

· 个案报道 ·

卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症 1 例分析

王春燕, 范 铭, 韩 冰 (复旦大学附属闵行医院药剂科, 上海 201199)

[关键词] 注射用卡瑞利珠单抗; 反应性皮肤毛细血管增生症; 血管内皮生长因子; 沙利度胺

[中图分类号] R979.5 [文献标志码] B [文章编号] 1006-0111(2022)04-0387-02

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202109137

1 病例资料

患者, 男, 58岁, 体重 58 kg。因背部不适数月, 自行贴膏药治疗效果欠佳, 外院胸部 CT 平扫示右肺下叶恶性肿瘤(24mm×18mm)伴左侧第 10 肋骨转移可能, 为进一步诊治收住我院血液肿瘤科。患者无咳嗽咳痰、无咯血疼痛、无头晕头痛、无恶心呕吐; 既往无高血压、糖尿病等慢性疾病史, 无肝炎、结核等传染病史, 无手术外伤史, 无药物及食物过敏史; 有吸烟、无饮酒史, 无特殊家族史。

入院后经胸部 CT 增强、颅脑 MRI 增强、支气管镜涂片细胞学检查, 以及 CT 引导下左侧第 10 肋转移灶穿刺活检, 临床诊断为右肺恶性肿瘤中分化鳞癌 cT1cNxM1 IV 期, 肋骨、脑转移, PD-L1 TPS>1%。完善全身检查, 经知情同意后于 2021 年 3 月 22 日行第 1 周期紫杉醇+卡铂化疗联合卡瑞利珠单抗 (SHR-1210, Cam) 免疫治疗, 具体为: Cam (苏州盛迪亚生物医药有限公司, 200 mg/瓶, 批号: 202011007F) 200 mg, ivgtt, d0; 紫杉醇注射液 240 mg, ivgtt, d1; 卡铂注射液 405 mg, ivgtt, d1, q3w。2021 年 4 月 12 日, 患者行第 2 周期化疗入院时, 自述 2021 年 3 月 25 日开始大腿及背部皮肤多发皮疹形成, 伴瘙痒, 医师考虑为紫杉醇注射液引起的过敏反应, 即更改化疗方案, 将紫杉醇注射液替换为注射用紫杉醇脂质体, 其余药物和剂量不变, 并予以盐酸西替利嗪片 10 mg, qn, 口服抗过敏治疗。经抗过敏治疗 20 d 后, 皮疹和瘙痒治愈, 在之后的治疗中也未再出现。同时查体发现, 患者头

皮、面部、颈部和胸腹部有散在的血管痣, 大小不等, 直径大约 1~3 mm, 凸起于皮肤表面, 呈鲜红色。医师考虑为 Cam 导致的反应性皮肤毛细血管增生症 (RCCEP), 但因病情需要, 继续按疗程行化疗+ Cam 免疫治疗。2021 年 5 月 30 日患者第 4 次入院治疗, 头皮和面部的血管痣无明显增多, 但有增大; 胸腹部血管痣较之前明显增大、增多, 并发展为“珍珠样”节, 颜色随出现时间长短由鲜红色到暗红色, 均为散在型, 触之易破出血; 颈后有一直径 6 mm 左右带蒂的结节, 为“瘤样型”, 呈咖啡色, 皱缩状态。医师医嘱沙利度胺片 50 mg, po, bid, 抑制血管生成, 并嘱避免搔抓、摩擦或强力揉搓, 适当保护, 穿宽松柔软的棉质衣物; 破裂出血时可用云南白药胶囊粉末涂抹, 并用纱布按压 3~5 min 至出血停止。患者服用沙利度胺 10 d 后因无法耐受嗜睡自行停药。在服用沙利度胺后随访的 4 个月中, 血管痣的增长速度明显减慢, 新发的减少, 并逐渐自行破溃后结痂脱落, 但是免疫治疗情况下胸腹部仍有新的血管痣出现, 背部和大腿部也逐渐新发较小的血管痣, 其他部位无明显增多。

2 讨论

2.1 与可疑药物的关联性评价

本例患者血管痣的出现与 Cam 的使用有时间相关性。首次使用 Cam 后 3 d 即出现血管痣, 且随着免疫治疗次数增加, 血管痣的相关病情进展符合 Cam 药品说明书和文献报道^[1-2]中对 RCCEP 的描述, 但出现的时间比已报道文献中的早。并用药品舒肝宁注射液、鸦胆子油乳注射液、盐酸帕洛诺司琼注射液、卡铂注射液和紫杉醇注射液的说明书和相关文献中均未有导致血管痣的报道, 基本可排除并用药品的影响。患者第 1 周期使用后即出现血管痣, 根据临床表现和 RCCEP 的分级处理原则, 该不良反应分级为 I 级, 遂继续 Cam 原剂量使用, 并再次出现血管痣。根据药品不良反应评价标准,

[基金项目] 上海市医院协会 2021 年抗肿瘤药物临床应用管理项目 (编号 YS2021028)

[作者简介] 王春燕, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 18918166467, Email: wangcy2088@163.com

[通信作者] 韩 冰, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 临床药学, Email: hbshcn@163.com

该不良反应的关联性评价结果为“很可能”。

2.2 Cam 发生 RCCEP 的可能机制

Cam 是程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1) 抑制剂, 系一种人源性 IgG4 单克隆抗体。与其他的 PD-1 抑制剂一样, 在提高抗恶性肿瘤疗效的同时, 可能引起机体免疫功能的过度激活, 从而导致全身多个系统的免疫相关不良事件(irAEs) 发生, 其中 RCCEP 是 Cam 最常见的 irAEs, 发生率高达 77.6%。王锋等^[1]报道 Cam 引起的 RCCEP 按形态大致分为“红痣型”“珍珠型”“桑椹型”“斑片型”和“瘤样型”, 以“红痣型”和“珍珠型”最为多见。最早发生在面部、头皮、颈部和上胸壁, 逐渐出现在腹壁、背部、四肢等部位皮肤。大多数在首次用药后 2~4 周内出现, 颜色比较鲜亮, 随着用药频次增加, 结节逐渐增大、增多, 范围逐渐扩大。至 3~4 个月时就不再增大, 部分结节开始逐渐皱缩、干燥, 颜色变黑, 形成带蒂的结节, 可自行脱落且不留明显瘢痕。

RCCEP 的发生机制^[3]可能为 PD-1 抑制剂阻断免疫抑制通路, 重新激活免疫应答, 破坏了促血管生长因子与抑制血管生长因子之间的动态平衡, 刺激 CD4⁺Th2 细胞分泌白细胞介素-4(IL-4) 和巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), 促进皮肤内常驻 M0 型巨噬细胞向 M2 型分化扩增, 且释放血管内皮生长因子-A(VEGF-A), 刺激皮肤毛细血管内皮细胞发生良性增生, 属于免疫应激性反应。有报道称^[4], Cam 联用抗血管生成药物时, RCCEP 发生率明显降低, 可能是因为抗血管生成药物可以阻断 VEGF-VEGFR 信号通路, 抑制血管细胞, 导致毛细血管的密度降低。

据林美珍等^[5]报道沙利度胺可通过抑制 IKK 激酶的活性来阻断 NF- κ B 的活化, 抑制 VEGF 和 β -成纤维细胞生长因子(β -FGF) 的分泌, 降低细胞迁移和黏附, 从而发挥抗血管生成作用。而该例患者在第 4 周期 Cam 治疗后口服沙利度胺片, 血管痣的增长速度明显减慢, 新发也有所减少, 大多在刚发展为“珍珠型”时即逐渐破溃脱落, 减少了大量出血的风险。

2.3 Cam 产生 RCCEP 的分级和处理

RCCEP 是 Cam 引起的最常见的 irAEs, 具有独特的形态学表现, 并呈动态变化, 大多为 1~

2 级, 无需停药, 可用纱布保护, 出血时可局部压迫止血, 或用云南白药粉末涂抹止血; 对于较大的结节可进行激光或手术切除。根据本例患者 RCCEP 的临床表现, 按照《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021》^[6] 分级为 G1 级, 因此告知患者加强自我保护, 并继续按疗程进行化疗+免疫治疗。

3 小结

RCCEP 是 Cam 最常见的皮肤不良反应, 其发生机制可能与 VEGF 的过度释放有关, 因此, 推测抗血管生成的靶向药物可减轻 Cam 所致 RCCEP 的不良反应。临床上也观察到沙利度胺对 RCCEP 的治疗有效, 但应注意, 沙利度胺有致畸的严重不良反应, 对于有生育能力的患者, 医师应告知患者在用药期间采取避孕措施。同时, 医师和药师应注意监测其治疗疗效和副作用, 以免发生不利于疾病治疗的不良反应。药师也要对 Cam 引起的 RCCEP 的临床表现、病理特征、治疗措施及转归情况加以关注, 指导患者对 RCCEP 的自我管理, 以及对沙利度胺的服用方法和可能发生的不良反应进行用药教育, 以保证患者的用药安全。

【参考文献】

- [1] 王锋, 秦叔逵, 方维佳, 等. 抗PD-1单抗SHR-1210治疗原发性肝癌引发皮肤毛细血管增生症的临床病理报告[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(12): 1066-1072.
- [2] 龙方圆, 何芳, 涂洁, 等. PD-1抑制剂(卡瑞利珠单抗)致反应性毛细血管增生症三例并文献复习[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2020, 36(4): 219-223.
- [3] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9): 840-848.
- [4] Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. Quantitativevascular density changes in choriocapillaris around CNV after anti-VEGF treatment: Dark halo[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2018, 49(12): 918-924.
- [5] 林美珍, 祝美术, 张丽丽, 等. 沙利度胺的药理机制及临床新应用[J]. *海峡药学*, 2017, 29(10): 81-83.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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(2021)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 158.

[收稿日期] 2021-09-30 [修回日期] 2022-02-15

[本文编辑] 陈盛新