



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.21  
文章编号: 2095-1264(2024)05-0649-04

## PD-1/PD-L1 抑制剂在肺腺癌治疗中致 白癜风 1 例<sup>★</sup>

尹岳松, 吴玉佩, 王倩, 郭少伟, 邓新娜<sup>\*</sup>  
(河北省人民医院, 河北 石家庄, 050011)

**摘要:** 本文报道 1 例 69 岁肺腺癌男性患者使用纳武利尤单抗治疗 18 个周期后更换为卡瑞利珠单抗继续治疗 3 个周期, 末次治疗 1 个月后患者面部、手背及双下肢出现白色斑块, 诊断为白癜风。继续卡瑞利珠单抗免疫治疗, 定期复查 CT 显示病情稳定, 白癜风病变范围未见进一步扩大。该病例提示非黑色素瘤肿瘤患者在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗期间可能发生白癜风。

**关键词:** PD-1/PD-L1 抑制剂; 纳武利尤单抗; 卡瑞利珠单抗; 皮肤相关不良反应; 白癜风  
**中图分类号:** R734.2; R730.6 **文献标识码:** A

### A case report of vitiligo caused by PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of lung adenocarcinoma<sup>★</sup>

YIN Yuesong, WU Yupei, WANG Qian, GUO Shaowei, DENG Xinna<sup>\*</sup>  
(Hebei General Hospital, Shijiazhuang, 050051, Hebei, China)

**Abstract:** A 69-year-old male patient with lung adenocarcinoma was treated with nivolumab for 18 cycles, and then replaced with camrelizumab for 3 cycles. One month after the last treatment, he developed white plaques on the face, the back of hands and the lower limbs, and diagnosed as vitiligo. The patient continued immunotherapy with camrelizumab, and regular CT scan indicated disease stable without further expansion of vitiligo lesions. This case suggested that vitiligo may also develop in non-melanoma patients during treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors.

**Key words:** PD-1/PD-L1 inhibitors; Nivolumab; Camrelizumab; Skin-related adverse reactions; Vitiligo

## 0 前言

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI),包括程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)、程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)抑制剂等,在肿瘤治疗特别是肺癌治疗中取得了突破性进展<sup>[1]</sup>。ICIs 可通过解除免疫抑制、活化 T 细胞功能,恢复机体免疫系统对肿瘤细胞的

杀伤能力,但在增强 T 细胞抗肿瘤作用的同时也会引起免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE),其中以皮肤不良反应最常见<sup>[2]</sup>。采用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后,约 40% 的患者会出现不同程度的皮肤不良反应<sup>[3]</sup>,主要表现为皮疹、瘙痒、白癜风等<sup>[4]</sup>。白癜风主要发生于接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的黑色素瘤患者<sup>[4]</sup>,在其他肿瘤中罕见报道。本文报道 1 例肺腺癌患者在相继应用纳武利尤单抗和卡瑞利珠单抗治疗后发生白癜风的病例。

<sup>★</sup>基金项目:2022 年度河北省医学科学研究课题计划(20220891)。

作者简介:尹岳松,主治医师,硕士,研究方向为肿瘤学。

<sup>\*</sup>通信作者:邓新娜,主任医师,博士,副教授,博士生导师,研究方向为肿瘤学。

## 1 病历资料

患者男性,69岁,2019年3月因“颜面水肿、胸闷”于北京某医院查冠脉CT血管成像(CT angiography, CTA)发现右肺上叶占位,穿刺活检病理倾向低分化腺癌;PET-CT提示双肺及纵隔、右侧肺门、右侧锁骨上窝、左颈部多发淋巴结转移,纵隔受累伴上腔静脉内瘤栓形成,分期为T4aN3M1a、IV期。2019年4月于外院接受PP方案(培美曲塞0.8 g d1+顺铂120 mg d1)化疗,因副反应大未继续行全身化疗。2019年6月复查CT提示,双肺多发转移较前增多增大;组织PD-L1检测提示40%包膜弱-中等强度阳性;外院行肺癌供血动脉化疗栓塞术(培美曲塞0.4 g+顺铂60 mg)序贯纳武利尤单抗200 mg免疫治疗2周期。

2019年7月22日,患者入我院治疗,复查CT提示肺部转移瘤增大增多,评价为病情进展。患者肿瘤负荷较大,既往抗肿瘤治疗不规律,考虑病情进展与此有关,且顺铂化疗后副反应较大,因此更换顺铂为奈达铂,并继续应用纳武利尤单抗、培美曲塞联合治疗。2019年7月26日给予PP方案(培美曲塞800 mg d1+奈达铂30 mg d1~d4)化疗联合纳武利尤单抗200 mg d1免疫治疗。因治疗后出现Ⅱ度骨髓抑制,停用奈达铂。2019年8月27日—2020年6月28日规律给予培美曲塞800 mg d1化疗,联合纳武利尤单抗200 mg d3免疫治疗,共10周期。2019年12月23日复查甲功六项提示甲状腺功能减退,考虑免疫检查点抑制剂相关不良反应,分级为G2,给予左甲状腺素钠替代治疗,无其他不良反应,定期复查评价为病情稳定。2020年7月28日复查PET-CT提示右肺上叶肿瘤组织病变明显缩小,前CT所示双肺多发转移灶消失。考虑患者已行化疗1年余,周围血管情况较差,与家属沟通后,于2020年8月1日—12月16日给予纳武利尤单抗200 mg d1免疫治疗,联合安罗替尼8 mg d1~d14靶向治疗,共6周期,期间复查CT提示病情稳定。2021年3月因出现脑梗死停用安罗替尼。2021年5月16日,因经济原因,家属要求更换为卡瑞利珠单抗继续免疫治疗,遂行卡瑞利珠单抗200 mg静脉滴注,单药免疫治疗3周期,末次治疗时间为2021年10月14日。

末次治疗1个月后,患者面部、手背及双下肢先后出现皮疹并伴瘙痒,皮疹进一步演变为更大面积的白色斑块。为行进一步治疗,于2022年1月7日

再次入院。入院查体:体温36.5℃,心率62次/min,呼吸19次/min,血压130/66 mmHg;面部、手部可见多处白斑(图1),边界清楚,双下肢可见片状斑丘疹,表面干燥。患者无皮肤病史、自身免疫性疾病史和家族史。皮肤科会诊诊断:①白癜风;②湿疹。结合患者既往用药史,临床考虑可能与免疫治疗有关。给予患者面部、手背外用0.1%他克莫司软膏2次/d,双下肢外用糠酸莫米松乳膏2次/d、除湿止痒软膏2次/d。治疗1周后,丘疹明显消退,瘙痒明显减轻。患者皮肤不良反应分级为G1,经治疗后好转。因患者无明显不适,继续静脉滴注卡瑞利珠单抗200 mg免疫治疗。定期复查CT提示病情稳定,白癜风病变范围未见进一步扩大。

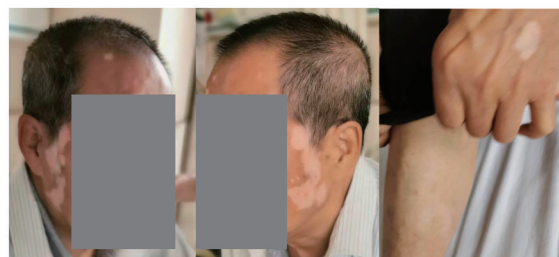


图1 患者接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗后皮肤出现白癜风样色素脱失

Fig. 1 Skin vitiligo-like depigmentation of the patient after PD-1/PD-L1 inhibitors treatment

## 2 讨论

纳武利尤单抗和卡瑞利珠单抗均为PD-1/PD-L1抑制剂,多项研究表明,其对恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、头颈部鳞癌、霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤效果显著<sup>[5-9]</sup>。目前已有研究证实,白癜风与PD-1/PD-L1抑制剂的使用有关,特别是在黑色素瘤患者中。一项多中心回顾性研究纳入35例接受纳武利尤单抗治疗的黑色素瘤患者,25.7%(9/35)在治疗期间出现了白癜风<sup>[10]</sup>,这可能是由于黑色素瘤细胞和正常黑色素细胞存在共同自身免疫机制。然而,白癜风的发生在非黑色素瘤患者中非常罕见,目前只有少数个案报道。国内只有1例报道,肺腺癌患者在使用纳武利尤单抗7个周期后,唇周和发际线处皮肤出现白癜风样色素脱失<sup>[11]</sup>;国外Uenami等<sup>[12]</sup>和Zarogoulidis等<sup>[13]</sup>各报道了1例肺腺癌患者在接受纳武利尤单抗治疗1周期后躯干或全身皮肤出现白癜风。卡瑞利珠单抗相关皮肤不良反应主要为皮肤毛细血管增生症<sup>[14]</sup>,国内外仅有1例白癜风相关报道<sup>[1]</sup>,为1例局灶性白癜风病史10年

的非小细胞肺癌患者,接受卡瑞利珠单抗治疗 2 周期后,半年内全身皮肤色素脱失加重。

本例患者既往无皮肤病史、自身免疫性疾病史及家族史,在使用纳武利尤单抗治疗 18 个周期后更换为卡瑞利珠单抗,治疗 3 个周期后皮肤出现白癜风,具有时间相关性;患者治疗期间未使用其他可能导致白癜风的药物治疗,考虑很可能与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗有关。免疫反应具有滞后性和持续性,在药物停止使用后作用仍然存在<sup>[15]</sup>。既往研究发现,纳武利尤单抗的药效学效应远远大于其药代动力学半衰期,连续注射 3 个周期,8 个月后检测 T 细胞表面 PD-1 受体的占有率仍高达 40%,irAEs 也可在停药数月甚至 1 年后发生<sup>[16-17]</sup>。还有文献报道,白癜风可发生在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗停止 5 个月<sup>[18]</sup>。本例患者纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗末次用药分别为 9 个月前、2 个月前,新发白癜风可能是纳武利尤单抗和卡瑞利珠单抗持续免疫破坏的累积结果,而不仅是最近使用的卡瑞利珠单抗单药导致。

免疫治疗相关白癜风的发病机制目前尚未完全阐明。在黑色素瘤患者中,黑色素瘤相关抗原如 MART-1 和 gp100 的抗体也存在于正常黑色素细胞中,由浸润肿瘤和色素减退病变的 T 细胞介导的黑色素瘤特异性自身免疫机制可能是引发白癜风的基础<sup>[19]</sup>。白癜风的发生还可能是通过活化的 CD4+/CD8+ T 细胞将抗原异常靶向到真皮/表皮,与正常皮肤发生交叉反应后产生炎症反应<sup>[18]</sup>。在黑色素瘤以外其他肿瘤的免疫治疗中也观察到白癜风,这可能是有效免疫激活的迹象。

越来越多的证据支持,免疫治疗后存在皮肤毒性的肿瘤患者预后优于无皮肤毒性的患者<sup>[20]</sup>。相关 Meta 分析<sup>[21]</sup>显示,黑色素瘤患者免疫治疗期间白癜风的发生与更高的肿瘤客观应答率相关,还可能与更长的无进展生存期和总生存期有关。Xu 等<sup>[1]</sup>报道,非小细胞肺癌患者 PD-1 抑制剂治疗期间白癜风迅速加重,但预后较好,无进展生存期超过 22 个月;汪渝婷等<sup>[11]</sup>报道 1 例肺腺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。本例患者出现白癜风前后肿瘤控制良好,病情稳定,这可能也代表着患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂反应良好。然而,能否将白癜风作为预测非黑色素瘤患者预后的指标,仍需要进一步的临床研究。

免疫治疗导致的白癜风在停药后仍可持续存在<sup>[22-23]</sup>,因为白癜风不直接威胁患者生命,不影响肿瘤治疗进程,患者可以继续 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗。多项指南指出,除了光保护措施外,患者出现白癜风不需要特殊治疗,局部病灶可考虑使用糖皮质激素或他克莫司<sup>[23-24]</sup>。根据指南推荐,对本例患者给予病灶部位外用 0.1% 他克莫司软膏 2 次/d,双下肢外用糠酸莫米松乳膏 2 次/d、除湿止痒软膏 2 次/d 局部治疗,继续使用卡瑞利珠单抗免疫治疗。

综上,非黑色素瘤患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗期间可能发生白癜风,但是不影响抗肿瘤治疗。白癜风在非黑色素瘤患者中的发病率和预后相关性仍不清楚,还有待今后更深入的研究。

## 参考文献

- [1] XU Y H, CAI Y Y, ZU J 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. DOI: 10.2217/imt-2019-0090.
- [2] 单彬, 吕雅蕾, 侯娟, 等. 信迪利单抗致中毒性表皮坏死松解症 1 例[J]. *医药导报*, 2022, 41(2): 263-265. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.02.027.
- [3] SIBAUD V, MEYER N, LAMANT L, et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(4): 254-263. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000290.
- [4] 胡琪, 于雪峰, 黎雨, 等. 抗 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的皮肤免疫相关不良反应的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(4): 652-655. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.04.030.
- [5] WEBER J S, D'ANGELO S P, MINOR D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375-384. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- [6] RIZVI N A, MAZIÈRES J, PLANCHARD D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 257-265. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70054-9.
- [7] MOTZER R J, RINI B I, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(13): 1430-1437. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703.
- [8] YANG Y P, QU S, LI J G, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1162-1174. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8.
- [9] WU J Q, SONG Y Q, CHEN X C, et al. Camrelizumab for re-

- lapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: extended follow-up of the multicenter, single-arm, Phase 2 study [J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(6): 984–992. DOI: 10.1002/ijc.33852.
- [10] 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. DOI: 10.1111/1346-8138.13520.
- [11] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201120-01160.
- [12] 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. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.04.019.
- [13] ZAROGOULIDIS P, HUANG H D, TSIODA 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. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.10.006.
- [14] 刘志坚, 刘海燕. 卡瑞利珠单抗联合安罗替尼致皮肤不良反应 1 例[J]. *医药导报*, 2022, 41(1): 121–122. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.01.023.
- [15] KIMURA H, SONE T, MURATA A, et al. Long-lasting shrinkage in tumor mass after discontinuation of nivolumab treatment [J]. *Lung Cancer*, 2017, 108: 7–8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.02.013.
- [16] DIAMANTOPOULOS P T, GAGGADI M, KASSI E, et al. Late-onset nivolumab-mediated pneumonitis in a patient with melanoma and multiple immune-related adverse events [J]. *Melanoma Res*, 2017, 27(4): 391–395. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000355.
- [17] BOUDJEMAA A, ROUSSEAU-BUSSAC G, MONNET I. Late-onset adrenal insufficiency more than 1 year after stopping pembrolizumab [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(3): e39–e40. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.023.
- [18] BULBUL A. Vitiligo hypopigmentation associated with pembrolizumab in metastatic head and neck cancer [J]. *Oxf Med Case Reports*, 2019, 2019(3): omz016. DOI: 10.1093/omcr/omz016.
- [19] MANDELCORN-MONSON R L, SHEAR N H, YAU E, et al. Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/MART-1, and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients [J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 121(3): 550–556. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12413.x.
- [20] 程明霞, 陈叶珊, 赵迎超, 等. 替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解型药疹 1 例[J]. *医药导报*, 2022, 41(4): 581–583. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.04.027.
- [21] 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. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4756.
- [22] FREEMAN-KELLER M, KIM Y, CRONIN H, et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 886–894. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1136.
- [23] APALLA Z, NIKOLAOU V, FATTORE D, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force ‘Dermatology for cancer patients’ position statement [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(3): 332–350. DOI: 10.1111/jdv.17855.
- [24] MUNTYANU A, NETCHIPOROUK E, GERSTEIN W, et al. Cutaneous immune-related adverse events (irAEs) to immune checkpoint inhibitors: a dermatology perspective on management [formula: see text] [J]. *J Cutan Med Surg*, 2021, 25(1): 59–76. DOI: 10.1177/1203475420943260.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 尹岳松, 吴玉佩, 王倩, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂在肺癌治疗中致白癜风 1 例[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(5): 649–652. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.21.

Cite this article as: YIN Yuesong, WU Yupei, WANG Qian, et al. A case report of vitiligo caused by PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of lung adenocarcinoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 649–652. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.21.