

免疫治疗相关乳腺反应性毛细血管增生症 1例



揭晨, 余静, 李如梦, 龚俊, 谢丛华

武汉大学中南医院肿瘤放化疗科 (武汉 430071)

【摘要】 反应性毛细血管增生症 (reactive capillary endothelial proliferation, RCEP) 是卡瑞利珠单抗治疗过程中最常见的免疫相关不良反应 (immune-related adverse event, irAE)。在接受卡瑞利珠单抗单药治疗的晚期实体肿瘤患者中, 大部分的患者会出现 RCEP。临床上 irAE 主要发生在皮肤, 而出现在乳腺的 RCEP 则非常罕见。本文报道了 1 例女性肺癌患者, 在接受卡瑞利珠治疗后, 出现了乳腺 RCEP, 未进行停药后自行消退。本文结合相关文献对其发生的机制及可能存在的临床意义进行了分析, 旨在为临床实践提供参考策略。

【关键词】 反应性毛细血管增生症; 乳腺; 免疫治疗; 卡瑞利珠单抗

A case report of immunotherapy-related breast reactive capillary endothelial proliferation

Chen JIE, Jing YU, Ru-Meng LI, Jun GONG, Cong-Hua XIE

Department of Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Cong-Hua XIE, Email: chxie_65@whu.edu.cn

【Abstract】 Reactive capillary endothelial proliferation (RCEP) is the most common immune-related adverse event (irAE) during Camrelizumab treatment. RCEP occurs in the majority of patients with advanced solid tumors who receive Camrelizumab monotherapy. This irAE mainly occurs in the skin clinically, and RCEP in the breast is quite rare. Here we report a case of a female patient with lung adenocarcinoma who developed breast RCEP after Camrelizumab treatment and regressed spontaneously without drug withdrawal. We analyze the mechanism of its occurrence and its possible clinical significance based on relevant literature, aiming to provide guidance for clinical practice.

【Keywords】 Reactive capillary endothelial proliferation; Breast; Immunotherapy; Camrelizumab

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202210028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202210028)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81972852)

通信作者: 谢丛华, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: chxie_65@whu.edu.cn

卡瑞利珠单抗是一种选择性、人源化、高亲和力的 IgG4-kappa 程序性细胞死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂, 目前临床上已广泛应用于晚期非小细胞肺癌、食管癌、肝癌等, 并取得了非常不错的疗效^[1-2]。与其他的抗 PD-1 单抗药物不同, 卡瑞利珠单抗最常见的不良反应是反应性毛细血管增生症 (reactive capillary endothelial proliferation, RCEP)。在接受卡瑞利珠单抗单药治疗的晚期实体肿瘤患者中, 超过 80% 的患者会出现 RCEP^[3]。RCEP 通常发生在头、面部以及躯干的皮肤, 位于乳腺深部的 RCEP 则非常罕见。本文对 1 例卡瑞利珠单抗治疗相关乳腺 RCEP 的具体情况报告如下, 并结合文献进行回顾整理和分析。

1 临床资料

患者, 女, 50 岁, 因“咳嗽咳痰伴声嘶 1 月”于 2020 年 11 月 16 日入武汉大学中南医院肿瘤放疗化疗科接受诊疗。入院胸部 CT 提示: 左肺上叶肿块伴左肺门、纵隔及双侧锁骨上淋巴结肿大; 脑 MRI 提示: 右侧丘脑转移瘤, 左侧枕骨及周围软组织异常, 考虑转移; 全身骨显像提示: 枕骨、颈椎、胸椎、右侧肱骨头、双侧耻骨、髌骨、坐骨代谢异常活跃。于 2020 年 11 月 20 日行锁骨上淋巴结切除活检, 病理提示转移性低分

化腺癌; 行高通量测序 (NGS) 技术检测提示: EGFR 21 号外显子 L858R 突变。根据第 8 版肺癌 TNM 分期, 该患者诊断为左肺腺癌 (cT1N3M1c, IVB 期)^[4]。患者于 2020 年 11 月 28 日开始进行一线靶向治疗, 同时行头部以及颈椎的局部放疗。服用吉非替尼 2 个月后发现疾病进展, 二线治疗改为培美曲塞联合铂类 (培美曲塞 786 mg d1, 奈达铂 40 mg d1~3), 2 周期治疗后改为培美曲塞 (786 mg d1) 联合卡瑞利珠单抗 (200 mg d1) 治疗。患者在第 2 周期卡瑞利珠单抗治疗后, 左侧乳腺可触及结节 (图 1-A)。行乳腺彩超提示: 左侧乳腺可见不均匀回声区, 内可见丰富彩色血流信号 (图 1-B)。胸部增强 CT 提示: 左侧乳腺可见 30.46 mm × 15.15 mm 轻-中度强化结节影 (图 2-A)。为进一步明确病理诊断, 于 2021 年 4 月 30 日行左侧乳腺结节穿刺, 病理提示为血管瘤 (图 1-C)。复习该患者卡瑞利珠单抗治疗前胸部增强 CT, 未发现左侧乳腺异常 (图 2-B)。患者二线治疗出现进展后, 仍继续使用卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗, 2021 年 8 月复查胸部增强 CT 发现左侧乳腺 RCEP 消退 (图 2-C)。3 个月后患者病情继续进展, 尝试安罗替尼联合卡瑞利珠单抗治疗效果不佳, 2021 年 11 月 24 日出现呼吸循环衰竭, 被宣告临床死亡。

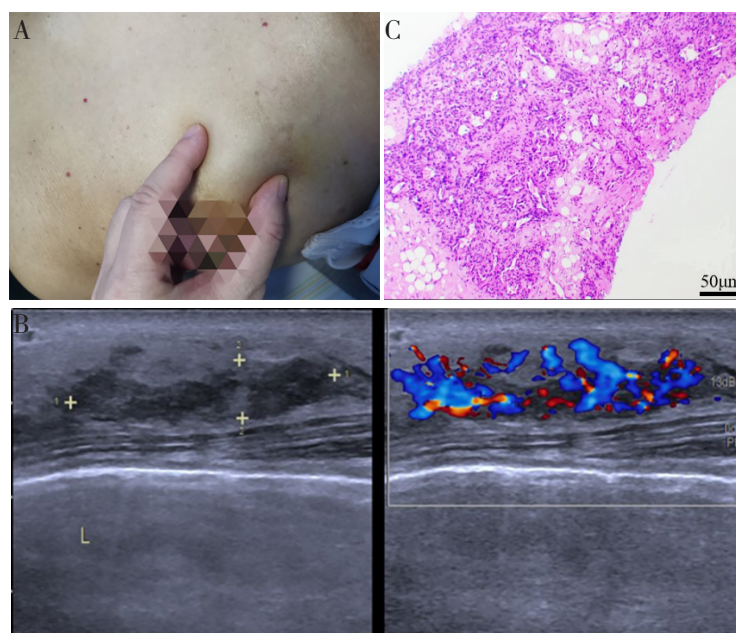


图1 患者临床资料

Figure 1. Clinical data of the patient

注: A为触诊所及结节; B为病理结果 (HE染色 ×200); C为乳腺彩超表现



图2 胸部增强CT变化

Figure 2. Change of chest enhanced CT

注：A为2周期免疫治疗后；B为免疫治疗前；C为6周期免疫治疗后

2 讨论

RCEP 是一种主要发生在皮肤的 irAE，具有真皮层毛细血管增多和毛细血管内皮细胞增生的病理特征，是卡瑞利珠单抗最常见、最独特的药物治疗副反应。不同的肿瘤类型，RCEP 的发生率不尽相同，大多数患者在用药期间都会出现，但是多为 1~2 级，不危及生命，停药后可自发消退^[5]。也有部分患者在用药期间自行消退，或在更换使用另外一种抗 PD-1 药物后消退^[2, 6-7]。本例患者在使用卡瑞利珠单抗治疗后出现了左侧乳腺深部 RCEP，由于患者未出现任何不适，并未建议患者停药。第 6 周期治疗后，患者复查胸部 CT 结果提示左侧乳腺结节消退。此时患者原发灶及转移灶病情出现进展，也更更换了另外的药物进行治疗。目前多项研究已经表明，卡瑞利珠单抗引起的 RCEP 的发生与免疫治疗的疗效呈正相关，出现了 RCEP 的免疫治疗组的客观反应率、总生存时间及无进展生存期较未出现 RCEP 的免疫治疗组明显改善^[3, 6, 8]。由此推测，该患者左侧乳腺结节的自发消退是否意味着免疫治疗出现了耐受。RCEP 在免疫治疗期间的消退，是否可以作为患者免疫治疗失效的一个标志，尚需更多的研究加以验证。

免疫治疗引起 RCEP 的机制目前仍不明确，国外的研究认为卡瑞利珠单抗是血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 的强效激动剂，VEGFR-2 可以通过激活血管内皮细胞的增殖来驱动 RCEP 的发展^[9]。当患者联合使用卡瑞利珠单抗和阿帕替尼 (VEGFR-2 抑制剂) 治疗时，RCEP 的发生率降至 12.1%^[10]。国内的专家共识推测，这可能与应激诱导的血管内皮细胞免疫应答有关。免疫检查点抑制剂阻断了免疫抑制通路，再次重启

免疫反应，影响了血管生成相关因子之间的动态平衡，刺激 CD4+Th2 细胞产生白介素-4 和巨噬细胞集落刺激因子，促进 M0 型巨噬细胞向 M2 型转化，且释放血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)，刺激皮肤毛细血管内皮细胞发生良性增生^[5]。国内多个临床研究表明卡瑞利珠单抗联合抗血管生成药物，可以明显降低 RCEP 发生率^[10-12]。抗血管生成药物通过与 VEGF-A 竞争 VEGFR，抑制血管生成，导致毛细血管的密度降低，这个机制可以用来解释卡瑞利珠单抗联合抗血管生成药物 RCEP 发生率的降低^[13-14]。此外还有研究表明化疗联合免疫治疗可以减少 RCEP 的发生^[15]。

目前报道的乳腺 RCEP 非常少，曾志艳等在穿刺明确乳腺结节病理性质为血管瘤后采取了停药的措施，之后乳腺结节消退^[16]。与前述研究者处理不同，本文报道的这例乳腺 RCEP 在明确了病理之后，仍然继续使用着卡瑞利珠单抗治疗，在使用过程中，乳腺结节同样出现了消退。该病例表明，对于无症状的乳腺 RCEP，并不一定需要停药或者采取手术方式切除，也可通过观察及定期复查，以达到可耐受的副反应和免疫治疗的效果。

参考文献

- 1 Song H, Liu X, Jiang L, et al. Current status and prospects of camrelizumab, a humanized antibody against programmed cell death receptor 1[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2021, 16(3): 312-332. DOI: [10.2174/1574892816666210208231744](https://doi.org/10.2174/1574892816666210208231744).
- 2 Mo H, Huang J, Xu J, et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours: a dose-escalation, phase 1 study[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(5):

- 538–545. DOI: [10.1038/s41416-018-0100-3](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0100-3).
- 3 Chen X, Ma L, 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](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0172).
- 4 Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39–51. DOI: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009).
- 5 秦叔逵, 马军, 李进, 等. 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. [Qin SK, Ma J, Li J, et al. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of Camrelizumab reactive capillary endothelial proliferation[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2020, 25(9): 840–848.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0460.2020.09.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0460.2020.09.012).
- 6 Wang F, Qin S, Sun X, 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](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00886-2).
- 7 Yu Q, Wang WX. Camrelizumab (SHR-1210) leading to reactive capillary hemangioma in the gingiva: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(3): 624–629. DOI: [10.12998/wjcc.v8.i3.624](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i3.624).
- 8 Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832–842. DOI: [10.1016/s1470-2045\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30110-8).
- 9 Finlay WJJ, Coleman JE, Edwards JS, 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](https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1550321).
- 10 Xu J, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 515–523. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-18-2484](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-18-2484).
- 11 Meng X, Wu T, Hong Y, et al. Camrelizumab plus apatinib as second-line treatment for advanced oesophageal squamous cell carcinoma (CAP 02): a single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 245–253. DOI: [10.1016/s2468-1253\(21\)00378-2](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00378-2).
- 12 Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1003–1011. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-20-2571](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-2571).
- 13 Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8): 2108–2118. DOI: [10.1172/jci24682](https://doi.org/10.1172/jci24682).
- 14 Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. Quantitative vascular density changes in choriocapillaris around CNV after anti-VEGF treatment: dark halo[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2018, 49(12): 918–924. DOI: [10.3928/23258160-20181203-02](https://doi.org/10.3928/23258160-20181203-02).
- 15 Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1338–1350. DOI: [10.1016/s1470-2045\(18\)30495-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30495-9).
- 16 曾志艳, 李庆艳, 屈雪玲, 等. 卡瑞利珠单抗致乳腺反应性毛细血管瘤 1 例 [J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(13): 701–702. [Zeng ZY, Li QY, Qu XL, et al. Reactive capillary hemangioma of the breast caused by Camrelizumab: a case report[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2021, 48(13): 701–702.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-8179.2021.13.419](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2021.13.419).

收稿日期: 2022 年 10 月 19 日 修回日期: 2022 年 11 月 19 日

本文编辑: 李 阳 曹 越

引用本文: 揭晨, 余静, 李如梦, 等. 免疫治疗相关乳腺反应性毛细血管增生症 1 例 [J]. *医学新知*, 2023, 33(1): 74–77. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202210028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202210028)

Jie C, Yu J, Li RM, et al. A case report of immunotherapy-related breast reactive capillary endothelial proliferation[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(1): 74–77. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202210028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202210028)