

ISSN 2815-4223

Академично издание
ДЕРМАТО-ОНКОЛОГИЯ

DERMATO ONCOLOGY

Academic Edition

Българска асоциация по
дермато-онкология

Bulgarian Association of
Dermato Oncology

www.bado.bg

Псевдопрогресия, асоциирана с автоимунен витилиго феномен, като позитивен прогностичен фактор при пациенти, провеждащи имуноонкотерапия с ICI – клиничен случай от реалната практика

Г. Шаламанова¹, А. Кирова¹, М. Прангова¹, И. Гаврилова²

1. ОМООЗКБ, КОЦ Пловдив
2. Клиника по онкодерматология, УСБАЛО

Резюме: Имуноонкотерапията играе значима роля в лечението на метастатичен меланом. За първи път представяме случаи от практиката за проява на псевдопрогресия, асоциирана с автоимунен феномен **витилиго** като добър прогностичен фактор по време на ОИТ с ICI.

Преди ОИТ, витилиго е описан като независим благоприятен прогностичен фактор при меланома, поради имунна активация срещу меланоцитни антигени. Пациентите с меланом на ИОТ, които получават витилиго, показват значително подобрена PFS и OS. Докладвано е почти изключително като НЛР, свързана с лечението на меланом, но има и публикации за случаи на витилиго, възникнали по време на ИОТ на немеланомни тумори и се предполага, че това явление възниква независимо от меланома, а като пряк резултат от терапията с анти-PD-1. Свързаното с лечението витилиго вероятно осигурява **независима прогностична стойност** при лечението на злокачествените заболявания.

Псевдопрогресия е отговор на ОИТ след първоначално радиографско увеличаване на обема на раковите лезии и/или поява на нови лезии, дължащо се на инфилтрация на туморна тъкан от имунни клетки, но без значимо клинично влошаване от очевидния растеж на тумора. Възпалителен ефект може да бъде грешно тълкуван като прогресия на заболяването.

Ключови думи: ИОТ, меланом, НЛР, Витилиго, прогностичен фактор, псевдопрогресия

ICI - инхибитори на имунната контролна точка; ОИТ, ИОТ/ИОТ - имуноонкотерапия; НЛР - нежелани лекарствени реакции

Въведение

Витилиго може да се появи при пациенти с напреднал меланом или спонтанно, или като имуно-свързан нежелан ефект при лечение с ICI. Витилигото се характеризира с депигментация на кожата, която се причинява от локална загуба на меланоцити от кожата, причинена от специфични автоимунни реакции в тях. Витилигото, предизвикано от ICI, е благоприятен клиничен признак при напреднал меланом и може да бъде добър клиничен маркер за отговор и обща преживяемост. Докладвано е изключително като НЛР, свързана с лечението на меланом, но вече и като случаи на витилигоподобна депигментация, възникнали по време на ИОТ на немеланомни тумори, което предполага, че това явление възниква като пряк резултат от ICI, независимо от меланома. Свързаното с лечението витилиго вероятно осигурява независима прогностична стойност при лечението и на злокачествени немеланомни тумори.

Инхибитори на имунната контролна точка

Разработването на ICI е голям пробив в лечението първо на меланома през последните години, както и на други ракови заболявания в напреднал стадий, а вече и в по-ранен. Продължителното Т-клетъчно активиране чрез ICI води до благоприятни антитуморни имунни отговори, но доведе и до няколко, свързани с

имунитета, НЛР при над 60% от лекуваните пациенти със засягане на много органи на тялото: тиреоидит, дерматит, пневмонит, колит, хепатит, хипофизит, полиневрит, панкреатит и др. НЛР кожни ефекти, вкл. витилиго, се появяват при 30 - 50%, което ги прави най-често срещаните.

Витилиго

Витилигото е придобито аутоимунно депигментиращо обезобразяващо асимптоматично кожно заболяване при 1% от населението, без разлики между пол, възраст или тип кожа. Характеризира се с бели, добре демаркирани петна, заобиколени от нормална кожа. Депигментациите се причиняват от селективно унищожаване на меланоцитните клетки, които произвеждат меланина в кожата. Депигментацията, възникваща при меланома, се нарича „свързано с меланома витилиго“ и може да се появи при до 25% от пациентите с меланом, получаващи ICI терапия, а при тези с меланом без ICI терапия - 2,8%.

Патофизиология

В области на депигментация се установява липса на меланоцити и подчертана Т-клет. инфилтрация, подобна на тази на класическото витилиго. Съществува възможност за споделяне на общи АГ на туморите със здрави МЦ, към които се фокусират активираните Т-клетки. Предполага се, че по някакъв начин имунната система реагира не са само на неоантигени, произведени от тумора, но и на нормални меланоцитни протеини. Има редица скорошни проучвания за асоциирани геноми, които разкриват, че версиите на гени, които ни излагат на риск от витилиго са същите, които ни предпазват от меланом. Скорошни проучвания за асоцииране на целия геном са идентифицирали 50 генетични локуса, които допринасят за риска от развитие на витилиго и участват в имунната регулация. Хипотезата е, че „свързаното с меланома“ витилиго се причинява от антимеланомен имунитет, насочен към здрави и злокачествени меланоцити, поради споделена експресия на меланоцитни диференциращи антигени (MART-1, gp100, тирозиназа асоциирани протеини 1 и 2) върху меланомни клетки и нормални меланоцити. Освен това, индуцираният от IFN- γ хемокин CXCL10 и неговият рецептор CXCR3 участват в набирането на Т-клетки при витилиго и следователно играят съществена роля в задвижването на аутоимунитета. Смята се, че CD8 + Т-клетките са основните ефекторни клетки, които разпознават тези споделени меланоцитни антигени, за които е установено, че инфилтрират както туморната, така и витилиго тъканта.

Клинична изява

Пациентите със „свързано с меланома“ витилиго имат по-висок възраст при появата и най-вече - имат силно прогресивна депигментация на кожата, подобна на конфети. Тя може да се появи навсякъде, по-често върху изложените на слънце области - лице, гърди и ръце и показва двустранно разпределение.

Проява на витилиго по време на ICI терапия се развива от 2 до 20 месеца от започването ѝ, средно 9 мес., но може и след прекратяването ѝ.

В някои случаи се появяват депигментации около мястото на първичния меланом или около кожните метастази. Депигментациите остават след спиране на ICI.

В редки случаи „свързаното с меланома“ витилиго може да бъде симптом на болестта на Vogt-Koyanagi-Harada, т.е. аутоимунен двустранен дифузен грануломатозен увеит, свързан с витилиго, по време или след ICI терапия.



Случай 1

Мъж, 69г, м. **04/2018 г.**: ексцизия на лезия на дясно рамо;

ХР: Ахроматичен ММ, Breslow 3 мм с улцерация; pT3bN0M0, IIb стадий;

06/2018 г.: дясна аксила дисекция - МТ ММ в 2 ЛВ - IIIa ст.;

Адюватна радиотерапия и имунотерапия *Роферон А*;

09/2018 г.: КТ - 4 м. прогресия с множествени мета в черен дроб и перитонеална карциноматоза;

pT3вN3M1c(0), IV стадий; BRAF статус – негативен; ECOG 0, LDH - в норма;

10/2018 г.: инициран 1-ви курс имунотерапия с *Pembrolizumab*;

03/2019 г.: КТ – след 6 мес./ на 9 курс ИТ/: без динамика на метастазите в черен дроб;

нови лезии в слезка; нова солитарна белодробна лезия; ECOG 0, LDH - в норма;

Терапевтична дилема: продължаваме ли с *Pembrolizumab*, касае ли се за **псевдопрогресия**?

05/2019 г.: КТ – след 8 седм. - динамика в позитивен план: не се установяват метастази в черен, бял дроб и слезка; Единични ЛВ парааортално вдясно с p0-ри 0,9 см – частичен отговор;

Да, вероятно се касае за псевдопрогресия!

Кое би ни мотивирало да продължим същата терапия? - **Появата на витилиго** на 12 мес /19 курс ИТ/

09/2019 г.: КТ – пълен отговор; клин. стабилен, ECOG 0, LDH - в норма;

КТ от **02/2020 г.**: Пълен отговор - прекратява *Кейтруда*;

03/2021 г. и **10/2022 г.**: персистира **пълен отговор** и витилиго феномена.



Пациент, провеждащ лечение с имунотерапия, с витилиго аутоимунен феномен.

Случай 2

Жена, 74 г., **06/2016 г.:** пигментна лезия на палеца на ляв крак, ампутация с проксим. фаланга;

ХР: АММ, Breslow 4.2 мм с улцерация; pT4bN0M0 ПС ст.;

Проследяване: ежемесечно (кожен статус, контрол на РЛВ и Ктна 4 м), имунотерапия с *Калгевакс*;

08/2016 г.: ПЕТ/СТ-прогресия - 2 мм/10 и 8 мм/в ляв бял дроб;

Престадиране: pT4bN0M1в(0), IV стадий; BRAFнегативен статус;

Оперативно лечение - резекция на белодробни метастази;

Еднократна инфузия с анти *CTLA-4 AT-Ipilimumab*, прекратен /ограничен достъп/;

05/2017 г.: ПЕТ/СТ прогресия с нови белодробни метастази и ЛВ в дясна аксила;

07/2017 г.: Стартира имунотерапия с анти PD-1 антитяло (*pembrolizumab*);

08/2017 г.: Още на **6 седм./2 к.** – автоимунен феномен **вителиго** депигментация по лице и шия;

10/2017 г.: Нови находки - палпаторни формации в дясна подбедрица и поплитея 20 мм и 30 мм и

ехографски данни за метастази в РЛВ дясно ингвинално, интранзит и подкожна мета;

LDH - 249 U/l, ECOG 0; Решение - феномен **Псевдопрогресия** и продължава ИОТ с *Кейтруда*;

11/2017 г.: Норма LDH 182 U/l и намаляване р-р на интранзит, подкожна и ингвинални мета;

Извършена радикална аксиларна дисекция вдясно поради персистенция на ЛВ;

ХР: хрон. лимфаденит и хистиоцитоза, без метастази - **Доказателство за патологична ремисия!**

Продължава ОИТ;

09/2019 г.: КТ - стабилизация по отношение на белодробните метастази, при ECOG 0, LDH - в норма.



Пациент, провеждащ лечение с имунотерапия, с вителиго автоимунен феномен.

Случай 3

Жена, 71 г, **10/2015 г.**: ампутация на 4-5 пръст на дясно стъпало; ИХХ - меланом, Бреслау 8 мм;

11/2015 г.: ингвинална лимфна дисекция вдясно - в 2/11 ЛВ данни за метастази;

5к. ПХТ и фотонотерапия ингвинално за локален контрол;

04/2016 г.: прогресия – Множество кожни мета периоперативно на бедрото и рецидив в чукана на стъпалото и мета ЛН мета вдясно илиячно, без органни метастази;

Престадиране IV A stage, BRAF (-) Wild type;

07/2016 г.: инициран 1-ви курс *Keytruda*;

03/2017 г.: КТ – нови Мета лезии пред os iliaca Мт лезии + 2 ЛВ ингв.;

Касае се **Pseudoprogressio**/при данни за клин. отговор с регресирали, видими само на ниво кожа, остатъчни неактивни пигментации, на фона на **вителиго на 9 мес.** ОИТ;

02/2018 г.: пълен отговор;

07/2018 г.: Прекратява лечение 24 мес. с *Кейтруда*;

10/2019 г., 10/2020 г., 05.2021 г., 03/2022 г.: КТ – **пълен** отговор.



Пациент, провеждащ лечение с имуно-
нотерапия, с вителиго аутоимунен
феномен.

Случай 4

Мъж, 68 г., **03/2016 г.** Excisio Tu вляво супраклавикуларно;

XP – Метастаза от ММ от НПО, 2012 г. – премахната бенка, неизследвана, вероятно първ. Ту;

09/2016 г. КТ прогресия с метастази в бял дроб и ЛВ: шия, медиастиnum, аксилы, ляво каротидно;

Престадиране в **IV B stage**, BRAF – Wild тип;

10/2016 г.: инициация 1-ви курс *keytruda*;

01/2017 г.: КТ – на 3-я месец - **авансиране, но клин. стабилен - касае се за Pseudoprogressio?**

06/2017 г.: редуциране на р-рите на метаст. ЛВ;

Поява на витилиго подобен феномен **на 8-мия** месец от лечението;

КТ **10/2017 г., 03/2018 г., 05/2019 г.:** **пълен** отговор персистира ЕКОГ 0;

Прекрати *keytruda* пълен курс 24 мес.;

КТ **10/2019 г., 05/2020 г., 05/2021 г., 10/2022 г.:** задържа отговора.



*Пациент, провеждащ лечение с имуно-
нотерапия, с витилиго аутоимунен
феномен.*

Добър прогностичен знак

Общият процент на отговор на пациенти с меланом към ICI терапия, все още е нисък до умерен. Следователно има голяма нужда от биомаркери, които могат да предскажат дали и как пациентите с меланом реагират на ICI лечение.

Още преди ОИТ, витилиго е описан като независим благоприятен прогностичен фактор при меланом, независимо от лечението, което предполага имунна активация срещу меланоцитни антигени.

Витилиго, възникващо при пациенти с меланом, лекувани с ICI, се разглежда като добър прогностичен признак и е свързано с по-висок PFS и OS, и нива на отговор ORR, което води съответно до 2 - 4 пъти по-нисък риск от прогресия на заболяването и смърт, в сравнение с пациенти без витилиго при PD-1 терапия. И ако витилигото се развие в отговор на ИТ срещу меланом, пациентите имат 70 – 80% шанс за клиничен отговор на лечението. Ако не получат витилиго, те имат по-малък шанс за добър отговор 20 - 30%.

Необходимо е признаване на витилигото като клиничен биомаркер за по-добри резултати след ICI. Важно е онкологите, които лекуват пациенти с меланом с ICI, да признаят важноста на развитието на витилиго. Освен това е необходим скрининг и регистриране (напр. в електронни здравни досиета и меланомни регистри) на развитието на витилиго по време или след ICI терапия.

Менажиране

Приложение на локални кортикостероиди и инхибитори на *калциневрин*. Не се препоръчва имunosупресивно лечение, тъй като това хипотетично може да намали отговора на ICI терапията. Камуфлажната терапия е полезен съвет при козметично обезобразяване. Фототерапията и кожната трансплантация се считат за лоша идея.

Дефиниция на псевдопрогресия

Това е отговор на имунолечението след първоначално радиографско увеличаване на обема на раковите лезии и/или поява на нови лезии, дължащо се на инфилтрация на туморна тъкан от имунни клетки, но без значимо клинично влошаване от очевидния растеж на тумора. Повишаването на свързаните с рака симптоми или функционален спад, сигнализира за истинска прогресия на заболяването.

Пациентите с имунна терапия могат да покажат забавен отговор, преходно разширение на тумора-flare, последвано от свиване, или първоначално появяване на нови лезии, последвани от стабилност или отговор.

Образните прояви при пациенти с имунна терапия се различават от тези, които обикновено се наблюдават при конвенционалните цитотоксични терапии. Възпалителен ефект може да бъде грешно тълкуван като прогресия на заболяването, т.к. Рьо изображенията им не може да се разграничат. Разработени са нови критерии за описание на модели с имунен отговор, първоначално за клиничните изпитвания, а оттам и в клиничната практика, както е iRECIST за солидни тумори от 2017 г. Псевдопрогресията се определя като повече от 30% увеличение на туморната тежест при Рьо оценка на 12-та седмица, но при запазено добро клинично състояние и параклиника в норма. Честота на псевдопрогресията при меланом с ИОТ е най-висока - 9 - 15%, при немеланомни тумори е 2 - 5%. При меланом псевдопрогресия ангажира предимно лимфните възли, белите дробове и черния дроб.

Изводи

Образно-диагностична прогресия, на фона на повлияване на различни метастази във времето, с намаляване на LDH, ECOG 0 и липса на оплаквания, би могла да се тълкува като псевдопрогресия. Разпознаването на псевдопрогресия от реална прогресия е важно, за да се избегнат преждевременното прекъсване на ефективното лечение, но и да не се пренебрегне по-голямата вероятност от реална прогресия и забавяне на нова, потенциално по-успешна, линия на терапия.

Странична реакция: Витилиго депигментация е доказателство за добър отговор на ИОТ.

Хистологично доказателство за патологична ремисия.

Досега не е правено описание на тази асоциация - псевдопрогресия, която се подкрепя от асоциирането ѝ с витилиго феномен, като позитивен прогностичен фактор при пациенти, провеждащи имунотерапия с PD1 inh.

Библиография

1. Ramondetta A, Ribero S, Conti L, et al. Clinical and pathological relevance of drug-induced vitiligo in patients treated for metastatic melanoma with anti-PD1 or BRAF/MEK inhibitors. *Acta Derm Venereol.* 2020.
2. Franklin C, Livingstone E, Roesch A, et al. Immunotherapy in melanoma: recent advances and future directions. *Eur J Surg Oncol.* 2017.
3. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol.* 2018.
4. Guan X, Wang H, Ma F, et al. The efficacy and safety of programmed cell death 1 and programmed cell death 1 ligand inhibitors for advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials following the PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore).* 2016.
4. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018.

- 5.Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015.
- 6.Lacouture M, Sibaud V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018.
- 7.Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2008.
- 8.Alikhan A, Felsten LM, Daly M, et al. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011.
- 9.Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017.
- 10.Okamoto T, Irie RF, Fujii S, et al. Anti-tyrosinase-related protein-2 immune response in vitiligo patients and melanoma patients receiving active-specific immunotherapy. *J Invest Dermatol*. 1998.
- 11.Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, et al. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2001.
- 12.Wang XX, Wang QQ, Wu JQ, et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *Br J Dermatol*. 2016.
- 13.Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, 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 Clin Oncol*. 2015.
- 15.Fukuda K, Harris JE. Vitiligo-like depigmentation in patients receiving programmed cell death-1 inhibitor reflects active vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2018.
- 16.Chan L, Hwang SJE, Byth K, et al. Survival and prognosis of individuals receiving programmed cell death 1 inhibitor with and without immunologic cutaneous adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
- 17.Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016.
- 18.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 Am Acad Dermatol*. 2020.