

## PD-1/PD-L1 抑制剂在非黑色素瘤治疗中致白癜风的文献病例分析

尹岳松<sup>1</sup>, 吴玉佩<sup>2</sup>, 周晔<sup>1</sup>, 李阳<sup>1</sup>, 邓新娜<sup>1\*</sup>, 李庆霞<sup>1</sup>

1. 河北省人民医院 肿瘤科, 河北 石家庄 050051

2. 河北省人民医院 药学部, 河北 石家庄 050051

**摘要:** **目的** 探讨程序性死亡受体 1 (PD-1)/程序性死亡配体 1 (PD-L1) 抑制剂在非黑色素瘤治疗中所致白癜风的临床特点。**方法** 检索中国知网、万方医学、PubMed、Embase、Web of Science 建库至 2022 年 7 月 31 日收录的 PD-1/PD-L1 抑制剂在非黑色素瘤中所致白癜风的病例报告类文献进行描述性统计分析。**结果** 纳入分析的患者共 25 例, 其中男性 18 例, 女性 7 例; 年龄 32~79 岁; 25 例患者首次使用 PD-1/PD-L1 抑制剂至发生白癜风最短时间为 6 d, 最长时间为 5 年, 中位发生时间为用药后 5 个月。白癜风主要分布在头皮、面部、手部、四肢和躯干, 可伴有其他免疫相关性不良事件, 以甲状腺居多; 皮肤活检表现为病变及病灶周围皮肤黑色素细胞及黑色素的缺失。20 名患者进行了疗效评估, 完全缓解 6 例, 部分缓解 3 例, 疾病稳定 8 例, 疾病进展 3 例。**结论** 白癜风是 PD-1/PD-L1 抑制剂在非黑色素瘤治疗中的一种罕见不良反应, 白癜风的发生可能与良好的临床结果相关。

**关键词:** PD-1/PD-L1 抑制剂; 非黑色素瘤; 白癜风; 不良反应; 疗效评估

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)09-2114-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.038

## Literature case analysis of vitiligo caused by PD-1/PD-L1 inhibitors in non-melanoma patients

YIN Yue-song<sup>1</sup>, WU Yu-pei<sup>2</sup>, ZHOU Ye<sup>1</sup>, LI Yang<sup>1</sup>, DENG Xin-na<sup>1</sup>, LI Qing-xia<sup>1</sup>

1. Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

2. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical characteristics of programmed death receptor 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitors induced vitiligo in the treatment of non-melanoma. **Methods** Case reports of vitiligo caused by PD-1/PD-L1 inhibitors in non-melanoma patients were retrieved from CNKI, Wanfang Medical, PubMed, Embase, and Web of Science until July 31, 2022. Descriptive statistical analysis was performed. **Results** A total of 25 patients were included in the analysis, including 18 males and 7 females. The age ranged from 32 to 79 years. The shortest time from the first use of PD-1/PD-L1 inhibitor to the development of vitiligo in 25 patients was 6 days, the longest time was 5 years, and the median time was 5 months after the treatment. Vitiligo is mainly distributed in the scalp, face, hands, limbs and trunk, and can be accompanied by other immune-related adverse events, most of which are thyroid. Skin biopsy showed the absence of melanocytes and melanin in the skin surrounding the lesion. A total of 20 patients were evaluated, including 6 with complete response, 3 with partial response, 8 with stable disease and 3 with progressive disease. **Conclusions** Vitiligo is a rare adverse reaction of PD-1/PD-L1 inhibitors during non-melanoma treatment, which may be correlated with favorable clinical outcome.

**Key words:** PD-1/PD-L1 inhibitors; non-melanoma; vitiligo; adverse reactions; therapeutic effect evaluation

程序性死亡受体 1 (PD-1)/程序性死亡配体 1 (PD-L1) 抑制剂属于免疫检查点抑制剂, 通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合, 阻断负向调控信号, 使 T

细胞恢复活性, 增强机体对肿瘤细胞的免疫应答, 达到抗肿瘤作用。在大量临床试验的支持下, PD-1/PD-L1 抑制剂已被批准用于治疗黑色素瘤、非小

收稿日期: 2022-07-12

基金项目: 河北省重点研发计划项目 (20377769D); 河北省医学科学研究课题计划 (20220891)

作者简介: 尹岳松, 男, 硕士, 研究方向为肿瘤学。E-mail: yinyuesong1990@163.com

\*通信作者: 邓新娜, 女, 副主任医师, 博士, 研究方向为肿瘤学。E-mail: dengxinna@sina.com

细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌、头颈癌等<sup>[1]</sup>。然而，PD-1/PD-L1 抑制剂会影响人体免疫系统，导致免疫相关的不良事件，皮肤不良反应是最常见的，主要表现为皮疹、瘙痒和白癜风等，其中白癜风主要发生于黑色素瘤的免疫治疗中，随着 PD-1/PD-L1 抑制剂在多种肿瘤治疗中的广泛使用，白癜风在其他肿瘤中的发生也逐渐被报道<sup>[2]</sup>。考虑白癜风发生在非黑色素瘤患者中的临床特点和预后相关性仍不清楚，本研究收集国内外有关文献，对病例资料进行汇总分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

采用主题词和自由词的形式进行组合，以“immune checkpoint inhibitors”“anti-PD-1”“anti-PD-L1”“nivolumab”“pembrolizumab”“sintilimab”“camrelizumab”“toripalimab”“cemiplimab”“atezolizumab”“durvalumab”“avelumab”“vitiligo”“免疫检查点抑制剂”“PD-1/PD-L1 抑制剂”“纳武利尤单抗”“帕博利珠单抗”“信迪利单抗”“卡瑞利珠单抗”“特瑞普利单抗”“西米普利单抗”“阿特珠单抗”“度伐鲁单抗”“阿维鲁单抗”“白癜风”为检索词，分别检索中国知网、万方医学、PubMed、Embase、Web of Science 建库至 2022 年 7 月 31 日

收录的文献，收集 PD-1/PD-L1 抑制剂相关白癜风的病例报告类文献。

文献纳入标准：（1）文献类型为病例报告；（2）报道病例的白癜风被判定与 PD-1/PD-L1 抑制剂相关；（3）用药情况和白癜风的临床表现、皮肤相关检查、治疗与转归、疗效评估等资料相对完整。

文献排除标准：（1）文献类型为非病例报告；（2）原发疾病为黑色素瘤；（3）临床资料不完整。

### 1.2 方法

由 2 位研究者独立进行文献筛选，交叉核对后决定纳入分析的文献，遇到分歧经讨论解决。采用自行设计的 Excel 数据表记录患者以下信息：一般情况（性别、年龄、既往病史、原发病），PD-1/PD-L1 抑制剂用药情况（剂量、频次），联合用药情况，白癜风的发生情况（发生的时间、临床表现、其他免疫相关的并发症、皮肤相关的检查），白癜风的干预措施、转归以及免疫治疗的疗效评估等。对收集到的资料进行描述性统计分析。

## 2 结果

### 2.1 文献收集、患者的一般情况

共收集到符合纳入标准的文献 23 篇，其中英文文献 21 篇，中文文献 2 篇，PD-1/PD-L1 抑制剂相关白癜风患者 25 例，见表 1。

表 1 25 例 PD-1/PD-L1 抑制剂相关白癜风患者的主要临床资料

Table 1 Main clinical data in 25 patients with vitiligo related to PD-1/PD-L1 inhibitors

| 文献                             | 原发疾病   | 药物及剂量                           | 联合用药  | 发生时间          | 临床表现                                   | 免疫相关并发症        | 皮肤相关检查                 | 疗效评估 |
|--------------------------------|--------|---------------------------------|-------|---------------|----------------------------------------|----------------|------------------------|------|
| Kumagai <sup>[3]</sup>         | 肺腺癌    | 纳武利尤单抗 3mg/kg, q2w              | NA    | 第 11 周后       | 前额、前臂和手背出现白癜风                          | 1 型糖尿病、肺炎      | 无                      | NA   |
| Zarogoulidis <sup>[4]</sup>    | 肺腺癌    | 纳武利尤单抗 (NA)                     | 无     | 第 1 周期后       | 出现皮肤结痂，30 d 后在愈合的皮肤结痂处出现白癜风            | 无              | 无                      | NA   |
| Turner <sup>[5]</sup>          | 移行细胞癌  | 阿特珠单抗 (NA)                      | NA    | 开始免疫治疗 3 个月后  | 右腋窝出现白色变无色素，随后头皮、腋窝、脐、下背部和腹股沟皱褶出现类似的病变 | 无              | 无                      | PD   |
| Karri <sup>[6]</sup>           | 肾细胞癌   | 纳武利尤单抗 240 mg, q3w→q4w          | 伊匹木单抗 | 开始免疫治疗 12 个月后 | 手部、腋下和腹部的脱色斑点合并成斑块                     | 无              | 无                      | CR   |
| Rodríguez-Lomba <sup>[7]</sup> | 肝癌     | 纳武利尤单抗 (NA)                     | 伊匹木单抗 | 开始免疫治疗 8 个月后  | 在头皮、躯干和四肢出现无症状、界限明确的无色斑                | 无              | 无                      | PR   |
| Kosche <sup>[8]</sup>          | 非小细胞肺癌 | 纳武利尤单抗 3 mg/kg, q2w→240 mg, q2w | NA    | 开始免疫治疗 20 个月后 | 右手背侧有一块色素脱失斑，随后扩散到前臂                   | 关节炎、甲状腺功能减退、肺炎 | 皮肤活检：脱色皮肤中交界性黑色素细胞完全缺失 | SD   |

续表 1

| 文献                      | 原发疾病         | 药物及剂量                | 联合用药   | 发生时间         | 临床表现                                 | 免疫相关并发症         | 皮肤相关检查                                                           | 疗效评估 |
|-------------------------|--------------|----------------------|--------|--------------|--------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|------|
| Yun <sup>[9]</sup>      | 非小细胞肺癌       | 帕博丽珠单抗, 2mg/kg       | 无      | 开始免疫治疗 2 个月  | 手部、阴囊和下唇出现多处界限不清的无痛、无瘙痒脱色斑           | 甲状腺功能减退         | 皮肤活检: 无明显变化; 免疫组化: 表皮未见黑素细胞                                      | SD   |
| Nishino <sup>[10]</sup> | 非小细胞肺癌       | 纳武利尤单抗, 3 mg/kg, q2w | 无      | 开始免疫治疗 15 个月 | 暴晒区脸、脖子、前臂和手出现白癜风样病变, 并迅速蔓延全身        | 无               | 皮肤活检: 病灶周围皮肤黑素细胞及黑色素的缺失, 病变附近的正常皮肤被 CD8 <sup>+</sup> T 细胞大量浸润    | SD   |
| Billon <sup>[11]</sup>  | 肺转移性透明细胞肾细胞癌 | 纳武利尤单抗, 3 mg/kg, q2w | 无      | 开始免疫治疗 8 个月  | 眉毛和头发脱色, 白癜风蔓延, 影响全身皮肤和毛发            | 甲状腺功能亢进/既往有甲亢病史 | 无                                                                | CR   |
| 张超 <sup>[12]</sup>      | 牙龈鳞状细胞癌      | 信迪利单抗, 200 mg, q3w   | 白蛋白紫杉醇 | 第 2 周期后      | 手、足出现白斑, 逐渐增多, 波及头面部及躯干部             | 无               | 无                                                                | SD   |
| Yin <sup>[13]</sup>     | 非小细胞肺癌       | 纳武利尤单抗 (NA)          | 无      | 开始免疫治疗 4 个月  | 四肢、躯干出现无症无状的色素减退性皮疹, 双侧前臂、上臂和背部脱色斑突出 | 无               | Wood's 灯检: 有广泛的突出的脱色区域                                           | NA   |
| Uenami <sup>[14]</sup>  | 肺腺癌          | 纳武利尤单抗, 3 mg/kg, q2w | 无      | 第 1 周期 6 d 后 | 背部、胸部和四肢靠近躯干处出现白癜风                   | 既往存在甲状腺炎        | 无                                                                | PR   |
| Liu <sup>[15]</sup>     | 肾透明细胞癌       | 纳武利尤单抗 (NA)          | 伊匹木单抗  | 开始免疫治疗 5 个月  | 双侧前臂出现无症无状, 边界清楚, 色素脱失的斑点            | 甲状腺功能减退         | 皮肤活检: 病变皮肤内的黑素细胞显著减少                                             | CR   |
|                         | 胆管癌          | 帕博丽珠单抗 (NA)          | 无      | 开始免疫治疗 8 个月  | 双侧手背、膝盖和小腿出现进行性脱色, 并存在 Koebner 现象    | 无               | 无                                                                | PD   |
|                         | 肺鳞癌          | 帕博丽珠单抗, q3w          | 无      | 开始免疫治疗 2 个月  | 前臂和胸部出现苔藓样疹, 随后手臂、背部和小腿出现白癜风         | 甲状腺功能减退         | 无                                                                | PD   |
| Lolli <sup>[16]</sup>   | 肾细胞癌         | 纳武利尤单抗, 3 mg/kg, q2w | 无      | 开始免疫治疗 9 个月  | 背部出现清晰的白色斑点                          | 无               | 无                                                                | CR   |
| Rogado <sup>[17]</sup>  | 非小细胞肺癌       | 度伐鲁单抗, 10 mg/kg, q2w | 无      | 开始免疫治疗 10 个月 | 胸部出现白色斑块伴无瘙痒                         | 无               | Wood's 灯检: 皮肤上有红斑和无色斑块; 皮肤活检: 表皮的黑素细胞完全消失, 血管周围有少量含嗜酸性粒细胞的淋巴细胞浸润 | SD   |

续表 1

| 文献                                | 原发疾病     | 药物及剂量                | 联合用药      | 发生时间                     | 临床表现                              | 免疫相关并发症          | 皮肤相关检查                                                           | 疗效评估 |
|-----------------------------------|----------|----------------------|-----------|--------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------|------|
| 汪渝婷 <sup>[18]</sup>               | 肺腺癌      | 纳武利尤单抗, 100 mg, q2w  | 无         | 第 6 周期后                  | 唇周和发际线处皮肤无出现白癜风样色素脱失              | 无                | 无                                                                | SD   |
| Navarro-Fernandez <sup>[19]</sup> | 肾细胞癌     | 纳武利尤单抗 (NA)          | 无         | 开始免疫治疗 5 个月              | 面部、颈部、躯干、手和前臂多发对称、边界清楚、色素脱色斑点     | 无                | 皮肤活检: 免疫组化显示病变部位无黑色素细胞, 正常皮肤显示有黑色素细胞, 都有 CD8 <sup>+</sup> T 阳性浸润 | NA   |
| Bulat <sup>[20]</sup>             | 肺腺癌      | 帕博丽珠单抗, 200 mg, q3w  | 无         | 开始免疫治疗 2 个月              | 右上胸覆盖肺叶的皮肤区域出现脱色                  | 无                | 皮肤免疫组化: CR 符合绝对型白癜风, 无 DOPA(+)黑色素细胞; HMB45 和 Mel5 染色未检测到黑色素细胞    | CR   |
| Wilkins <sup>[21]</sup>           | 食管鳞状细胞癌  | 帕博丽珠单抗, 200 mg, q3w  | 无         | 开始免疫治疗 5 年后              | 进行性无症状的头颈部色素减退, 脱色斑的边界清楚、不对称      | 甲状腺功能减退          | 无                                                                | SD   |
| Bulbul <sup>[22]</sup>            | 扁桃体鳞状细胞癌 | 帕博丽珠单抗 (NA)          | 无         | 开始免疫治疗 17 个月 (末次治疗 5 个月) | 左耳前驱和嘴巴右角观察到 2 个低色素白化斑和一小簇色素沉着病变  | 甲状腺功能减退          | 皮肤活检: 轻度表皮棘皮, 局灶性角化不全, 淋巴细胞浸润, 真皮散在黑色素噬细胞; IHC 染色: 无银粒及黑色素       | CR   |
| Xu <sup>[23]</sup>                | 非小细胞肺癌   | 特瑞普利单抗 (NA)          | 培美曲塞 + 卡铂 | 第 2 周期后                  | 白癜风面积逐渐增大, 波及腹股沟、脸颊、四肢, 半年内全身皮肤脱色 | 反应性毛细血管瘤、甲状腺功能减退 | RCM 图像: 几乎全身皮肤完全没有色素细胞和色素环                                       | SD   |
| Rkman <sup>[24]</sup>             | 转移性尿路上皮癌 | 阿特珠单抗, 1 200 mg, q3w | NA        | 第 1 周期后                  | 手、腿和头皮上出现了白癜风                     | 甲状腺功能减退          | 无                                                                | PR   |
| Vázquez-Lavista <sup>[25]</sup>   | 非小细胞肺癌   | 度伐鲁单抗, 1 500 mg      | 培美曲塞 + 卡铂 | 开始免疫治疗 7 个月              | 在包皮中出现白癜风样包茎反应, 随后包茎              | 无                | 无                                                                | NA   |

NA: 文献未提供相关数据; PD: 病情进展; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 病情稳定; q2w: 每 2 周 1 次; q3w: 每 3 周 1 次; q4w: 每 4 周 1 次

NA: Relevant data are not provided in the literature; PD: progressive disease; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; q2w: once every 2 weeks; q3w: once every 3 weeks; q4w: once every 4 weeks

25 例患者中男性 18 例 (72.00%), 女性 7 例 (28.00%); 年龄最小者 32 岁, 最大 79 岁, 1 例未报道年龄, 中位年龄 64 岁; 原发病为肺癌 13 例, 肾癌 5 例, 肝癌、胆管癌、食管癌、牙龈癌、扁桃体癌、移行细胞癌、转移性尿路上皮癌各 1 例; 既往有白癜风病史患者 1 例, 既往有甲状腺疾病史患者 2 例, 其余患者否认免疫性疾病家族史和个人史。

## 2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂的用药情况

患者用药包括纳武利尤单抗 13 例 (联合伊匹木单抗 3 例), 帕博丽珠单抗 6 例, 阿特殊单抗、度伐鲁单抗各 2 例, 信迪利单抗、特瑞普利单抗各 1 例。3 例患者还联用化疗药物 (白蛋白紫杉醇 1 例, 培美曲塞+卡铂 2 例)。25 例患者首次使用 PD-1/PD-L1 抑制剂至发生白癜风最短时间为 6 d, 最长时间为 5 年, 中位发生时间为开始用药后 5 个月。

## 2.3 白癜风的临床表现及皮肤学相关检查结果

25 例患者中, 13 例白癜风出现在头皮、面部、胸部和手部, 13 例白癜风出现在四肢和躯干, 1 例阴囊部位也出现了脱色斑, 1 例腋窝及腹股沟皱褶也出现了变色, 1 例表现为全身皮肤和毛发白化, 1 例出现皮肤结痂, 30 d 后在愈合的皮肤结痂处出现白癜风, 1 例肺癌患者在右上胸覆盖肺叶的皮肤区域出现脱色, 1 例表现为在包皮中出现白癜风样反应, 随后出现包茎。

其他并发免疫相关的不良事件方面, 9 例伴有甲状腺功能减退, 其中 2 例患者还伴有关节炎、肺炎、反应性毛细血管瘤; 1 例甲状腺功能亢进免疫治疗后复发; 1 例伴有暴发性 I 型糖尿病、肺炎; 其余患者无其他并发免疫相关的不良事件。

25 例患者中, 8 例进行了皮肤活检, 结果均提示病变或病灶周围皮肤黑色素细胞减少或缺失, 其中 4 例还观察到淋巴细胞浸润; 其余 17 例中 2 例进行了 Wood's 灯检, 观察到突出的脱色区域; 1 例进行 RCM 图像显示几乎全身皮肤完全没有色素细胞和色素环。

## 2.4 白癜风的干预及转归

发生白癜风后, 4 例患者停用了 PD-1/PD-L1 抑制剂, 其余患者继续免疫治疗或者未明确描述<sup>[3-6]</sup>。治疗方面, 4 例患者局部使用了糖皮质激素和/或他克莫司治疗<sup>[6-9]</sup>, 1 例患者接受了口服甲泼尼龙 16 mg/d<sup>[4]</sup>, 2 例患者还接受了光线治疗<sup>[6, 9]</sup>。有临床转归描述的 16 例患者中, 色素脱失通常持续存在, 5 例白斑面积扩大<sup>[5, 8, 10-12]</sup>, 8 例患者白癜风病灶保持

稳定<sup>[9, 13-17, 20]</sup>; 但也有 2 例白癜风样色素脱失面积缩小<sup>[6, 18]</sup>, 1 例患者 27 个月后发生了显著的色素再沉积<sup>[15]</sup>。

## 2.5 免疫治疗的疗效评估

使用 PD-1/PD-L1 抑制剂发生白癜风的 25 例患者中, 5 名患者未详细描述白癜风与肿瘤疗效的关系; 其余 20 例患者中 6 例疗效评估为完全缓解, 3 例为部分缓解, 8 例为病情稳定, 3 例为病情进展。

## 3 讨论

### 3.1 PD-1/PD-L1 抑制剂诱导白癜风的发生率及临床特点

白癜风是一种常见的获得性皮肤病, 起源于表皮黑色素细胞功能的丧失<sup>[26]</sup>, 可作为一种免疫相关的不良事件发生在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者中, 特别是晚期黑色素瘤患者<sup>[27]</sup>。在接受免疫检查点抑制剂治疗的黑素瘤患者中, 有 2%~25% 的患者会发生白癜风样脱色, 高于白癜风的正常患病率 0.5%~1%<sup>[27]</sup>。1 项 Meta 分析中<sup>[28]</sup>, 接受纳武利尤单抗和帕博丽珠单抗治疗的患者中, 分别有 7.5%、8.5% 的患者在治疗期间或治疗后被诊断为白癜风。但是白癜风在非黑色素瘤患者中比较罕见, 目前尚无系统研究, 国内外只有少数个案报道。因此, PD-1/PD-L1 抑制剂在非黑色素瘤治疗中导致白癜风的发生率尚不明确, 需要进一步前瞻性研究。

本研究汇总了目前报道的 PD-1/PD-L1 抑制剂在非黑色素瘤患者中导致白癜风的个案报道, 结果表明纳武利尤单抗、帕博丽珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、阿托珠单抗、度伐鲁单抗、纳武单抗联合伊匹木单抗均有可能导致白癜风的发生; 患者发病年龄较高, 白癜风可单独出现在某个部位, 也可广泛分布, 好发于暴露部位, 且大多有进行性皮肤色素脱失, 这与黑色素瘤患者免疫治疗相关白癜风的表现一致<sup>[27]</sup>。本研究中白癜风多发生于免疫治疗开始数月之后, 也有发生在停止免疫治疗的数月之后, 中位发生时间为开始用药后 5 个月, 该结果与多项关于 PD-1/PD-L1 抑制剂诱导肿瘤患者发生白癜风的回顾性队列研究的结果基本一致<sup>[29-30]</sup>, 这也表明白癜风的发生不能作为良好临床反应的早期预测标志, 因为 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后第 1 次肿瘤影像学评估的时间更早, 通常为 2 个月<sup>[31]</sup>。

本研究中 11 例患者同时伴有其他免疫相关的不良事件, 如甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、关节炎、肺炎、暴发性 I 型糖尿病等, 进一步证实

了白癜风与多种自身免疫性疾病有关<sup>[14]</sup>。本研究中白癜风患者甲状腺疾病的发生率(40.00%)最高,且甲状腺疾病多在白癜风之前出现。Li 等<sup>[32]</sup>通过对白癜风伴发免疫相关疾病患者进行遗传易感性研究,发现白癜风与免疫性甲状腺疾病有共同的遗传易感基因;全基因组关联分析和候选基因关联研究确定了 9 个可能与自身免疫性甲状腺疾病和白癜风相关的位点<sup>[33]</sup>;Cianfarani 等<sup>[34]</sup>观察结果显示,黑色素细胞和甲状腺细胞之间存在共同抗原。这些研究有助于解释本研究中观察到的甲状腺疾病和白癜风之间的关联。

### 3.2 PD-1/PD-L1 抑制剂诱导白癜风的病理机制

白癜风作为一种因表皮黑色素细胞破坏而出现色素脱失的皮肤病,涉及多种复杂机制,自身免疫反应的过度激活是一个重要因素<sup>[35]</sup>。PD-1 在活化的 T 细胞中表达,与多种免疫细胞和肿瘤细胞表达的 PD-1 配体 PD-L1 和 PD-L2 结合后,PD-1 的功能受到抑制<sup>[36]</sup>。PD-1 和 PD-L1 相互作用是肿瘤微环境中免疫抑制的主要机制,抑制这些相互作用可以显著增强 T 细胞功能,从而产生抗肿瘤活性<sup>[36]</sup>。PD-1/PD-L1 抑制剂主要通过促进 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的免疫功能来增强免疫系统的抗肿瘤活性<sup>[37]</sup>。黑色素瘤相关白癜风的发生可能是激活的 T 细胞对黑色素瘤细胞和正常黑色素细胞共同表达的黑色素瘤细胞分化抗原如 MART-1、GP100、tyrosinase 相关蛋白发生了交叉反应<sup>[38]</sup>,同时研究发现这些抗原在浸润肿瘤和白癜风组织过程中,CD8<sup>+</sup>T 细胞是识别黑色素细胞抗原的主要效应细胞<sup>[39]</sup>。本研究中 4 例进行皮肤活检的患者观察到淋巴细胞浸润<sup>[10, 17, 19, 22]</sup>。因此,推测白癜风的发生可能与 CD8<sup>+</sup>T 细胞过度活跃有关,干扰 PD-1 信号通路可能诱发自身免疫性白癜风。然而,非黑色素瘤患者白癜风是否涉及其他病理机制尚不清楚,有待进一步研究。

### 3.3 白癜风的发生与预后

使用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的黑色素瘤患者出现白癜风被视为预后良好的标志,治疗期间白癜风的发生与黑色素瘤患者更高的反应率和总生存率独立相关<sup>[31, 40]</sup>。1 项对黑色素瘤患者进行免疫治疗的 Meta 分析显示,与无白癜风患者相比,接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后发生白癜风患者的无进展生存期和总生存期显著提高,白癜风患者的疾病进展和死亡风险分别降低 2~4 倍<sup>[41]</sup>。

值得注意的是,本研究中 1 例既往存在白癜风

病史的肺癌患者在使用抗 PD-1 抑制剂治疗期间白癜风迅速加重,同时患者预后较好,无进展生存期超过 22 个月<sup>[23]</sup>;而另一例肺癌患者接受纳武利尤单抗治疗 7 个周期后出现白癜风,在行第 23 个周期治疗时,白癜风范围缩小,随之疾病进展<sup>[18]</sup>。这可能预示着白癜风与肿瘤免疫治疗疗效和预后存在相关性。1 项来自印度的免疫检查点抑制剂在多种肿瘤中的有效性和安全性多中心真实世界研究显示<sup>[42]</sup>,830 例患者免疫治疗后接受了肿瘤疗效评估,客观缓解率为 30.60%,疾病控制率为 54.94%;另一项来自台湾的免疫检查点抑制剂真实世界登记数据结果<sup>[43]</sup>与之相似,非黑色素瘤患者的客观缓解率和疾病控制率分别为 29.22%、40.50%;这 2 项研究的客观缓解率和疾病控制率都低于本研究。而 Verkhovskaia 等<sup>[44]</sup>报道显示,PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后发生白癜风的黑色素瘤患者客观缓解率和疾病控制率分别为 73.5%、94.1%,高于本研究。这些数据进一步表明在非黑色素瘤患者中白癜风的发生与临床获益相关,但相关性可能不如在黑色素瘤患者中显著。

综上所述,白癜风是 PD-1/PD-L1 抑制剂在非黑色素瘤治疗中引起的一种罕见不良反应,本研究对目前报道的病例进行汇总分析,结果表明 PD-1/PD-L1 抑制剂在非黑色素瘤治疗中引起的白癜风的临床特点与黑色素瘤中类似,且白癜风的发生与良好预后可能也存在一定相关性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 于长春,岳晓彤,张小雷,等. PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫治疗中的应用研究进展 [J]. 吉林师范大学学报:自然科学版, 2022, 43(3): 112-118.
- [2] 李明,周博洋,李邻峰. PD-1/PD-L1 抑制剂的皮肤不良反应 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(8): 509-512.
- [3] Kumagai R, Muramatsu A, Nakajima R, et al. Acute-onset type 1 diabetes mellitus caused by nivolumab in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(6): 798-799.
- [4] Zarogoulidis P, Huang H, Tsiouda T, et al. Immunotherapy "Shock" with vitiligo due to nivolumab administration as third line therapy in lung adenocarcinoma [J]. *Respir Med Case Rep*, 2017, 22: 283-286.
- [5] Turner N, Leventhal J. Atezolizumab-associated vitiligo-like leukoderma in a patient with transitional cell carcinoma [J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(10): e90-e92.

- [6] Karri P V, Tahseen D, Patel A B. Treatment of checkpoint inhibitor-induced vitiligo in a patient with metastatic renal cell cancer [J]. *Dermatitis*, 2021, 32(4): e68-e69.
- [7] Rodríguez-Lomba E, Molina-López I, Suárez-Fernández R, *et al.* Vitiligo-like lesions and immune checkpoint inhibition therapy: Is it truly an adverse event exclusive to patients with melanoma? [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2018, 43(5): 598-599.
- [8] Kosche C, Mohindra N, Choi J N, *et al.* Vitiligo in a patient undergoing nivolumab treatment for non-small cell lung cancer [J]. *JAAD Case Rep*, 2018, 4(10): 1042-1044.
- [9] Yun S J, Oh I J, Park C K, *et al.* Vitiligo-like depigmentation after pembrolizumab treatment in patients with non-small cell lung cancer: A case report [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(4): 1585-1590.
- [10] Nishino K, Ohe S, Kitamura M, *et al.* Nivolumab induced vitiligo-like lesions in a patient with metastatic squamous cell carcinoma of the lung [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(6): E481-E484.
- [11] Billon E, Walz J, Brunelle S, *et al.* Vitiligo adverse event observed in a patient with durable complete response after nivolumab for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1033.
- [12] 张超, 陶莹, 胡佳丽, 等. 信迪利单抗注射液致白癜风 1 例 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(19): 2431-2432.
- [13] Yin E S, Totonchy M B, Leventhal J S. Nivolumab-associated vitiligo-like depigmentation in a patient with acute myeloid leukemia: A novel finding [J]. *JAAD Case Rep*, 2017, 3(2): 90-92.
- [14] Uenami T, Hosono Y, Ishijima M, *et al.* Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report [J]. *Lung Cancer*, 2017, 109: 42-44.
- [15] Liu R C, Consuegra G, Chou S, *et al.* Vitiligo-like depigmentation in oncology patients treated with immunotherapies for nonmelanoma metastatic cancers [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2019, 44(6): 643-646.
- [16] Lolli C, Medri M, Ricci M, *et al.* Vitiligo-like lesions in a patient treated with nivolumab for renal cell carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52): e13810.
- [17] Rogado J, Buendía-Castaño D, Alonso-García S R. Vitiligo as durvalumab's immune-related adverse event in lung cancer [J]. *Med Clin (Barc)*, 2022, 158(7): 341-342.
- [18] 汪渝婷, 陈岷, 曾明辉. 免疫检查点抑制剂致皮肤白癜风样色素脱失 2 例 [J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(6): 321-323.
- [19] Navarro-Fernandez I, Gonzalez-Vela C, Gomez-Fernandez C, *et al.* Vitiligo-like depigmentation in a patient undergoing treatment with nivolumab for advanced renal-cell carcinoma [J]. *Acta Dermatovenereol Croat*, 2021, 291(1): 54-55.
- [20] Bulat V, Likic R, Bradic L, *et al.* Pembrolizumab-induced vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma: A case report [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(6): 2614-2618.
- [21] Wilkins M C, Elgamal M, Rybkin I I. Pembrolizumab-induced vitiligo in esophageal squamous cell carcinoma patient with durable complete response [J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19739.
- [22] Bulbul A. Vitiligoid hypopigmentation associated with pembrolizumab in metastatic head and neck cancer [J]. *Oxf Med Case Reports*, 2019, 2019(3): omz016.
- [23] Xu Y, Cai Y, Zu J, *et al.* Aggravation of depigmentation for a non-small-cell lung cancer patient with pre-existing vitiligo using anti-programmed cell death-1 therapy: Case report [J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(3): 175-181.
- [24] Rkman D, Likić R, Bebek M, *et al.* Skin autoimmunity might be associated with increased efficacy of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma: A case report [J]. *Croat Med J*, 2019, 60(6): 552-555.
- [25] Vázquez-Lavista L G, Llorente L, Alatorre-Alexander J, *et al.* Phimosis: A rare complication of immunotherapy with durvalumab [J]. *Urol Case Rep*, 2020, 33: 101350.
- [26] Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, *et al.* Vitiligo [J]. *Lancet*, 2015, 386(9988): 74-84.
- [27] Lommerts J E, Bekkenk M W, Luiten R M. Vitiligo induced by immune checkpoint inhibitors in melanoma patients: an expert opinion [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(8): 883-888.
- [28] Belum V R, Benhuri B, Postow M A, *et al.* Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 12-25.
- [29] Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, *et al.* Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study [J]. *J Dermatol*, 2017, 44(2): 117-122.
- [30] Babai S, Voisin A L, Bertin C, *et al.* Occurrences and outcomes of immune checkpoint inhibitors-induced vitiligo in cancer patients: A retrospective cohort study [J]. *Drug Saf*, 2020, 43(2): 111-117.
- [31] Hua C, Boussemart L, Mateus C, *et al.* Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(1): 45-51.
- [32] Li S, Yao W, Pan Q, *et al.* Association analysis revealed one susceptibility locus for vitiligo with immune-related

- diseases in the Chinese Han population [J]. *Immunogenetics*, 2015, 67(7): 347-354.
- [33] Baldini E, Odorisio T, Sorrenti S, *et al.* Vitiligo and autoimmune thyroid disorders [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 290.
- [34] Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A, *et al.* TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(1): 93-101.
- [35] van den Boorn J G, Konijnenberg D, Dellemijn T A, *et al.* Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients [J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(9): 2220-2232.
- [36] Tewalt E F, Cohen J N, Rouhani S J, *et al.* Lymphatic endothelial cells induce tolerance via PD-L1 and lack of costimulation leading to high-level PD-1 expression on CD8 T cells [J]. *Blood*, 2012, 120(24): 4772-4782.
- [37] Romano E, Romero P. The therapeutic promise of disrupting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in cancer: Unleashing the CD8 T cell mediated anti-tumor activity results in significant, unprecedented clinical efficacy in various solid tumors [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 15.
- [38] Teulings H E, Willemsen K J, Glykofridis I, *et al.* The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leukoderma and vitiligo [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014, 27(6): 1086-1096.
- [39] Le Gal F A, Avril M F, Bosq J, *et al.* Direct evidence to support the role of antigen-specific CD8(+) T cells in melanoma-associated vitiligo [J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(6): 1464-1470.
- [40] Nardin C, Jeand'heur A, Bouiller K, *et al.* Vitiligo under anti-programmed cell death-1 therapy is associated with increased survival in melanoma patients [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(3): 770-772.
- [41] Teulings H E, Limpens J, Jansen S N, *et al.* Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7): 773-781.
- [42] Abraham G, Noronha V, Rajappa S, *et al.* The clinical utility and safety of short-course immune checkpoint inhibitors in multiple tumours-A real-world multicentric study from India [J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(6): 1045-1052.
- [43] Hsieh S T, Ho H F, Tai H Y, *et al.* Real-world results of immune checkpoint inhibitors from the Taiwan National Health Insurance Registration System [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(21): 6548-6556.
- [44] Verkhovskaia S, Di Pietro F R, Mastroeni S, *et al.* Vitiligo-like leukoderma as an indicator of clinical response to immune checkpoint inhibitors in late-stage melanoma patients [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(9): 2529-2538.

[责任编辑 高源]