



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.18

文章编号: 2095-1264(2023)06-0777-04

度伐利尤单抗致反应性皮肤毛细血管增生症 1 例^{*}

丁可¹, 凌静^{1*}, 方成², 卞钰²

(¹常州市第一人民医院 药学部, 江苏 常州, 213001; ²常州市第一人民医院 肿瘤科, 江苏 常州, 213001)

摘要: **目的** 分析度伐利尤单抗致反应性皮肤毛细血管增生症(RCCEP)1例,提示临床需重视度伐利尤单抗引起的新型免疫相关不良反应。**方法** 分析1例晚期肺癌患者使用度伐利尤单抗期间出现RCCEP的病例,并结合文献阐述度伐利尤单抗引起RCCEP的可能原因。**结果** 本例患者出现RCCEP可能是度伐利尤单抗所致。服用阿帕替尼后,患者RCCEP症状得到缓解。**结论** 加强度伐利尤单抗使用期间的用药监护及用药教育,定期观察患者的皮肤情况,及时准确地获取患者相关症状,并施以针对性治疗方案,可有效避免患者不良反应症状加重。

关键词: 度伐利尤单抗; 反应性皮肤毛细血管增生症; 免疫相关不良反应; 肺癌

中图分类号: R969.3; R979.1 **文献标识码:** A

Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation induced by durvalumab: a case report^{*}

DING Ke¹, LING Jing^{1*}, FANG Cheng², BIAN Yu²

(¹Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou, 213003, Jiangsu, China;

²Department of Oncology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou, 213003, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To analyze one case of reactive cutaneous capillary endothelial proliferation (RCCEP) induced by durvalumab, in order to call clinical attention to new immune-related adverse events (irAEs). **Methods** One case of RCCEP occurred in a patient with advanced lung cancer during the use of durvalumab was analyzed, and the possible causes of RCCEP induced by durvalumab were described by combining the literature review. **Results** This case of RCCEP was likely induced by durvalumab. After treated with apatinib, the symptoms of RCCEP were relieved. **Conclusion** The clinical use of durvalumab should be monitored more vigorously, and drug use education should be strengthened. It is also necessary to observe the skin condition of patients regularly, to obtain timely and accurately the relevant symptoms of patients, and to give targeted treatment plans, so that can effectively avoid the aggravation of the adverse reaction symptoms of patients.

Keywords: Durvalumab; Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation; Immune-related adverse event; Lung cancer

前言

度伐利尤单抗是一种人免疫球蛋白 G1-kappa 单克隆抗体,可与程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 结合并阻断 PD-L1 与 PD-1 和 CD80(B7.1)的相互作用^[1]。度伐利尤单

抗是我国首个上市的抗 PD-L1 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI),用于接受以铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展的不可切除、Ⅲ期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的治疗。一项全球多中心Ⅲ期临床试验^[2]结果显示,使用度伐利尤单抗+依托泊苷

^{*}基金项目:常州市科技计划项目(CJ20209028)。

作者简介:丁可,女,硕士研究生,主管药师,研究方向:抗肿瘤临床药学。

^{*}通信作者:凌静,女,硕士研究生,主管药师,研究方向:医院药学。

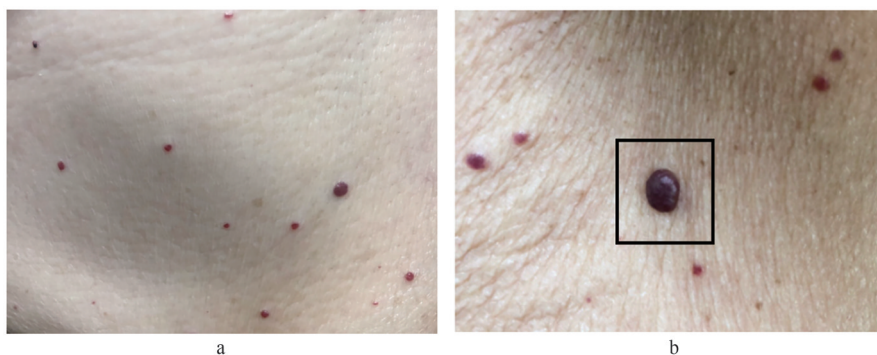
联合铂类治疗的广泛期小细胞肺癌患者中位生存期显著优于化疗患者,死亡风险降低。ICIs可引起自身免疫性症状,如肺炎、肝炎、皮炎、结肠炎、腹泻、甲状腺功能减退、肾上腺功能不全、垂体功能减退、垂体炎、I 型糖尿病、肾炎、感染和输液相关反应等^[3]。皮肤不良反应是最常见的免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)之一,但尚未有度伐利尤单抗引起反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)的相关报道。本例患者使用度伐利尤单抗期间出现 RCCEP,与度伐利尤单抗的使用存在明显的时间相关性,为度伐利尤单抗新出现的不良反应。本文结合本病例和相关文献报道进行分析和讨论,为度伐利尤单抗的安全用药提供临床依据和指导。

1 病历资料

患者男,85岁,身高170 cm,体重72 kg。患者2020年8月觉肋部疼痛,2020年9月21日胸部CT示:左肺下叶门软组织影,考虑恶性肿瘤(小细胞肺癌)可能;纵隔淋巴结肿大;双肺下叶坠积性改变。颅脑CT未见明显异常。骨SPECT/CT示脊柱退行性变,未见明显骨转移。支气管镜示:左下叶支气管背

段被新生物堵塞,周围黏膜充血水肿。病理活检示:(左下背段)小细胞恶性肿瘤。免疫组化示:CgA(+)、Syn(+)、TTF-1(+)、CK7(-)、Napsin A(-)、CK5/6(-)、P63(-)、P40(-)、Ki67(90%+)、AE1/AE3(+)、PD-L1(CPS=5),符合小细胞肺癌。2020年10月16日、11月6日、11月27日予卡铂0.4 g d1+依托泊苷0.1 g d1~d3+度伐利尤单抗(AstraZeneca UK Limited,进口药品注册证号:S20190038)1 500 mg d1治疗。

患者于2020年12月16日再次入院,体温36.0℃,脉搏85次/分,呼吸18次/分,血压115/77 mmHg。查体发现:患者躯干、四肢多发圆形、鲜红色丘疹,质软,无出血,无触痛,大小约2~12 mm;部分为“珍珠样”结节,颜色鲜红,按照外观形态大致为“红痣型”“珍珠型”(图1)。患者家属诉第2周期治疗后,患者后背出现个别散在红点,未予重视。临床药师考虑为度伐利尤单抗引起的 RCCEP。2020年12月18日继续予原方案治疗。同时,予针对 RCCEP 的治疗:对于丘疹较大且易摩擦部位,用纱布保护,避免出血;予阿帕替尼250 mg口服,每天1次;适当保护皮肤,避免搔抓或摩擦。后继续使用度伐利尤单抗治疗,同时服用阿帕替尼,治疗期间虽仍有少许新发鲜红色皮疹,但部分可消退,颜色较前变淡并缩小(图2)。



注:黑框表示行皮肤镜检查的皮肤。

Note: The black box indicates the skin lesion under dermoscope.

图1 患者躯干部皮损

Fig. 1 Skin lesions in the body of the patient

2 讨论

2.1 抗肿瘤药物引起 RCCEP 的相关报道 ICIs 治疗肿瘤不同于传统治疗方法,并非直接杀伤肿瘤细胞,而是通过利用机体自身免疫系统杀伤肿瘤。因此,ICIs 所致 irAEs 有其独特性。随着 ICIs 的使用愈加广泛,irAEs 也越来越受到临床的重视^[4]。皮肤不

良反应是 ICIs 最常见的 irAEs 之一,其中 RCCEP 最初被发现是卡瑞利珠单抗的独特不良反应,但目前也发现其他 ICIs 和血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)抗体可引起 RCCEP,但不同药物引起的 RCCEP 发生率和表现有所不同。Hwang 等^[5]报道,接受纳武利尤单抗和帕博利珠单抗治疗的晚期转移性黑色素

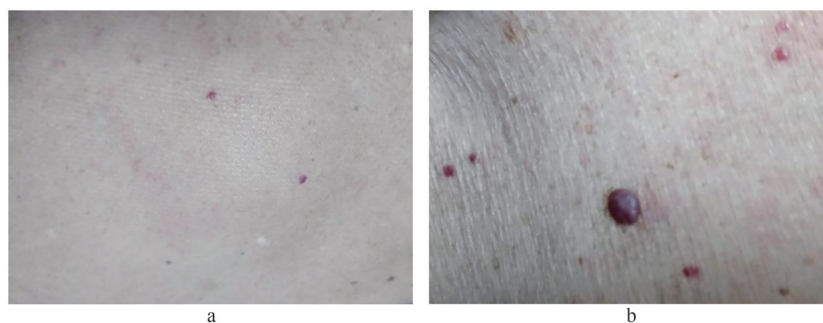


图2 治疗后患者躯干部皮损好转

Fig. 2 The symptoms of skin lesions on the body of the patient were improved after treatment

瘤患者中,有2例发生皮肤毛细血管增生。此外,在雷莫芦单抗、tanibirumab的临床试验中也观察到皮肤毛细血管增生,大多为1~2级^[6-7]。以“度伐利尤单抗、毛细血管增生症或不良反应”中英文关键词检索中国期刊全文数据库、中国科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、Medline等国内外多个数据库,均未发现度伐利尤单抗引起RCCEP的相关报道。

2.2 患者发生RCCEP的原因分析 本例患者既往无毛细血管增生或其他皮肤病史,RCCEP出现在度伐利尤单抗治疗第2周期后(约第30天)。患者拒绝行皮肤活检,仅行皮肤镜检查;红白均质背景下多个小的边界清晰的红色腔隙,散在分布于皮损区域内(图3)。诊断:增殖期反应性毛细血管增生。根据《中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》^[8]中RCCEP分级标准,本例患者的RCCEP属于2级(单个最大直径>10 mm,伴或不伴破溃出血)。

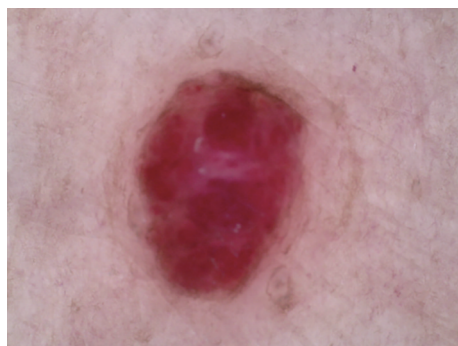


图3 患者皮损部位皮肤镜下表现

Fig. 3 The appearance of skin lesion under dermoscope

反应性血管增生是皮肤良性血管疾病,其组织学特征为内皮细胞和周细胞的血管内及血管外增生^[9]。RCCEP最常见于颈部、上胸壁皮肤、颜面部

和头皮,生长周期分为增殖期、平台期、消退期^[10]。RCCEP常在初次用药后出现,从治疗开始到RCCEP出现的中位时间为20~42 d,出现时间呈剂量依赖性,剂量越大出现时间越短^[11]。RCCEP的发生机制尚不清楚。Finlay等^[12]发现,卡瑞利珠单抗可以介导VEGFR2、卷曲类受体5(frizzled class receptor 5)、UL16结合蛋白2的特异性结合,通过血管内皮细胞活化驱动血管瘤的形成。

度伐利尤单抗是一种针对PD-L1的IgG1单克隆抗体。PD-1是一种在外周组织活化T细胞上表达的跨膜蛋白;其配体PD-L1则是一种通常表达于树突状细胞和巨噬细胞上的跨膜蛋白,在肿瘤细胞中呈高表达。在肿瘤微环境中,PD-1和PD-L1之间相互作用可抑制T细胞激活,从而降低机体对肿瘤细胞的免疫攻击性。度伐利尤单抗与PD-L1的结合可阻断PD-L1与T细胞中PD-1和CD80的相互作用,导致T细胞的激活和寿命延长,从而引发机体对肿瘤细胞的一系列免疫攻击,最终导致肿瘤细胞死亡^[13]。有研究者对RCCEP组织活检进行免疫细胞浸润染色,发现局部CD4⁺T细胞大量增加,而CD8⁺T细胞增加并不明显^[10]。度伐利尤单抗引发RCCEP可能与其激活CD4⁺T细胞有关。CD4⁺T细胞分布在毛细血管周围,并伴随Th2型细胞因子IL-4高表达。IL-4可诱导M2巨噬细胞(CD163⁺)分化并聚集在血管旁,通过释放血管内皮生长因子A,刺激真皮层毛细血管内皮细胞异常增殖,产生免疫应激,从而导致RCCEP发生。经皮肤镜检查发现,本例患者的皮损状况、发生部位与卡瑞利珠单抗引起的RCCEP十分相似,且RCCEP的发生时间也与度伐利尤单抗有相关性。临床药师整理患者近2个月用药史,未发现可能引起类似皮肤不良反应的药物,综合考虑本例患者的RCCEP可能为度伐利尤单抗导致。

2.3 RCCEP 关联性评价 根据国家药品不良反应关联性评价方法,该例 RCCEP 与度伐利尤单抗的相关性评价为“可能”:①患者使用度伐利尤单抗前皮肤无任何异常,第 2 周期用药后出现 RCCEP,与用药时间存在合理的时间关系;②度伐利尤单抗已知不良反应类型中虽然未提及 RCCEP,但同类药品有发生 RCCEP 的报道;③患者发生 RCCEP 后并未停药;④基本可排除患者原患疾病及合并用药所致 RCCEP 的可能。

2.4 RCCEP 的处理 RCCEP 大多为 1~2 级,一般情况下无需停药和特殊处理^[11]。对于 RCCEP 的治疗, Li 等^[14]发现,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗非小细胞肺癌可降低 RCCEP 的发生率,且阿帕替尼可使 RCCEP 迅速消退。阿帕替尼是一种 VEGFR-2 拮抗剂,已应用于多种实体瘤并获得良好的临床疗效,理论上可缓解卡瑞利珠单抗引起的 RCCEP。本例患者服用阿帕替尼后,新发鲜红色皮疹明显减少,已出现的皮疹部分消退,部分颜色较前变淡并缩小。

3 小结

本病例提示度伐利尤单抗有引起 RECCP 的可能,临床医师使用度伐利尤单抗时需重视新的 irAEs 的发生。随着临床研究的不断深入, PD-1/PD-L1 抑制剂已开启免疫治疗新时代,但其导致的 irAEs 也难以避免。临床药师应配合临床医师密切监测和管理 irAEs:①使用 ICIs 前应全面了解患者的既往疾病史及用药史,记录患者治疗前各项检查指标,作为基线值;②使用 ICIs 期间定期完善相关检查并仔细查体,对患者及其家属进行宣教;③对已经发生的 irAEs 及时进行评估、干预和治疗。

参考文献

- [1] MURAKAMI S. Durvalumab for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19(12): 1009-1016. DOI: 10.1080/14737140.2019.1699407.
- [2] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y B, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPAIN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2019, 394(10212): 1929-1939. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
- [3] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- [4] DELIVANIS D A, GUSTAFSON M P, BORNSCHLEGL S, et

- al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(8): 2770-2780. DOI: 10.1210/jc.2017-00448.
- [5] HWANG S J E, CARLOS G, WAKADE D, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: a single-institution cohort [J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(3): 455-461. e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.10.029.
- [6] SPRATLIN J L, MULDER K E, MACKEY J R. Ramucirumab (IMC-1121B): a novel attack on angiogenesis [J]. Future Oncol, 2010, 6(7): 1085-1094. DOI: 10.2217/fon.10.75.
- [7] LEE S J, LEE S Y, LEE W S, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of tanibirumab, a fully human monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor receptor 2, in patients with refractory solid tumors [J]. Invest New Drugs, 2017, 35(6): 782-790. DOI: 10.1007/s10637-017-0463-y.
- [8] 中国临床肿瘤学会(CSCO)指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2019 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [9] RONGIOLETTI F, REBORA A. Cutaneous reactive angiomas: patterns and classification of reactive vascular proliferation [J]. J Am Acad Dermatol, 2003, 49(5): 887-896. DOI: 10.1016/S0190-9622(03)02100-5.
- [10] WANG F, QIN S K, SUN X C, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 47. DOI: 10.1186/s13045-020-00886-2.
- [11] CHEN X L, MA L Y, WANG X, et al. Reactive capillary hemangiomas: a novel dermatologic toxicity following anti-PD-1 treatment with SHR-1210 [J]. Cancer Biol Med, 2019, 16(1): 173-181. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0172.
- [12] FINLAY W J J, COLEMAN J E, EDWARDS J S, et al. Anti-PD1 'SHR-1210' aberrantly targets pro-angiogenic receptors and this polyspecificity can be ablated by paratope refinement [J]. mAbs, 2019, 11(1): 26-44. DOI: 10.1080/19420862.2018.1550321.
- [13] ALVAREZ-ARGOTE J, DASANU C A. Durvalumab in cancer medicine: a comprehensive review [J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(9): 927-935. DOI: 10.1080/14712598.2019.1635115.
- [14] LI W H, WEI Z G, YANG X, et al. Salvage therapy of reactive capillary hemangiomas: Apatinib alleviates the unique adverse events induced by camrelizumab in non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(7): 1624-1628. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_997_19.

校稿: 王娟 于静

本文引用格式: 丁可, 凌静, 方成, 等. 度伐利尤单抗致反应性皮肤毛细血管增生症 1 例[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(6): 777-780. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.18.

Cite this article as: DING Ke, LING Jing, FANG Cheng, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation induced by durvalumab: a case report [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(6): 777-780. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.18.