

究及临床工作提供一定帮助。

参 考 文 献

- [1] Pekarek L, Fraile-Martinez O, Garcia-Montero C, et al. Clinical Applications of Classical and Novel Biological Markers of Pancreatic Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(8):1866.
- [2] 马艳荣, 赵莉, 王永增, 等. 尼妥珠单抗联合吉西他滨和替吉奥方案用于晚期胰腺癌的疗效观察及对癌组织中 E 钙黏蛋白和 β -连环蛋白表达的影响 [J]. *中国医药*, 2021, 16(10):1480-1484.
- [3] Tan DS, Holzner M, Weng M, et al. SOX17 in cellular reprogramming and cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 1):65-73.
- [4] Delgiorno KE, Hall JC, Takeuchi KK, et al. Identification and manipulation of biliary metaplasia in pancreatic tumors [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1):233-244.
- [5] Hong SM, Omura N, Vincent A, et al. Genome-wide CpG island profiling of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3):700-712.
- [6] Saluja H, Karapetis CS, Pedersen SK, et al. The Use of Circulating Tumor DNA for Prognosis of Gastrointestinal Cancers [J]. *Front Oncol*, 2018, 8:275.
- [7] Karamitrousis EI, Balgkouranidou I, Xenidis N, et al. Prognostic Role of RASSF1A, SOX17 and Wif-1 Promoter Methylation Status in Cell-Free DNA of Advanced Gastric Cancer Patients [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:1533033820973279.
- [8] Hu F, Li M, Mo L, et al. SOX-17 is involved in invasion and apoptosis of colorectal cancer cells through regulating miR-302b-3p expression [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(6):1296-1305.
- [9] 肖建波, 史玉, 王亚秋, 等. 非霍奇金淋巴瘤患者程序性死亡受体 1 的表达情况及临床意义 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(01):38-40.
- [10] Lei Y, Yu T, Li C, et al. Expression of CAMK1 and its association with clinicopathologic characteristics in pancreatic cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2):1198-1206.
- [11] 郭小琴, 高晓阳. 超声内镜在壶腹部周围病变中的诊断优势分析 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(6):415-417.

- [12] 李建柯, 雷洋洋, 田宁子, 等. 经导管动脉介入治疗在晚期胰腺癌中的应用进展 [J]. *中国临床医学*, 2022, 29(4):701-707.
- [13] Wong D, Ko AH, Hwang J, et al. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy [J]. *Pancreas*, 2008, 37(3):269-274.
- [14] Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidencebased appraisal [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2012, 3(2):105-119.
- [15] Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions [J]. *Am J Surg*, 2009, 198(3):333-339.
- [16] Yang Y, Gu X, Li Z, et al. Whole-exome sequencing of rectal cancer identifies locally recurrent mutations in the Wnt pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(19):23262-23283.
- [17] Du YC, Oshima H, Oguma K, et al. Induction and down-regulation of Sox17 and its possible roles during the course of gastrointestinal tumorigenesis [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(4):1346-1357.
- [18] Sun H, Xin R, Zheng C, et al. Aberrantly DNA Methylated-Differentially Expressed Genes in Pancreatic Cancer Through an Integrated Bioinformatics Approach [J]. *Front Genet*, 2021, 12:583568.
- [19] Tang CY, Lin J, Qian W, et al. Low SOX17 expression: prognostic significance in de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(12):1843-1850.
- [20] Alabadi MA, Harb OA, Hefzi N, et al. Prognostic and clinicopathological significance of TMEFF2, SMOC-2, and SOX17 expression in endometrial carcinoma [J]. *Exp Mol Pathol*, 2021, 122:104670.
- [21] Karamitrousis EI, Balgkouranidou I, Xenidis N, et al. Prognostic Role of RASSF1A, SOX17 and Wif-1 Promoter Methylation Status in Cell-Free DNA of Advanced Gastric Cancer Patients [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:1533033820973279.

(收稿时间:2022-07-19)

(本文编辑:高婷)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.010

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.010

· 病例报告 ·

聚桂醇硬化治疗卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症一例

徐鹏 甘金荣 李俊娟 熊明 周红霞

[关键词] 反应性皮肤毛细血管增生症; 卡瑞利珠单抗; 聚桂醇

[中图分类号] R516.7 [文献标识码] B

患者,女,64岁,汉族,因“毛细血管增生反复出血2月”于2021年9月22日入我院治疗。患者因“食管鳞癌术后纵隔淋巴结转移复发”于2021年4月4日开始使用卡瑞利珠单抗免疫治疗联合卡培他滨化疗(卡瑞利珠单抗静脉注射200mg/次,每3周1次;卡培他滨片口服1.0g每日2次,治疗两周后停药1周,以3周为1个周期),治疗后患者病情稳定,体力状况良好。第4周期后患者开始出现皮肤多发毛细血管增生,颈部及颜面部明显,间断有少量出血(图1),考虑为反应性皮肤毛细血

管增生症(RCCEP),未特殊处理,继续观察。至第7周期评估患者毛细血管增生出血明显,出血时间延长,使用云南白药等药物外用效果不佳,特别是口唇部1枚类似珍珠型血管瘤反复出血(戴口罩稍摩擦则反复出血,图2)。为求进一步治疗遂来我院就诊。既往史:2020年11月23日患者因进食梗阻确诊为胸部食管鳞癌,行胸腔镜下食管癌根治术+淋巴结清扫。有“焦虑症”病史,口服抗焦虑药物治疗,病情控制尚可。无高血压、糖尿病、冠心病病史,否认肝炎、肺结核病史,否认药物过敏史,无吸烟及饮酒史。入院后完善血常规、肝肾功能、凝血功能等检查结果均正常,胸部CT检查对比评估纵隔转移病灶较前无明显变化。准备继续免疫联合化疗治疗。因毛细血管增生出血的瘤型较小,外科会诊评估后建议观察。但患者强烈要求治

作者单位:442000 湖北省十堰市中医医院脾胃肺病科

通讯作者:周红霞, E-mail:zhx020608@sina.com



图1 2021年6月20日患者治疗第4周期时出现皮肤多发毛细血管增生 图2 2021年9月24日患者治疗第7周期时口唇部1枚类似珍珠型血管瘤反复出血 图3 2021年9月27日患者经过聚桂醇硬化治疗后次日的RCCEP成黑色结痂状,触碰出血停止 图4 2021年12月3日患者组织病理检查结果(苏木素-伊红染色,×100) 图5 2022年6月10日患者复诊时局部皮肤情况

疗,因出血准备放弃免疫治疗,经科室讨论,患者及家属同意,按照头面部血管瘤的治疗方案,使用聚桂醇对出血瘤体进行硬化治疗,步骤如下:先将聚桂醇和空气1:1混合,后用1 ml注射器进行瘤体缓慢注射,注射后可见局部瘤体变黑,逐渐硬化,出血也随之停止(图3)。3日后瘤状血管团逐渐坏死脱落。随后对头面部较大的毛细血管增生也进行了类似注射硬化处理,均取得较好的效果。患者在RCCEP出血控制后继续免疫治疗维持,纵隔继发肿瘤一直比较稳定。2021年11月又出现手指甲沟新发RCCEP并感染,后至我院外科进行手术切除,术后组织病理检查结果见表皮下大量毛细血管增生(图4)。至2022年3月患者出现肿瘤股骨转移,换用安罗替尼二线治疗,并继续联合卡瑞利珠单抗免疫治疗,RCCEP明显减轻。2022年4月患者出现股骨病理性骨折,骨科手术后仍卧床不起,生活质量不能改善,所以选择姑息治疗,故停用免疫治疗,毛细血管增生反应已逐步消失,目前仍姑息治疗中。2022年6月10日患者复诊时RCCEP已完全消退(图5)。

讨论

RCCEP是主要发生于皮肤的免疫相关不良事件之一,其以真皮层毛细血管增多和毛细血管内皮细胞增生为病理学特征,具有独特形态学表现,呈动态变化,属于应激性免疫反应。目前研究认为免疫治疗导致RCCEP可能与免疫功能过度激活有关,其干扰了皮肤组织内促血管生长因子与抑制血管生长因子间的动态平衡,促进局部毛细血管内皮细胞良性增生,属于皮肤免疫应激反应^[1]。目前随着免疫治疗的广泛开展,免疫相关不良反应也日渐增多^[2]。目前临床常用的免疫治疗药物有多种均可导致RCCEP不良反应^[1],其中卡瑞利珠单抗最常见。按照《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》^[1]意见,大部分不良反应为1~2级,且在停药1~2个月后可自行萎缩、消退或坏死。但若患者免疫治疗起效后,一般建议维持1~2年,在治疗获益或维持期间停药显然效果不佳。一项卡瑞利珠单抗联合化疗治疗食管鳞癌的前瞻性试验结果发现RCCEP的发生率可达37.5%^[3]。虽然有研究报道在食管鳞癌治疗中出现RCCEP患者的无进展生存期优于未出现者^[4],但患者常因局部出血、颜面部影响美观从而降低其生活质量。对于较大的RCCEP,建议可采用小手术切除或激光治疗,但易复发,对肿瘤内科医生来说比较棘手。聚桂醇硬化治

疗对血管瘤效果良好^[5],应用在RCCEP的治疗上操作也较简单安全,治疗通过破坏血管壁,使血管发生无菌性炎症,血管瘤最终缩小、坏死、吸收^[6]。

有研究发现联合抗血管生成药物治疗可减少RCCEP发生^[1],我们在治疗过程中二线使用安罗替尼联合卡瑞利珠单抗时也观察到RCCEP发生明显好转。也有报道显示沙利度胺联合使用有助于减少RCCEP发生并不增加不良反应的发生率^[7]。本例患者因RCCEP影响生活质量,几乎要放弃免疫治疗维持,在使用聚桂醇硬化治疗控制瘤体和出血,取得了良好效果,这种方法不仅风险小,适用于外科评估不适合手术切除的RCCEP患者。我们探索使用聚桂醇硬化治疗RCCEP,为肿瘤内科医师处理该不良反应提供了一种新的方法,避免患者因该不良反应而终止使用免疫治疗。在今后的工作中可以收集更多接受该治疗方案的病例,并详细观察治疗可能出现的不良反应及效果,期待为处理该类免疫相关不良反应提供更具说服力的数据。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王希龙,修家伟,李旭,等.卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇+顺铂化疗用于局部晚期食管癌术前新辅助治疗临床效果观察[J].临床军医杂志,2022,50(8):806-809,813.
- [3] Yang P,Zhou X,Yang X,et al. Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy in treating locally advanced esophageal squamous cell carcinoma patients: a pilot study[J]. World J Surg Oncol,2021,19(1):333.
- [4] 张桂枫,刘振华,钟江鸣,等.卡瑞利珠单抗治疗复发或转移性食管鳞癌的临床疗效及安全性[J].肿瘤基础与临床,2021,34(5):4.
- [5] 王萌,吴鸿莉,曹军英,等.高频超声联合彩色及频谱多普勒超声对婴幼儿血管瘤治疗效果评估[J].临床军医杂志,2021,49(8):871-875.
- [6] 孙杰,董吉,黄海峰,等.聚桂醇泡沫硬化剂局部注射治疗婴幼儿体表血管瘤的临床观察[J].中华皮肤科杂志,2016,49(9):660-661.
- [7] Song G,Zhang FF,Cheng HD. Thalidomide for prevention of camrelizumab-induced reactive cutaneous capillary endothelial proliferation [J]. Australas J Dermatol,2022,63(2):217-221.

(收稿日期:2022-06-16)

(本文编辑:余晓曼)