参考《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2024 年版)》<sup>[5]</sup>中特殊情况下的药物合理使用即具有循证医学证据的药品用法。相应的循证医学证据为其他国家或地区药品说明书、中国临床肿瘤学会(CSCO)发布的诊疗规范或临床诊疗指南;国家级学协会发布的经国家卫生健康委员会认可的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。

**适应证:**药品说明书批准的适应证为既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗及联合含氟尿嘧啶和铂类药物化疗用于局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管结合部腺癌患者的一线治疗。因卡度尼利单抗尚未在美国上市,故未纳入美国国立综合癌症网络(NCCN)指南。

**用法用量:**不同适应证有所差别,宫颈癌推荐剂量为  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每 2 周给药 1 次;胃及胃食管结合部腺癌推荐剂量为  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每 3 周给药 1 次。使用 0.9% 氯化钠溶液稀释,终质量浓度范围为  $0.2 \sim 5.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

**1.2.2 安全性评价标准** 按照《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[6]</sup>对不良反应与卡度尼利单抗进行关联性评价,纳入评价结果为可能、很可能、肯定的不良反应。同时,根据 CSCO 颁布的《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南(2023)》<sup>[7]</sup>对免疫相关不良反应(irAEs)严重程度进行分级。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计和分析,计数资料以频数及构成比表示,组间比较应用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的一般情况

2023 年 6 月—2024 年 3 月期间使用卡度尼利单抗的患者共 35 例,涉及 117 次用药,其中 2 例患者的 2 次用药发生在同一次入院期间。男性 13 例(37.14%),女性 22 例(62.86%),年龄( $56.34 \pm 8.79$ )岁,共使用 120 个周期,其中 1 例患者在外院使用 3 个周期,中位数 3 个周期(1~9 个)。患者的一般情况见表 1。

表 1 患者一般情况

Table 1 General condition of patients

临床资料	例数	构成比/%
性别 男	13	37.14
女	22	62.86
年龄/岁 >18~≤45	3	8.57
>45~≤65	27	77.14
>65	5	14.29
用药周 1~3	19	54.29
期数 4~6	11	31.43
7~9	5	14.29
联合用单药	25 次	21.37
药(用药联合化疗(含单药维持治疗)	43 次	36.75
次数) 联合靶向(含单药维持治疗)	27 次	23.08
联合靶向加化疗(含单药维持	22 次	18.80
治疗)		

### 2.2 用药合理性评价

**2.2.1 适应证评价** 35 例患者的肿瘤类型包括宫颈癌、结直肠癌、胃癌等共 10 个瘤种,其中符合说明书适应证用药的有 20 例(占 57.14%),特殊情况下的药物合理使用有 2 例(占 5.71%),不相符的适应证有 13 例(占 37.14%)。见表 2。

**2.2.2 用法用量评价** 35 例患者中仅有 1 例患者按照说明书中给药剂量  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  使用,其余 34 例患者中大多给药剂量为 250 mg 及 375 mg,只有 1 例使用 500 mg,均为该药规格 125 mg 的整数倍。有 8 例患者仅使用过 1 次卡度尼利单抗,占比 22.86%;12 例患者给药频次有每 2 周 1 次、每 3 周 1 次,其余 15 例患者病程中并未详细记录给药频次,但实际用药间隔从 12~68 d 不等。

### 2.3 安全性评价

35 例患者涉及 117 次用药,发生所有级别药品不良反应(ADR)的患者有 18 例,发生率为 51.43%。其中 3 级及以上 ADR 有 3 例(发生率为 8.57%),7

表 2 卡度尼利单抗超适应证用药情况

使用分类	疾病类型	病例	构成比/%
适应证用药	宫颈癌	15	42.86
	胃癌	4	11.43
	食管胃连接处癌	1	2.86
特殊情况下的药物合理使用: CSCO 指南的适应证	食管癌	2	5.71
不相符适应证	上颌窦癌	1	2.86
	子宫内膜癌	1	2.86
	恶性黑色素瘤	1	2.86
	肺癌	2	5.71
	肝癌	2	5.71
	结直肠癌	6	17.14

表 3 卡度尼利单抗不良反应分析及评价

Table 3 Analysis and evaluation of ADR of cadonilimab

不良反应	临床表现	所有级别/例 (占比/%)	≥3 级/例 (占比/%)	不良反应相关性评价/ (很可能/可能)
内分泌毒性	甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进	3 (8.57)	0 (0)	3/0
皮肤毒性	皮疹、皮肤瘙痒	2 (5.71)	0 (0)	2/0
肌肉骨骼毒性	全身多处肌痛伴轻度僵硬感	1 (2.86)	0 (0)	1/0
全身症状	乏力不适	2 (5.71)	0 (0)	1/1
消化系统症状	食欲减退、恶心、呕吐	3 (8.57)	0 (0)	1/2
肝脏毒性	AST、ALT 升高	1 (2.86)	0 (0)	0/1
泌尿系统毒性	尿频伴轻度烧灼感、排尿困难、肌酐升高	2 (5.71)	0 (0)	0/2
血液毒性	联合化疗白细胞下降、血小板下降	15 (42.86)	3 (8.57)	0/15

AST-天门冬氨酸氨基转移酶; ALT-丙氨酸氨基转移酶; 1 例患者可能发生累积 2 种或以上系统的 ADR, 故总例数 >18。

AST-aspartate aminotransferase; ALT-alanine aminotransferase; ADR involving two or more systems may occur in one patient, so the total number of cases >18.

### 3 讨论

卡度尼利单抗相较于其他免疫检查点抑制剂具有显著优势, 它可同时抑制 2 个免疫检查点, 故可解除 T 细胞的双重抑制信号, 显著增强免疫系统对肿瘤的认识和杀伤能力<sup>[1]</sup>; 另外, 在 1 项针对 HER2 阴性晚期胃癌或胃食管交界处腺癌的随机、双盲、3 期试验<sup>[3]</sup>中, 卡度尼利单抗联合化疗显著延长了 PD-L1 低表达患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS), 突破了传统 PD-1 抑制剂仅对 PD-L1 高表达人群有效的限制。本研究通过对卡度尼利单抗在真实世界中的临床应用及安全性分析发现, 该药虽然对多种实体肿瘤表现出抗肿瘤活性<sup>[8]</sup>, 但仍存在循证医学证据不足的超适应证、用法用量不规范及缺乏有效 ADR 监测等情况。

例患者发生至少 2 种类型的 ADR (发生率为 20%), 卡度尼利单抗联合用药发生的 ADR 如血液毒性、消化系统症状恶心呕吐、泌尿系统毒性等相关性评价为“可能”, 内分泌毒性、皮肤毒性、肌肉骨骼毒性、全身症状等 ADR 相关性评价为“很可能”。18 例发生不良反应的患者, 累积不同系统毒性合计 29 例次, 其中有 22 例次因轻症或停药或对症治疗好转, 有 7 例次未好转。卡度尼利单抗不良反应分析及评价见表 3。

#### 2.4 不良反应影响因素相关性

通过对应用卡度尼利单抗发生 ADR 的 18 例患者进行单因素分析, 发现患者的性别、年龄、吸烟史、基础疾病、放疗史及单次剂量与卡度尼利单抗 ADR 发生率均无相关性 ( $P>0.05$ )。卡度尼利单抗不同给药剂量 (250 mg 和 375 mg 及以上) 的单因素分析结果表明, ADR 发生率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 4。

#### 3.1 临床应用分析

基于 1 项多中心、开放标签的 II 期试验<sup>[4]</sup>, 卡度尼利单抗获批的第一个适应证为单药用于复发或转移性宫颈癌患者的二线治疗, 在 CSCO 发布的《免疫检查点抑制剂临床应用指南 (2024)》中列为 2A 类推荐。1 项 III 期临床试验的结果支持卡度尼利单抗联合含铂化疗联合/不联合贝伐珠单抗作为持续性、复发性或转移性宫颈癌的有效一线治疗<sup>[9]</sup>, 该试验结果中卡度尼利单抗组的中位无进展生存期 (mPFS) 为 12.7 个月, 安慰剂组为 8.1 个月; 中位总生存期 (mOS) 未达到 27.0 个月。而 KEYNOTE-826 研究<sup>[10]</sup>表明, 帕博利珠单抗联合紫杉醇及铂类化疗治疗持续性、复发性或转移性宫颈癌且 PD-L1 综合阳性评分 (CPS) ≥1 分患者的 PFS 为 10.4 个

表 4 卡度尼利单抗致 ADR 的相关因素分析

Table 4 Analysis and correlation factors of ADR induced by cadonilimab

影响因素	例数	发生 ADR/例	$\chi^2$ 值	<i>P</i>
性别 男	13	7	0.048	0.826
女	22	11		
年龄/岁 $\geq 60$	10	5	0.012	0.914
$< 60$	25	13		
吸烟史 有	2	1	0.002	0.967
无	33	17		
基础疾 有	23	12	0.015	0.903
病 无	12	6		
放疗史 有	28	15	0.257	0.612
无	7	3		
剂量 250 mg	19	10	0.258	0.611
375 mg 及以上	15	8		

由于 1 例患者按实际体质量给药, 故剂量分组时并未纳入, 患者总数 < 35 例。

Since one patient was administered according to actual body weight, it was not included in the dose grouping, and the total number of patients was less than 35.

月, 1 年 OS 为 53.3%。1 项 II 期临床试验<sup>[11]</sup>评估了信迪利单抗联合紫杉醇白蛋白结合型治疗既往接受含铂治疗失败的晚期宫颈癌患者的安全性和有效性, 结果显示, mPFS 为 5.2 个月, mOS 为 13.1 个月。可见, 卡度尼利单抗联合化疗对持续性、复发性或转移性宫颈癌患者 PFS 及 OS 的改善最为显著。

此外, 另一项多中心的 III 期临床试验<sup>[3]</sup>, 来自 75 个研究中心的 610 例 HER2 阴性晚期胃癌或胃食管交界处腺癌患者被随机分配到卡度尼利单抗联合化疗组和安慰剂组, 中位随访 18.7 个月, 卡度尼利单抗组的 mOS 显著延长 (14.1 个月), 高于安慰剂组 (11.1 个月), 达到主要终点。PD-L1 CPS  $\geq 5$  分患者的 mOS 为 15.3 个月, 安慰剂组为 10.9 个月。卡度尼利单抗组 3 级及以上不良反应发生率为 65.9%, 安慰剂组为 53.6%, 安全性可控。基于该结果, 卡度尼利单抗获批第 2 个适应证为联合化疗一线治疗局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管结合部腺癌患者, 该适应证的获批为我国晚期胃癌患者提供了更新、更全面高效的免疫治疗方案。一项多中心、随机、开放标签的 III 期试验<sup>[12]</sup>中, 来自 29 个国家 175 家医院的 1 581 例既往未治疗、不可切除、HER2 阴性的胃癌或胃食管交界处腺癌患者, 被随机分配至纳武利尤单抗联合化疗组或单独化

疗组。纳武利尤单抗联合化疗组的 mOS 为 13.8 个月, 单独化疗组为 11.6 个月。对于 PD-L1 CPS  $\geq 5$  分患者, 纳武利尤单抗联合化疗组的 mOS 为 14.4 个月, 单独化疗组为 11.1 个月。尽管纳武利尤单抗作为一线化疗方案已在美国和亚洲国家获批用于 HER2 阴性晚期胃癌治疗, 但欧洲药品管理局将其适用范围限制在 PD-L1 高表达 (CPS  $\geq 5$  分) 患者群体。目前学界普遍认同纳武利尤单抗联合化疗适用于 CPS  $\geq 5$  分或存在 dMMR/MSI 肿瘤特征的患者, 但其在 CPS  $< 5$  分患者中的疗效仍存争议<sup>[13-14]</sup>。KEYNOTE-859 试验<sup>[15]</sup>结果表明, 帕博利珠单抗联合化疗方案对局部晚期或转移性 HER2 阴性胃癌患者疗效显著, 其 mOS 为 12.9 个月, 显著长于安慰剂组 (11.5 个月), 其中 PD-L1 阳性肿瘤患者的获益程度最为显著。本研究中卡度尼利单抗符合药品说明书批准的适应证占比为 57.14% (20/35), 被 CSCO 指南纳入的适应证为食管癌, 占比为 5.71% (2/35), 其余适应证为上颌窦癌、子宫内膜癌、恶性黑色素瘤、肺癌、肝癌、结直肠癌共 13 例, 占比为 37.14%, 提示在真实世界中卡度尼利单抗存在超适应证用药的情况。

本研究中特殊情况下的合理使用主要指被纳入临床诊疗指南的适应证, 即食管癌。根据《2024 CSCO 食管癌诊疗指南》<sup>[16]</sup>, 对于既往治疗失败的晚期食管鳞癌患者, 可考虑卡度尼利单抗用于二线及以后治疗推荐。另外, 在《中国食管癌放射治疗指南 (2024 版)》<sup>[17]</sup>的免疫治疗中, 卡度尼利单抗作为晚期食管鳞癌的二线及以上治疗推荐, 被列为 III 级推荐 (3 类证据)。

一项多中心、开放标签、Ib/II 期研究对卡度尼利单抗用于既往接受过治疗的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者进行疗效和安全性评估, 研究表明卡度尼利单抗可以作为铂类双重化疗联合初始免疫治疗失败后的二线免疫单药治疗, 其疗效与一线化疗后的其他免疫检查点抑制剂相似。但该研究仅纳入 53 例患者, 样本量较小, 且未达到其主要终点, 因此需要进一步大样本研究<sup>[18]</sup>。另一项卡度尼利单抗联合安罗替尼一线治疗无 EGFR/ALK/ROS1 突变致敏的晚期 NSCLC 患者的 I b/II 期研究, 共纳入 69 例患者, 其中接受卡度尼利单抗 15 mg·kg<sup>-1</sup> 每 3 周 1 次组合的有 49 例, 接受 10 mg·kg<sup>-1</sup> 每 3 周 1 次组合的有 20 例, 主要终点包括安全性和客观缓解率。结果表明卡度尼利单抗 10 mg·kg<sup>-1</sup> 每 3

周 1 次联合安罗替尼组可作为晚期 NSCLC 的一线去化疗治疗方案, 具有可控的安全性和良好的疗效<sup>[19]</sup>。同样, 卡度尼利单抗用于广泛期小细胞肺癌的试验, 仅有 1 项二线治疗的单臂多中心 II 临床研究<sup>[20]</sup>。因此, 卡度尼利单抗用于肺癌尚未纳入 CSCO 相关诊疗指南推荐。

卡度尼利单抗在晚期肝癌<sup>[21]</sup>、晚期直肠癌<sup>[22]</sup>小样本的 II 期临床试验中显示出较好的抗肿瘤活性和可控的安全性, 但纳入患者样本量较小, 尚需更大规模的随机对照试验进行验证, 适应证尚未纳入 CSCO 指南。卡度尼利单抗用于子宫内膜癌、结肠癌仍处于临床试验阶段<sup>[8]</sup>, 而上颌窦癌、恶性黑色素瘤则尚未见报道。因此, 卡度尼利单抗用于上述癌种并无高质量的循证医学证据支持, 笔者建议应遵循说明书及 CSCO 指南等规范治疗。

### 3.2 用法用量分析

说明书中卡度尼利单抗用于宫颈癌单次给药剂量为  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 每 2 周给药 1 次; 用于胃及胃食管结合部腺癌为  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 每 3 周给药 1 次。但本研究中只有 1 例患者按照  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量给药, 其余患者给药剂量均为该药规格  $125 \text{ mg}$  的整数倍, 可能从经济性考虑, 为避免药液浪费。任灵芝等<sup>[23]</sup>对抗肿瘤药物剂量舍入方法开展研究, 当抗肿瘤药物的剂量与规格不匹配, 剂量舍入可以有  $0.14\% \sim 10.00\%$  的调节范围, 即在符合指南的前提下可以凑整使用, 有效地节约了成本和避免了药品浪费。本研究中 12 例患者病程中虽记录给药频次为每 2 周、每 3 周 1 次, 但包括 15 例未记录给药频次的患者在内, 实际并未严格按照该用药频次入院治疗, 给药间隔与说明书推荐频次不相符。在 1 项 Compassion-04 的 I b/II 期试验<sup>[24]</sup>中, 在 I b 期卡度尼利单抗剂量递增期间, 最大剂量增至  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 未观察到剂量限制性毒性, 患者耐受性良好。1 项随机双盲安慰剂对照的 III 期试验<sup>[9]</sup>及 1 项回顾性真实世界研究<sup>[25]</sup>中卡度尼利单抗的给药剂量均为  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 每 3 周 1 次, 患者耐受性尚可。卡度尼利单抗用于不同临床试验的给药方案正在研究中, 将给患者提供更方便更有效的用药体验。

### 3.3 安全性分析

肿瘤免疫治疗临床应用广泛, 1 项真实世界研究<sup>[26]</sup>结果表明免疫检查点抑制剂 (ICI) 严重不良反应发生率, 但不良反应可累及全身各个系统器官, 应及早识别及治疗, 安全性可控。另有文献<sup>[27]</sup>

报道 ICI 导致的 irAEs 往往是器官特异性的, 而不是同时涉及患者的多个器官; 毒性发作通常延迟, 如 4 周或 10 周, 甚至在停止治疗后; ICI 毒性与剂量没有明显相关性, 故减少剂量并不会阻止它们的再次发生, 因此严重的 irAE 通常需要永久停止治疗。有报道<sup>[28]</sup>表明 ICIs 包括 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂及 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体共 11 种药品引起的 irAE 累及系统-器官广泛, 主要涉及皮肤及皮下组织类疾病, 且发生时间差异大, 严重程度不等。irAE 发生的可能机制为免疫系统过度激活, 肿瘤细胞和宿主组织间的交叉反应性, ICI 对其他靶标免疫检查点配体的脱靶效应等<sup>[29]</sup>。由于卡度尼利单抗上市时间较短, 目前仅有一篇真实世界中 18 例患者发生免疫相关不良反应的报道<sup>[30]</sup>, 其余为个案报道及一篇集案例报道的文献分析<sup>[31]</sup>。卡度尼利单抗引起的不良反应临床主要表现为免疫相关甲状腺功能减退、免疫相关垂体炎、免疫相关肺炎、免疫相关皮肤毒性等<sup>[30]</sup>; 个案报道中涉及的不包括中毒性表皮坏死松解症<sup>[29]</sup>、免疫相关性心肌炎<sup>[32]</sup>、免疫相关性肝炎<sup>[33]</sup>、肾上腺皮质功能减退<sup>[34]</sup>等。文献分析结果<sup>[31]</sup>表明卡度尼利单抗所致 ADR 发生时间通常为用药后 3 个月内, 各年龄段均有发生, 主要累及皮肤及附件、心血管和内分泌系统等。本研究中卡度尼利单抗所有级别不良反应发生率 (51.43%) 较药品说明书报告的单药治疗 (84.4%) 及联合化疗 (94.8%) 要低, 可能与真实世界中缺乏不良反应监测和病程记录不完整相关。

本研究中血液系统毒性发生例次最高, 发生率为 42.86%, 表现为白细胞及血小板计数的下降, 且 3 例  $\geq 3$  级的不良反应均为血液系统毒性, 与文献<sup>[35]</sup>报道血液系统不良反应少见不符, 原因可能与联合化疗有关, 因此该类 ADR 关联性评价为“可能”。其次为内分泌毒性和消化系统症状, 发生率均为 8.57%。本研究中内分泌毒性表现为 3 例患者的甲状腺功能减退及亚临床甲状腺功能亢进, 关联性评价为“很可能”。甲状腺功能障碍是 ICIs 治疗最常见的内分泌 irAE, 大多数情况甲状腺毒症作为首发表现, 随后会发展为甲状腺功能减退症<sup>[36]</sup>。就严重程度而言, 大多数甲状腺 irAE 要么是无症状的 (亚临床), 要么引起轻度或中度症状 (1 级或 2 级), 不到 1% 导致严重症状、住院或死亡 (3 级及以上)<sup>[37]</sup>。有研究表明联合抗 CTLA-4 及抗 PD-1 疗法的甲状腺功能障碍发生率高于每类单药治疗<sup>[38-39]</sup>, 而卡度

尼利单抗同时阻断 CTLA-4 及抗 PD-1 通路, 可见该类 ADR 发生率相对较高。本研究中共 3 例患者出现消化系统症状, 其中 2 例患者发生的恶心、呕吐, 可能与联合使用的化疗药物有关; 另 1 例患者食欲减退同时伴乏力的全身症状, 考虑为卡度尼利单抗引起, 关联性评价为“很可能”。

需引起注意的是, 本研究中有 1 例 53 岁诊断为子宫颈恶性肿瘤的患者先后发生了累及 3 种系统的 irAE。该患者使用卡度尼利单抗联合贝伐珠单抗 3 个周期后, 出现了免疫相关甲状腺功能减退; 接着, 卡度尼利单抗单药维持治疗 3 个周期后, 出现全身多处肌肉疼痛伴轻度僵硬感; 再给予 1 个周期卡度尼利单抗后, 双下肢皮肤出现瘙痒、皮疹等不适, 此周期给予停药并对症处理。1 项单中心回顾性观察研究<sup>[40]</sup>结果表明, 接受 ICIs 治疗的 16.3% 的患者出现至少一种风湿性 AEs, 且风湿性 AEs 患者的中位总生存期显著高于无 AEs 患者, 且肿瘤反应也更好。卡度尼利单抗说明书记载单药引起免疫相关性骨骼肌肉疾病的发生率为 1.3%, 根据《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南 (2023)》<sup>[7]</sup>, 肌痛的 G1 分级, 治疗上可继续 ICIs, 给予对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药镇痛治疗; 对于 G2 分级, 则需暂停 ICIs 直至症状控制, 泼尼松用量小于 10 mg; 若症状加重, 按照 G3 处理; 对于 G3~G4 分级, 暂停 ICIs 直至停用免疫治疗后恢复至 G1, 泼尼松 40 mg·d<sup>-1</sup> 或甲泼尼龙 1~2 mg·kg<sup>-1</sup> 或等效剂量, 若症状无改善或需更大剂量糖皮质激素, 同时对症镇痛等。该患者属于 G1 分级, 临床实际给予甲泼尼龙 40 mg 每天 1 次治疗, 2 d 后肌痛减轻。皮肤 irAE 是 ICIs 引起的最常见不良事件, 可有多种临床表现, 包括皮疹、瘙痒和白癜风等, 严重的包括 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症等, 通常对局部或全身性类固醇有反应<sup>[41]</sup>。说明书中卡度尼利单抗单药出现皮肤 irAE 发生率为 8.9%, 本研究中有 2 例患者 (发生率为 5.71%) 均出现用药后皮疹、皮肤瘙痒的表现, 对症处理好症状缓解。一项回顾性真实世界队列研究<sup>[42]</sup>评估了 43 例接受纳武利尤单抗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的转移性肾细胞癌患者, 结果 29 例患者共发生了 49 例次 irAE, 特异性 irAE (甲状腺功能障碍和皮肤反应) 患者的 mPFS 显著更长; 且与无/1 个 irAE 相比, 同一患者经历 ≥2 个 irAE, 肿瘤反应会更好。

本研究发现患者性别、年龄、吸烟史、基础疾

病、放疗史及单次不同给药剂量与卡度尼利单抗 ADR 发生率均无相关性, 与杨岩等<sup>[43]</sup>报道的信迪利单抗引起的 ADR 发生率与上述因素无相关性的结果类似。而余敏等<sup>[44]</sup>研究认为卡瑞利珠单抗致 irAE 与基础疾病乙肝、肿瘤类型、治疗方案、ICIs 治疗周期有相关性, 是发生 irAE 的危险因素。

本研究通过对卡度尼利单抗的用药合理性和安全性进行评价, 发现超适应证、超用法用量等问题较为突出。建议医疗机构应基于现有循证医学证据, 加强药品超说明书用药管理, 同时关注免疫相关不良反应。

本回顾性研究有一定的局限性: 一是样本量较小, 且研究结果仅反映了中国科学院合肥肿瘤医院的情况, 限制了研究结论的外部推广性, 今后应开展多中心研究, 以扩大推广价值。二是对于不良反应缺乏系统性监测, 真实反映了临床的应用现状。后期将持续加强不良反应的监测, 快速识别、深入分析并形成早期干预, 以评估其发生风险因素、早期预警指标以及长期预后等重要信息, 从而保障患者的用药安全及临床获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Pang X H, Huang Z L, Zhong T 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.
- [2] Keam S J. Cadonilimab: First approval [J]. Drugs, 2022, 82(12): 1333-1339.
- [3] Shen L, Zhang Y Q, Li Z Y, et al. First-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial [J]. Nat Med, 2025, 31(4): 1163-1170.
- [4] Gao X Y, Xu N, Li Z Y, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): A multicentre, open-label, phase 1b/2 trial [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(10): 1134-1146.
- [5] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2024 年版) 的通知 [S]. 2024.  
National Health Commission. Notice of the General Office of the National Health Commission on Printing and Distributing the Guiding Principles for the Clinical Application of Novel Anti-tumor Drugs (2024 Edition)

- [S]. 2024.
- [6] 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号)[EB/OL]. (2011-05-04)[2024-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.  
National Medical Products Administration. Measures for the Administration of Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring (Order No. 81 of the Ministry of Health) [EB/OL]. (2011-05-04) [2024-09-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南-2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023, 26.  
Organized by the Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. *Guidelines for the Management of Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors-2023* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023, 26.
- [8] Frentzas S, Gan H K, Cosman R, et al. A phase 1a/1b first-in-human study (COMPASSION-01) evaluating cadonilimab in patients with advanced solid tumors [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11): 101242.
- [9] Wu X H, Sun Y, Yang H Y, et al. Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in China [J]. *Lancet*, 2024, 404(10463): 1668-1676.
- [10] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1856-1867.
- [11] Wang Y, Zhao J, Liang H X, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus albumin-bound-paclitaxel in recurrent or metastatic cervical cancer: A multicenter, open-label, single-arm, phase II trial [J]. *E Clin Med*, 2023, 65: 102274.
- [12] Janjigian Y Y, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40.
- [13] Zhao J J, Yap D W T, Chan Y H, et al. Low programmed death-ligand 1-expressing subgroup outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors in gastric or esophageal adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4): 392-402.
- [14] Yoon H H, Jin Z H, Kour O, et al. Association of PD-L1 expression and other variables with benefit from immune checkpoint inhibition in advanced gastroesophageal cancer: Systematic review and Meta-analysis of 17 phase 3 randomized clinical trials [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(10): 1456-1465.
- [15] Rha S Y, Oh D Y, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1181-1195.
- [16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南-2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 80.  
Organized by the Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. *Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Esophageal Cancer-2024* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024: 80.
- [17] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国食管癌放射治疗指南(2024 年版)[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2025, 52(1): 3-22.  
Chinese Society of Radiation Oncology, Chinese Medical Doctor Association Radiation Oncology Physician Branch, Chinese Anti-Cancer Association Radiation Therapy Professional Committee. *Guidelines for Radiation Therapy of Esophageal Cancer in China (2024 Edition)* [J]. *International Journal of Oncology*, 2025, 52(1): 3-22.
- [18] Zhao Y Y, Ma Y X, Fan Y, et al. A multicenter, open-label phase Ib/II study of cadonilimab (anti PD-1 and CTLA-4 bispecific antibody) monotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (AK104-202 study) [J]. *Lung Cancer*, 2023, 184: 107355.
- [19] Chen B L, Yao W X, Li X Y, et al. A phase Ib/II study of cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) plus anlotinib as first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(3): 450-456.
- [20] Chen C, Chen M J, Bai Y J, et al. A single-arm multi-center phase II clinical trial of cadonilimab (anti-PD-1/CTLA-4) in combination with or without conventional second-line treatment for patients with extensive stage small cell lung cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23: 15330338241249690.
- [21] Qiao Q, Han C, Ye S S, et al. The efficacy and safety of cadonilimab combined with lenvatinib for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (COMPASSION-08): A phase Ib/II single-arm clinical

- trial [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238667.
- [22] Xu T Z, Feng L L, Zhang W J, et al. The efficacy and safety of short-course radiotherapy followed by sequential chemotherapy and Cadonilimab for locally advanced rectal cancer: A protocol of a phase II study [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 501.
- [23] 任灵芝, 王婷, 余文浩, 等. 基于国际昂贵抗肿瘤药物剂量舍入倡议对我国抗肿瘤药物成本节约研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(6): 701-705.
- Ren L Z, Wang T, Yu W H, et al. Research on cost saving of anti-neoplastic drugs in China based on international expensive anti-neoplastic drug dose rounding initiative [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2025, 45(6): 701-705.
- [24] Gao X Y, Ji K, Jia Y N, et al. Cadonilimab with chemotherapy in HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The phase 1b/2 COMPASSION-04 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(7): 1943-1951.
- [25] Yuan G S, Chen Y R, Zhu P L, et al. Cadonilimab (PD-1/CTLA-4) in combination with lenvatinib in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A retrospective real-world study [J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e37616.
- [26] 叶淑芳, 刘苗兰, 仇晓霞. 基于真实世界的研究——646 例肿瘤患者使用免疫检查点抑制剂相关不良反应的临床特征 [J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(1): 72-79.
- Ye S F, Liu M L, Qiu X X. A real world research: the clinical characteristics of immune-related adverse events in 646 cases [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 72-79.
- [27] de Miguel M, Calvo E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 326-333.
- [28] 张云惠, 陈浩云, 钟陆华, 等. 159 例免疫检查点抑制剂不良反应分析 [J]. *中国药物警戒*, 2025, 22(4): 442-446.
- Zhang Y H, Chen H Y, Zhong L H, et al. 159 cases of adverse reactions to immune checkpoint inhibitor s[J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2025, 22(4): 442-446.
- [29] Chen P Y, Li Z Y, Cai S Q. Case Report: Cadonilimab-related toxic epidermal necrolysis-like reactions successfully treated with supplemental Adalimumab [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188523.
- [30] 李金兰, 潘勇, 曾媚姿, 等. 卡度尼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 J L, Pan Y, Zeng M Z, et al. Analysis of the clinical characteristics of adverse reactions associated with cadonilimab [J]. *Chin J New Drugs*, 2024, 33(6): 619-624.
- [31] 袁燕婷, 韩冰, 马超. 卡度尼单抗致药品不良反应文献分析 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(3): 762-769.
- Yuan Y T, Han B, Ma C. Literature analysis of cadonilimab-induced adverse drug reaction [J]. *Drugs Clin*, 2025, 40(3): 762-769.
- [32] 张硕, 丁旭, 姜艳丽, 等. 卡度尼单抗注射液治疗晚期胃癌致免疫相关性心肌炎 1 例 [J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(22):2412-2416.
- Zhang S, Ding X, Jiang Y L, et al. A case of immune-related myocarditis caused by cardunizumab in treatment of advanced gastric cancer [J]. *Chin J New Drugs*, 2024, 33(22):2412-2416.
- [33] 郭一萌, 常可欣, 郝志英. 1 例维迪西妥单抗联合卡度尼单抗治疗晚期膀胱癌致免疫相关性肝炎的病例分析 [J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(4): 401-405.
- Guo Y M, Chang K X, Hao Z Y. Analysis of a case of immune-related hepatitis caused by disitamab vedotin combined with cadonilimab in the treatment of advanced bladder cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(4): 401-405.
- [34] 刘楠楠, 席雅琳, 陈喆. 卡度尼单抗致肾上腺皮质功能减退 1 例分析 [J]. *中国药物警戒*, 2025, 22(1): 109-112.
- Liu N N, Xi Y L, Chen Z. One case of adrenocortical insufficiency caused by cadonilimab [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2025, 22(1): 109-112.
- [35] 庄俊玲, 赵静婷, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关血液毒性处理的临床诊疗建议 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10): 676-680.
- Zhuang J L, Zhao J T, Guo X X, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 22(10): 676-680.
- [36] Kennedy R, Awada H, Vura N, et al. Endocrinopathies from checkpoint inhibitors: Incidence, outcomes, and management [J]. *Cleve Clin J Med*, 2023, 90(5): 307-317.
- [37] Zhan L, Feng H F, Liu H Q, et al. Immune checkpoint inhibitors-related thyroid dysfunction: Epidemiology, clinical presentation, possible pathogenesis, and management [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 649863.
- [38] Barroso-Sousa R, Barry W T, Garrido-Castro A C, 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.
- [39] de Filette J, Andreescu C E, 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.
- [40] Adda L, Batteux B, Saidak Z, et al. Rheumatic and musculoskeletal disorders induced by immune checkpoint

- inhibitors: Consequences on overall survival [J]. *Joint Bone Spine*, 2021, 88(4): 105168.
- [41] Quach H T, Johnson D B, LeBoeuf N R, et al. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(4): 956-966.
- [42] Paderi A, Giorgione R, Giommoni E, et al. Association between immune related adverse events and outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 860.
- [43] 杨岩, 闵旭红, 王尚虎, 等. 信迪利单抗的临床应用评价和安全性分析 [J]. *中国临床药学杂志*, 2023, 32(6): 431-435.
- Yang Y, Min X H, Wang S H, et al. Clinical application evaluation and safety analysis of sintilimab [J]. *Chin J Clin Pharm*, 2023, 32(6): 431-435.
- [44] 余敏, 李歆. 528 例卡瑞利珠单抗治疗的免疫相关不良反应及风险因素分析 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(10): 1134-1140.
- Yu M, Li X. Immunerelated adverse events and risk factors of carrelizumab in 528 cases of cancer patients [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2023, 20(10): 1134-1140.

[责任编辑 齐静雯]