

Monika Słowińska, Aldona Maciąg, Natalia Rozmus, Elwira Paluchowska, Witold Owczarek

Klinika Dermatologiczna Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

# Postępowanie w przypadku wystąpienia dermatologicznych działań niepożądanych przy stosowaniu leku niwolumab

The management of dermatological adverse events during nivolumab treatment

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Słowińska M, Maciąg A, Rozmus N, Paluchowska E, Owczarek W. The management of dermatological adverse events during nivolumab treatment. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 301–307. DOI: 10.5603/OCP.2017.0033.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Monika Słowińska  
 Klinika Dermatologiczna Wojskowego  
 Instytutu Medycznego w Warszawie  
 e-mail: mslowinska@wim.mil.pl

## STRESZCZENIE

Zastosowanie leków z grupy inhibitorów punktu kontrolnego PD-1 okazało się postępowaniem w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka. Udowodniono ich skuteczność również w leczeniu innych nowotworów, takich jak rak nerki, pęcherza moczowego czy niedrobnokomórkowy rak płuca. Działania niepożądane inhibitorów PD-1, wynikające przede wszystkim z mechanizmów immunologicznych, obejmują szerokie spektrum zaburzeń, w tym zaburzenia gastroenterologiczne, hepatotoksyczność, neurotoksyczność, endokrynopatie oraz szereg reakcji skórnych. W niniejszym opracowaniu zostaną omówione najczęstsze dermatologiczne działania niepożądane niwolumabu oraz zasady postępowania w przypadku ich wystąpienia. Ponadto przedstawiony zostanie przypadek pacjentki leczonej niwolumabem z powodu czerniaka, u której wystąpił pemfigoid pęcherzowy wywołany zastosowaniem leku.

**Słowa kluczowe:** niwolumab, inhibitory PD-1, dermatologiczne działania niepożądane

## ABSTRACT

PD-1 checkpoint inhibitors have been shown to be effective in treatment of advanced or metastatic melanoma and other malignancies such as kidney, bladder or non-small cell lung cancer. Adverse events of PD-1 inhibitors, resulting first of all from immune mechanisms, include gastrointestinal side effects, hepatotoxicity, neurotoxicity, endocrinopathy and skin toxicities. In this article we highlight the main cutaneous adverse events and provide practical guidance on the treatment of skin toxicities associated with PD- inhibitors. We also hereby report a case of nivolumab-induced bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma.

**Key words:** nivolumab, PD-1 inhibitors, cutaneous adverse events

Copyright © 2017 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

## Wstęp

Niwolumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci PD-1 (*programmed death 1*), odgrywającemu istotną rolę negatywnego regulatora odpowiedzi immunologicznej. Rolą PD-1 jest podtrzymanie tolerancji obwodowej i zapobieganie reakcjom autoimmunologicznym przez ograniczanie aktywacji, proliferacji i funkcji efektorowych limfocytów T. Ekspresja zarówno PD-1,

jak i jego ligandów jest opisywana w wielu typach nowotworów; biorą udział w modyfikacji ich mikrośrodowiska, a także mogą być związane z ucieczką komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego [1]. Dotychczas udowodniono rolę opisywanego mechanizmu w rozwoju czerniaka, raka płuca, raka nerki; trwają badania nad jego znaczeniem w patogenezie innych nowotworów (m.in. w raku podstawnkomórkowym i kolczystokomórkowym skóry, pierwotnie skórnych chłoniakach T-komórkowych) [2–4].

Stymulacja przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej poprzez zastosowanie blokerów PD-1 jest związana z szeregiem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego charakterystycznych dla tej grupy leków. Docelowe antygeny dla limfocytów T odpowiedzialne za powstawanie tych reakcji nie zostały dotychczas zidentyfikowane. Do najczęstszych działań niepożądanych niwolumabu zaliczamy: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, zapalenie okrężnicy, zapalenie wątroby), endokrynopatie (niedoczynność i nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki, cukrzyca i kwasica ketonowa), zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek, zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego, zaburzenia reumatologiczne [5–7].

### Dermatologiczne działania niepożądane niwolumabu

Dermatologiczne działania niepożądane w trakcie immunoterapii nowotworów należą do zdarzeń częstych. Wyniki dwóch badań 3. fazy dotyczących czerniaka (CA209066 i CA209037) wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (33%), wysypka (20%), świąd (18%), biegunka (16%) i nudności (14%) [5]. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1. lub 2.). Belum i wsp. [8] przedstawili metaanalizę występowania dermatologicznych działań niepożądanych podczas leczenia inhibitorami PD-1. Autorzy wykazali, że podczas leczenia niwolumabem stwierdzono ujawnienie się: osutki (14,3%), świądu (13,2%), bielactwa (7,5%), suchości skóry (5,3%), łysienia (2%), zapalenia jamy ustnej (1,5%), pokrzywki (1,4%), fototoksyczności (1,4%), nadpotliwości (0,9%) i złuszczonego zapalenia skóry (0,7%). Z kolei w jednośrodkowym badaniu kohorty 82 chorych leczonych inhibitorami PD-1 z powodu czerniaka w stadium rozsiewu Hwang i wsp. [9] wykazali występowanie: reakcji liszajopodobnej (17,1%), wyprysku (w podobnym odsetku), bielactwa (14,6%), rogowacenia słonecznego (13,4%) i w podobnym odsetku rogowacenia łojowego, świądu (11%), infekcji skóry (8,5%) — w tym infekcji wirusowej (półpasiec), grzybicy, zapalenia skóry i tkanki podskórnej (*cellulitis*) — nowych znamion (6,1%) i w podobnym odsetku raka kolczystokomórkowego, zapalenia mieszków włosowych (6%), przerzutów czerniaka (3,7%), pemfigoidu pęcherzowego (2,4%) i w podobnym odsetku raka podstawnokomórkowego, pierwotnego czerniaka (1,2%) i w podobnym odsetku znamion o niewielkim zabarwieniu. Stwierdzono także pojedyncze przypadki reakcji polekowej typu AGEF (*acute generalised exanthematous pustulosis*), fotonadwrażliwości, łuszczycy, *livedo reticularis* i trądziku różowatego. Powyższe doniesienie o występowaniu

nowych objawów niemelanocytowych nowotworów skóry jest o tyle zaskakujące, że istnieją już pierwsze doniesienia o korzystnym efekcie terapeutycznym inhibitorów PD-1 na rogowacenie słoneczne, raka kolczystokomórkowego i podstawnokomórkowego [2, 3, 10].

Nayar i wsp. [11] zaraportowali przypadek toksycznej nekrolyzy naskórka (po podaniu 2 wlewów niwolumabu), a Cappelli i wsp. [12] — wtórnego zespołu suchości z towarzyszącym zapaleniem stawów. W ciągu kilku ostatnich lat pojawiły się także publikacje oceniające bezpieczeństwo stosowania immunoterapii u pacjentów z uprzednio występującymi chorobami autoimmunologicznymi. Menzies i wsp. [13], na podstawie wielośrodkowych danych o pacjentach leczonych inhibitorami PD-1 z powodu czerniaka przerzutowego, stwierdzili występowanie zaostrzenia choroby autoimmunologicznej (u 38% chorych), jego ujawnienie się średnio w ciągu 38 dni (8–161 dni) od rozpoczęcia leczenia i nasilenie w 1. stopniu według CTCAE (33%). Zaostrzenia dotyczyły w 52% przypadków chorób reumatycznych (reumatoidalnego zapalenia stawów, twardziny, zespołu Sjogrena oraz łuszczycowego zapalenia stawów), a w 38% — chorób dermatologicznych (m.in. łuszczycy). Należy zaznaczyć, że w większości byli to pacjenci, którzy rozpoczynając immunoterapię, mieli aktywną chorobą autoimmunologiczną (60% przypadków) i byli w trakcie leczenia immunosupresyjnego z tego powodu (50%). U 14% chorych, u których zaobserwowano zaostrzenie choroby autoimmunologicznej, wystąpiła konieczność zastosowania doustnych lub dożylnych glikokortykosteroidów. U 70% pacjentów stwierdzone immunologiczne działania niepożądane miały niekonwencjonalny charakter. Co ciekawe, tylko u 3% pacjentów powtórzyły się immunologiczne działania niepożądane, które uprzednio występowały w trakcie leczenia ipilimumabem. W trakcie leczenia inhibitorami PD-1 u 34% pacjentów rozwinęły się nowe immunologiczne działania niepożądane, które w 13% miały nasilenie 1. lub 2. stopnia, a w 18% — 3. stopnia.

W tabeli 1 przedstawiono definicje oraz opisy poszczególnych stopni nasilenia (w wersji 4.0 CTCAE) wybranych dermatologicznych działań niepożądanych, które mogą się ujawnić podczas leczenia niwolumabem [14].

### Postępowanie w przypadku wystąpienia najczęstszych dermatologicznych działań niepożądanych

Odropodobna osutka plamisto-grudkowa

Częstość jej występowania wynosi 9,3–14,7% [15, 16]. Występuje zazwyczaj na początku terapii. W badaniu histopatologicznym obecne są okołonaczyniowe nacieki eozynofilowe, a w rozmazie krwi obwodowej stwierdza

Tabela 1. Definicje oraz opisy poszczególnych stopni nasilenia wybranych dermatologicznych działań niepożądanych, które mogą się ujawnić podczas leczenia niwolumabem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.0*)

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia			
	1.	2.	3.	4.
<b>Choroby pęcherzowe</b> Definicja: zaburzenie charakteryzujące się stanem zapalnym skóry, z obecnością pęcherzy wypełnionych płynem	Bezobjawowe pęcherze obejmujące < 10% BSA	Pęcherze zajmujące 10–30% BSA, ograniczające codzienną aktywność	Pęcherze zajmujące > 30% BSA, ograniczające zdolność samodzielnego funkcjonowania	Pęcherze zajmujące > 30% BSA; zaburzenia wodno-elektrolitowe, wymagana hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii lub oddziale leczenia oparzeń
<b>Świąd</b>	Umiarkowanie intensywne, ograniczony do danej części ciała; wymaga leczenia miejscowego	Nasilony lub uogólniony; występujący okresowo; obecne zmiany powstałe w wyniku drapania; ograniczenie podstawowej aktywności pacjenta, wymaga leczenia ogólnego	Nasilony lub uogólniony; występujący stale; znaczne ograniczenie samodzielnego funkcjonowania lub upośledzenie snu; wymaga doustnych kortykosteroidów lub leczenia immunosupresyjnego	–
<b>Osutka plamisto-grudkowa</b> Definicja: zaburzenie charakteryzujące się obecnością plam (płaskich) i grudek (uniesionych); znana również jako wysypka odropodobna Jedno z najczęstszych skórnych działań niepożądanych Często obejmuje górną część tułowia, rozprzestrzenia się centralnie, towarzyszy jej świąd	Zmiany plamiste/grudkowe obejmujące < 10% BSA, które mogą powodować objawy podmiotowe (np. świąd, pieczenie, napięcie)	Zmiany plamiste/grudkowe obejmujące 10–30% BSA, które mogą powodować objawy podmiotowe (np. świąd, pieczenie, napięcie); ograniczenie podstawowej aktywności	Zmiany plamiste/grudkowe obejmujące > 30% BSA, które mogą powodować objawy podmiotowe; ograniczenie samodzielnego funkcjonowania	–
<b>Bielactwo</b> Definicja: plamiste odbarwienia skóry, włosów Objaw niepożądany stwierdzany jedynie w populacji chorych leczonych z powodu czerniaka	Hipopigmentacja lub odbarwienia obejmujące < 10% BSA; bez negatywnego wpływu psychospołecznego	Hipopigmentacja lub odbarwienia obejmujące > 10% BSA; związane z negatywnym wpływem psychospołecznym	–	–

**Tabela 1 cd. Definicje oraz opisy poszczególnych stopni nasilenia wybranych dermatologicznych działań niepożądanych, które mogą się ujawnić podczas leczenia niwolumabem (Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.0)**

Działanie niepożądane	Stożenie nasilenia			
	1.	2.	3.	4.
<b>Rumień wielopostaciowy</b> Definicja: zaburzenie charakteryzujące się zmianami o morfologii tarczy strzelniczej (różowo-czerwony pierścień wokół białego środka)	Zmiany o morfologii tarczy strzelniczej obejmujące < 10% BSA, bez towarzyszącej bolesności skóry	Zmiany o morfologii tarczy strzelniczej obejmujące 10–30% BSA, z towarzyszącą bolesnością skóry; możliwość nakładania się z zespołem Stevensa-Johnsona	Zmiany o morfologii tarczy strzelniczej obejmujące > 30% BSA, z towarzyszącymi nadżerkami na błonach jamy ustnej lub narządów płciowych; możliwość nakładania się zespołu Stevensa-Johnsona na toksyczną nekrolizę naskórka	Zmiany o morfologii tarczy strzelniczej > 30% BSA; zaburzenia wodno-elektrolitowe, wymagana hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii lub oddziale leczenia oparzeń; odpowiedzi toksycznej nekrolizie naskórka
<b>Zespół Stevensa-Johnsona</b> Definicja: zaburzenie charakteryzujące się spęzaniem naskórka > 10% BSA Uważa się, że zespół stanowi reakcję nadwrażliwości skóry i błon śluzowych	–	–	Spełnienie naskórka > 10% powierzchni ciała z towarzyszącymi zmianami rumieniowymi, plamistymi, nadżerkami na błonach śluzowych	Spełnienie naskórka 10–30% powierzchni ciała z towarzyszącymi zmianami rumieniowymi, plamistymi, nadżerkami na błonach śluzowych; zaburzenia wodno-elektrolitowe, wymagana hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii lub oddziale leczenia oparzeń; możliwość nakładania się zespołu Stevensa-Johnsona na toksyczną nekrolizę naskórka
<b>Toksyczna nekroliza naskórka</b> Definicja: zaburzenie charakteryzujące się spęzaniem naskórka > 30% BSA Zespół stanowi reakcję nadwrażliwości skóry i błon śluzowych	–	–	–	Spełnienie naskórka $\geq$ 30% powierzchni ciała z towarzyszącymi zmianami rumieniowymi, plamistymi, nadżerkowymi; zaburzenia wodno-elektrolitowe; wymagana hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii lub oddziale leczenia oparzeń

BSA (body surface area) — powierzchnia ciała

się eozynofilię [17]. W przypadku wystąpienia osutki grudkowo-krostkowej 1. stopnia według CTCAE zaleca się stosowanie miejscowych silnych kortykosteroidów 1–2 razy dziennie oraz doustnych leków przeciwhistaminowych. W reakcji stopnia 2. zaleca się dodatkowo dołączenie kortykosteroidów ogólnych w dawce równoważnej 0,5 mg/kg prednizonu [18]. W przypadku wysypki 3. stopnia należy wstrzymać podawanie niwolumabu, a przy wysypce stopnia 4. — trwale przerwać leczenie [5]. Jeśli nie nastąpi poprawa po tygodniu od wstrzymania leczenia, wdraża się kortykosteroidoterapię ogólną w dawce równoważnej 0,5–1 mg/kg prednizonu na dobę z powolną redukcją dawki w ciągu miesiąca oraz kontynuować dotychczasowe leczenie miejscowe i doustne przeciwhistaminowe (np. difenhydramina lub hydroksyzyna). W razie braku skuteczności leczenia należy zwiększyć dawkę kortykosteroidu do równoważnej 1–2 mg/kg mc. prednizonu i kontynuować do osiągnięcia poprawy.

Jeżeli wystąpią dermatologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub 4., wskazana jest konsultacja dermatologiczna; należy rozważyć ewentualną hospitalizację i biopsję skóry. Zaleca się trwale zaprzestanie immunoterapii [19].

#### Świąd i suchość skóry

Świąd jest częstym skórny działaniem niepożądanym niwolumabu. Występuje u 11–18,8% pacjentów [8, 9, 16]. Świąd 1. i 2. stopnia nie stanowi przeciwwskazania do kontynuacji leczenia. W przypadku suchości skóry i świądu stopnia 1. wskazane są: prawidłowa pielęgnacja skóry (z zastosowaniem tłustych podłoży, takich jak wazelina czy cholesterol), ochrona przed promieniowaniem UV, użycie miejscowych środków przeciwświądowych zawierających między innymi polidokanol, mentol, kamforę, pramokainę (co najmniej 1–2 razy dziennie). Suchość skóry i świąd stopnia 2. jest wskazaniem do stosowania dodatkowo zewnętrznych — silnych i średniej mocy — kortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H1 I generacji. Wobec braku poprawy klinicznej stosuje się zalecenia jak w stopniu 3. W leczeniu świądu stopnia 3. zaleca się leki blokujące receptor H1, okresowo ogólnie średnie i niskie dawki glikokortykosteroidów, na przykład prednizon do 0,5 mg/kg/dobę. W przypadku współistnienia zmian wypryskowych, lichenifikacji, pęknięć i/lub wtórnych zakażeń należy do czasu uzyskania poprawy stosować zewnętrznie 1–2 razy dziennie średnio silne i silne glikokortykosteroidy lub preparaty złożone zawierające glikokortykosteroidy i antybiotyki. Jeśli nie nastąpi poprawa lub zmiany się nasilą, należy rozważyć przerwę w terapii zgodną z charakterystyką produktu leczniczego [18].

#### Zmiany liszajopodobne

Zmiany liszajopodobne mają charakter grudek, często z tendencją do skupiania się w większe ogniska, z towarzyszącym świądem [15, 20]. W biopsjach ze zmian stwierdzane są PD-1-dodatnie limfocyty T, brak natomiast limfocytów CD3+. Reakcje te zazwyczaj pojawiają się kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Przerwanie leczenia niwolumabem nie jest konieczne, jeśli pacjent odnosi korzyść z leczenia onkologicznego. W przypadkach o znacznym nasileniu konieczne bywa zastosowanie ogólnych kortykosteroidów, a w mniej nasilonych wystarczają kortykosteroidy miejscowe [15, 20].

#### Bielactwo

W większości przypadków uogólnione, u części pacjentów jedynie w okolicach występowania zmian przerzutowych. Nie wymaga przerywania zasadniczej terapii. Postępowanie obejmuje ochronę przeciwsłoneczną, pielęgnację nawilżająco-natłuszczającą, zastosowanie miejscowych kortykosteroidów (w przypadku bielactwa stopnia 1.) oraz — opcjonalnie w 2. stopniu — fototerapię (aczkolwiek jest ona bardzo kontrowersyjna w przypadku pacjentów z zaawansowanym czerniakiem; można ewentualnie rozważyć jej zastosowanie na wybraną okolicę, np. twarz) [8, 15].

#### Ciężkie reakcje polekowe

Poza przedstawionymi wyżej dermatologicznymi działaniami niepożądanymi niwolumabu opisano także pojedyncze przypadki ciężkich i zagrażających życiu powikłań dermatologicznych [stopień 3. i 4. wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*], takich jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, zespół DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) czy AGEP [8, 9, 11]. Niektóre z nich, chociaż potencjalnie zagrażające życiu, są zazwyczaj całkowicie odwracalne po zaprzestaniu terapii niwolumabem i wdrożeniu leczenia systemowego [6–8, 15–17]. Ciężkie reakcje skórne stopnia 3. i 4. wymagają całkowitego zaprzestania terapii niwolumabem i są wskazaniem do wdrożenia opieki wielospecjalistycznej (konieczna jest konsultacja dermatologiczna), hospitalizacji w oddziale intensywnej nadzoru/leczenia oparzeń, leczenia wtórnych zakażeń, nadzerek i ran, odstawienia wszystkich leków mogących nasilać zmiany skórne, wyrównania zaburzeń wodno-elektrolitowych oraz leczenia bólu w wymagających tego przypadkach [18]. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny, należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania niwolumabu [5].

Należy jednak zaznaczyć, że w odróżnieniu od działań niepożądanych typu reakcji immunologicznej, które ujawniają się po około 3–20 tygodniach immunoterapii (a nawet po 1–2 latach jej trwania), toksyczne reakcje polekowe występują szybko — w ciągu kilku godzin (pokrzywka) do 3 tygodni. Ma to istotne znaczenie w ich różnicowaniu w dziedzinie dermatologii. Warto pamiętać o średnim czasie inkubacji najważniejszych z nich: toksyczna nekroliza naskórka/zespół Stevensa-Johnsona/rumień wielopostaciowy — 7–21 dni, osutki typu I (wirusopodobne, np. plamisto-grudkowa) — 2–3 tygodnie, AGEP — 1–4 dni, DRESS — 7–21 dni, fotonadwrażliwość — od kilku dni.

### Współwystępowanie pemfigoidu pęcherzowego indukowanego niwolumabem — opis przypadku

Pacjentka w wieku 69 lat z czerniakiem błony śluzowej kanału odbytu w fazie choroby przerzutowej została przyjęta do Kliniki Dermatologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego z powodu rozsianych zmian skórnych o charakterze ognisk rumieniowych, pęcherzy o dobrze napiętej pokrywie oraz nadżerek pokrytych częściowo krwotocznymi strupami (ryc. 1). Zmiany wykazywały cechy fotodystyrbucji. Pierwsze objawy skórne wystąpiły w 8. miesiącu leczenia niwolumabem w obrębie twarzy i przedramion, a następnie szyi, karku, dekoltu i podudzi. Zmianom skórnym towarzyszył świąd o znacznym nasileniu. W leczeniu ambulatoryjnym stosowano antybiotykoterapię (doksycyklina — 200 mg/d. przez 10 dni), leki przeciwhistaminowe oraz miejscowe preparaty kortykosteroidowe bez poprawy. Wywiad

w kierunku chorób przewlekłych obejmował astmę oskrzelową i nadciśnienie tętnicze; na stałe pacjentka przyjmowała perindopril, amlodypinę, bisoprolol, kwas acetylosalicylowy i pantoprazol. W ramach diagnostyki zmian skórnych wykonano u niej badania: morfologię z rozmazem (w normie), parametry biochemiczne (bez istotnych odchyleń), odczyn Biernackiego (OB) (przyśpieszony — 69 mm/h), parametry układu krzepnięcia (D-dimery — 1,94  $\mu\text{g/ml}$ , fibrynogen — 746 mg/dl), badanie ogólne moczu (z odchył: białkomocz — 50 mg/dl, urobilinogen — 2 mg/dl), panel przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych (dodatnie przeciwciała anty-Ro w klasie IgG — 130 U/ml), składowe C3 i C4 układu dopełniacza (w normie), serologię wirusów hepatotropowych (ujemna), proteinogram (podwyższona frakcja alfa 1 — 0,3 g/dl). Ponadto wykonano próby świetlne (ujemne), pobrano dwa wycinki skórne z okolic zmienionych do badania histopatologicznego [obraz mikroskopowy odpowiadający naciekom liszajowatopodobnym (*interface dermatitis*) oraz pęcherz podnaskórkowy], wycinek skóry do badania immunofluorescencyjnego bezpośredniego (wykryto złożone immunoglobuliny klasy IgG i immunoglobuliny składowej C3 dopełniacza w strefie błony podstawnej), a także przeprowadzono badanie surowicy na obecność przeciwciał przeciwko desmogleinie 1 i 3 oraz antygenom błony podstawnej naskórka (stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko antygenom błony podstawnej w klasie IgG o mianie 40). Pomimo sugestii patomorfologów o rozpoznaniu *Interface dermatitis with bullous erythema multiforme anti-PD-1 therapy associated* (Am. J. Dermatopathol. 2017; 39, 2), wobec braku korelacji kliniczno-histopatologicznej, na podstawie wyników badania immunopatologicznego bezpośredniego i pośredniego, rozpoznano pemfigoid pęcherzowy w prze-



Rycina 1. Obraz kliniczny zmian skórnych. Widoczne zmiany rumieniowo-obrzękowe, pojedyncze pęcherze na podłożu rumieniowym, liczne nadżerki pokryte strupami oraz wydrapania

biegu leczenia niwolumabem. Od 2 miesięcy pacjentka jest leczona prednizonem w dawkach modyfikowanych 30–20 mg/dobę (0,375–0,25 mg/kg mc.) oraz miejscowym preparatem propionianu klobetazolu i soli srebrowej sulfadiazyny. Ze względu na ogólną steroidoterapię oraz wobec progresji choroby nowotworowej leczenie niwolumabem zostało ostatecznie przerwane.

## Komentarz

Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe są rzadkim powikłaniem immunoterapii, jednak w populacji ogólnej pemfigoid pęcherzowy jest ich najczęstszym przykładem (80% przypadków; 43/1 mln mieszkańców w Wielkiej Brytanii) [21]. Co więcej, najczęściej chorują osoby starsze, a nierzadko choroba nowotworowa jest czynnikiem indukującym jego ujawnienie się (nadal jednak nie jest uznany rewelatorem nowotworowym) [23]. W trakcie leczenia niwolumabem, pembrolizumabem i durvalumabem opisano dotychczas pojedyncze przypadki występowania pemfigoidu pęcherzowego [9, 17]. Patomechanizm ich rozwoju nie jest znany, a standardy postępowania w przypadku ich wystąpienia nie zostały dotychczas opracowane. Należy podkreślić, że bardzo istotne jest zachowanie czujności w ocenie różnorodnych rumieniowych zmian skórnych. Objawy pemfigoidu mogą być bowiem wielopostaciowe: rumieniowo-obrzękowe, pokrzywkowate, przypominające rumień wielopostaciowy i pęcherzykowate; niemal zawsze zmianom będzie towarzyszył świąd skóry, a w przypadkach o cięższym przebiegu — podwyższona eozynofilia w krwi obwodowej. Istnieją także warianty pemfigoidu bez widocznej komponenty pęcherzowej — wówczas objawy przypominają pokrzywkę. Ważna jest więc współpraca onkologa z dermatologiem, by prawidłowo przeprowadzić proces diagnostyczno-terapeutyczny w przypadkach niepoddających się leczeniu zgodnemu z wytycznymi zarządzania działaniami niepożądanymi. Diagnostyka chorób pęcherzowych obejmuje badanie histopatologiczne, immunofluorescencyjne bezpośrednie i pośrednie w celu określenia lokalizacji zjawisk immunologicznych [17].

W przypadku pemfigoidu pęcherzowego standardowym znaleziskiem w badaniu immunofluorescencyjnym bezpośrednim są złożone IgG (rzadziej IgE) i C3 na granicy skórno-naskórkowej, a w surowicy stwierdza się krążące przeciwciała przeciwko antygenom błony podstawnej BP180(NCI6) i BP230 (możliwe są również inne antygeny). Obraz kliniczny pemfigoidu wywołanego zastosowaniem leku nie różni się od „klasycznego” pemfigoidu, natomiast w przypadku pemfigoidu polekowego objawy na ogół ustępują po zaprzestaniu ekspozycji na lek wywołujący (choć zdarzają się przypadki przewlekłe, utrzymujące się do kilku miesięcy po zaprzestaniu terapii

zasadniczej). Można to wyjaśnić przetrwałym efektem działania przeciwciał anti-PD-1, które utrzymuje się poprzez aktywację układu odpornościowego [23]. Predyspozycja grupy pacjentów leczonych przeciwciałami anti-PD-1 do wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego może być związana z obecnością antygeny BP180 zarówno w błonie podstawnej naskórka, jak i na komórkach nowotworowych czerniaka czy niedrobnokomórkowego raka płuca. Patomechanizm polegający na produkcji autoprzeciwciał stwarza ryzyko rozwoju innych reakcji niepożądanych pochodzenia immunologicznego u pacjentów z predyspozycjami [17].

## Podsumowanie

Wzrastająca dostępność i zastosowanie nowoczesnych leków onkologicznych wiążą się z poprawą rokowania, jednak leczenie powikłań terapii pozostaje wyzwaniem nie tylko dla onkologów i wymaga postępowania interdyscyplinarnego. Powyższe wytyczne opracowane zostały na podstawie rekomendacji dostępnych w piśmiennictwie anglojęzycznym i obejmują postępowanie w przypadku najczęściej występujących działań niepożądanych leczenia niwolumabem, należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku leczenia skojarzonego z ipilimumabem (przeciwciałem anti-CTLA-4) które bywa często podejmowane u pacjentów z uogólnionym czerniakiem, spektrum skórnych reakcji niepożądanych jest szersze i wymaga intensywniejszego leczenia. Prawidłowe postępowanie w przypadku wystąpienia dermatologicznych działań niepożądanych terapii onkologicznych ma ogromne znaczenie w optymalizacji leczenia i indywidualizacji podejścia do specyficznych grup chorych. Autorzy niniejszej pracy żywią nadzieję, że powyższe opracowanie będzie pomocne w codziennej praktyce dermatologicznej i onkologicznej.

## Piśmiennictwo

1. Grzywnowicz M, Giannopoulos K. Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. *Acta Haematologica Polonica*. 2012; 43(2): 132–145, doi: [10.1016/s0001-5814\(12\)32008-2](https://doi.org/10.1016/s0001-5814(12)32008-2).
2. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 70, doi: [10.1186/s40425-016-0176-3](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0176-3), indexed in Pubmed: [27879972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879972/).
3. Stevenson ML, Wang CQF, Abikhair M, et al. Expression of Programmed Cell Death Ligand in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Treatment of Locally Advanced Disease With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(4): 299–303, doi: [10.1001/jamadermatol.2016.5118](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5118), indexed in Pubmed: [28259107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259107/).
4. Samimi S, Benoit B, Evans K, et al. Increased programmed death-1 expression on CD4+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: implications for immune suppression. *Arch Dermatol*. 2010; 146(12): 1382–1388, doi: [10.1001/archdermatol.2010.200](https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.200), indexed in Pubmed: [20713771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713771/).
5. Opdivo. Charakterystyka produktu leczniczego. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx\\_132099\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf).

6. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016; 44: 51–60, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001), indexed in Pubmed: [26874776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874776/).
7. Hofmann L, Forscher A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.* 2016; 60: 190–209, doi: [10.1016/j.ejca.2016.02.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.025), indexed in Pubmed: [27085692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085692/).
8. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016; 60: 12–25, doi: [10.1016/j.ejca.2016.02.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.010), indexed in Pubmed: [27043866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27043866/).
9. Hwang SJ, 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 Am Acad Dermatol.* 2016; 74(3): 455–61.e1, doi: [10.1016/j.jaad.2015.10.029](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.10.029), indexed in Pubmed: [26793994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26793994/).
10. Hauschild A, Eichstaedt J, Möbus L, et al. Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab. *Eur J Cancer.* 2017; 77: 84–87, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.026), indexed in Pubmed: [28365530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365530/).
11. Nayar N, Briscoe K, Fernandez Penas P. Toxic Epidermal Necrolysis-like Reaction With Severe Satellite Cell Necrosis Associated With Nivolumab in a Patient With Ipilimumab Refractory Metastatic Melanoma. *J Immunother.* 2016; 39(3): 149–152, doi: [10.1097/CJI.0000000000000112](https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000112), indexed in Pubmed: [26938948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938948/).
12. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 43–50, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209595](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209595), indexed in Pubmed: [27307501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307501/).
13. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017; 28(2): 368–376, doi: [10.1093/annonc/mdw443](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443), indexed in Pubmed: [27687304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687304/).
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
15. de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, et al. Cutaneous Complications of Targeted Melanoma Therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2016; 17(11): 57, doi: [10.1007/s11864-016-0434-0](https://doi.org/10.1007/s11864-016-0434-0), indexed in Pubmed: [27645330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645330/).
16. Weber JS, Postow M, Lao CD, et al. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist.* 2016; 21(10): 1230–1240, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0055](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0055), indexed in Pubmed: [27401894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401894/).
17. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res.* 2016; 4(5): 383–389, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-15-0123](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0123), indexed in Pubmed: [26928461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928461/).
18. Lacouture M. *Dermatologic Principles and Practice in Oncology: Conditions of the Skin, Hair, and Nails in Cancer Patients.* Wiley-Blackwell, New York 2014.
19. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4(5): 560–575, doi: [10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06](https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06), indexed in Pubmed: [26629425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629425/).
20. Joseph RW, Cappel M, Goedjen B, et al. Lichenoid dermatitis in three patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 therapy. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(1): 18–22, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-14-0134](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0134), indexed in Pubmed: [25287118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287118/).
21. Saniklidou AH, Tighe PJ, Fairclough LC, et al. IgE autoantibodies and their association with the disease activity and phenotype in bullous pemphigoid: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s00403-017-1789-1](https://doi.org/10.1007/s00403-017-1789-1), indexed in Pubmed: [29071428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29071428/).
22. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77(4): 691–699, doi: [10.1016/j.jaad.2017.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.006), indexed in Pubmed: [28645646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645646/).
23. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(26): 2443–2454, doi: [10.1056/NEJMoa1200690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690), indexed in Pubmed: [22658127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658127/).