

Auftreten eines genitalen Lichen sclerosus et atrophicus unter Pembrolizumab-Therapie eines metastasierten malignen Melanoms

Occurrence of Genital Lichen sclerosus et atrophicus during Pembrolizumab-therapy of Metastatic Malignant Melanoma

Autoren

S. Troyanova-Slavkova¹, S. Opitz², L. Eickenscheidt¹, L. Kowalzik¹

Institute

- 1 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH (Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. L. Kowalzik)
- 2 Institut für Pathologie, Universitäts-Klinikum Leipzig AöR (Chefarzt: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Wittekind)

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0579-6693> |

Online-Publikation: 26.4.2018 | Akt Dermatol 2018; 44: 378–381

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalzik, Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH, Postfach 100153, 08505 Plauen
lutz.kowalzik@helios-gesundheit.de

ZUSAMMENFASSUNG

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen bindet und die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Krebszellen hemmt. Pembrolizumab wird für die Behandlung fortgeschrittener Tumorerkrankungen, v.a. für das metastasierte maligne Melanom angewendet. Zu den bekannten Nebenwirkungen

dieser Therapie gehören neben kutanen Nebenwirkungen Müdigkeit, Dysfunktion der Schilddrüse und Kolitis. Diese sind durch die immunregulatorischen Eigenschaften des Medikaments bedingt. Hier berichten wir über den Fall einer 74-jährigen Patientin mit metastasiertem malignen Melanom, die unter einer Therapie mit Pembrolizumab zwar Stabilität des Tumorleidens zeigte, aber auch einen ausgedehnten Lichen sclerosus et atrophicus der Vulva entwickelte. Dieser Fall ergänzt die Kenntnisse über mögliche kutane Nebenwirkungen einer PD-1-Inhibitor-Therapie.

ABSTRACT

Pembrolizumab is a monoclonal antibody that binds to the PD-1 receptor on T cells and inhibits the interaction with the PD-L1 and PD-L2 ligands on cancer cells. Pembrolizumab is indicated for the treatment of advanced tumor diseases, esp. for metastatic malignant melanoma. The known side effects of this therapy include beside cutaneous side effects fatigue, dysfunction of the thyroid gland and colitis. These are explained by the immunoregulatory action of the drug. Here we report on the case of a 74-year-old female patient with metastatic malignant melanoma, who developed a stable disease of the malignant disease but suffered from an extended lichen sclerosus et atrophicus of the vulva following pembrolizumab treatment. This case might extend the knowledge of possible cutaneous side effects of PD-1 inhibitor therapies.

Einleitung

Eine der wichtigsten Innovationen bei den onkologischen Therapeutika ist die Entwicklung von immunmodulatorischen Medikamenten, die dazu dienen, endogene Mechanismen zur Zerstörung von Krebszellen zu nutzen. Die meisten Tumoren weisen variable Mengen von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten auf, die das Wachstum des Tumors stoppen können. Diese Antitumor-Immunantwort wird hauptsächlich durch T-Zellen vermittelt und durch eine Vielzahl unterschiedlicher Signale reguliert, einschließlich sog. inhibitorischer Mechanismen (Checkpoint-Blockade), die dazu dienen, eine Immunaktivie-

rung wieder abzuschwächen. Im Verlauf ihrer Progression nutzen Tumorzellen häufig solche Regulationsmechanismen aus und entgehen so der Antitumor-Immunität (Escape-Mechanismen).

Neben der schon bekannten Chemotherapie kommen zunehmend Substanzen mit spezifischen molekularen Zielstrukturen (sog. „zielgerichtete Therapien“ oder „targeted therapies“) sowie neue immunologische Wirkansätze zur Anwendung. Einige der klinisch erfolgreichsten Substanzen sind die sog. Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab.

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen bindet und so die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Krebszellen und Antigen-präsentierenden Zellen hemmt [2].

Diese neuen Immuntherapien haben das Überleben bei einigen fortgeschrittenen Krebserkrankungen in den letzten Jahren deutlich verbessert, insbesondere beim metastasierten Melanom und dem Lungenkrebs [3, 9].

Aufgrund ihres Wirkmechanismus, der die T-Zell-Inhibition hemmt, induzieren diese Immun-Checkpoint-Inhibitoren spezifische unerwünschte Nebenwirkungen, bei denen häufig auto-immune Entzündungen vermutet werden.

Diese immunbedingten Nebenwirkungen können eine breite Palette von Organen betreffen. Neben der Haut betreffen sie v. a. den Magen-Darm-Trakt (Durchfall, Kolitis) und das endokrine System (Schilddrüse, Hypophyse) [4, 5].

Kutane Veränderungen stellen die häufigste immunogene Nebenwirkung dar. Dabei können sie auch klinisch ungewöhnlich und neuartig sein. Allerdings sind diese kutanen Komplikationen meist selbstbegrenzend und insgesamt leicht handhabbar [12]. Die Vitiligo ist eine häufige dermatologische Nebenwirkung der Checkpoint-Inhibition, v. a. bei Melanompatienten. Ihr Auftreten korreliert wahrscheinlich mit einem Ansprechen auf die Therapie [16].

Häufig erleiden die Patienten auch einen „Rash“ (unspezifischer Ausschlag) in Form makulopapulöser und lichenoider Exantheme, sowie Pruritus. Auch das Neuauftreten einer Psoriasis wurde unter dieser Therapie wiederholt beschrieben [10]. Im Gegensatz dazu ist die Entwicklung eines Lichen sclerosus et atrophicus unter einer Therapie mit PD-1-Inhibitoren bis jetzt nur einmal beschrieben [11].

Der Lichen sclerosus et atrophicus genitalis, bei der Frau auch als Kraurosis vulvae bezeichnet, ist eine chronische entzündliche Dermatose, die durch porzellanweiß-atrophe Plaques mit glänzender Oberfläche gekennzeichnet ist und häufig die Vulva bzw. den Penis und den Anus betreffen kann. Weitere Symptome sind Reizung, Juckreiz, Schmerzen, Dysurie, Harn- oder Stuhlinkontinenz.

Oft wird die Erkrankung bei Frauen mit einer Candida-bedingten Vulvovaginitis verwechselt. Es kommt daher oft zu einer Verzögerung in der Diagnosestellung, besonders durch nicht-dermatologische Fachrichtungen.

Es gibt derzeit keine kurative Behandlung für Lichen sclerosus. Verschiedene Therapien können aber die Symptome deutlich lindern [7].

Kasuistik

Anamnese

Wir berichten über den Fall einer 74-jährigen Patientin mit malignem Melanom im inoperablen Stadium III am rechten Unterschenkel. Zum Zeitpunkt der primären Diagnose am rechten Fuß (Diagnosestellung vor ca. 4 Jahren) fanden sich bereits lokal am Unterschenkel multiple Satellitenmetastasen. Die Patientin lehnte operative Eingriffe ab, sodass eine systemische Therapie mit Dacarbazin (DTIC) begonnen wurde. Etwa 2 Jahre



► **Abb. 1** Weißlich-atrophische, porzellanartige Plaques im Bereich der Labien, Oberschenkel und im Analbereich bei Diagnosestellung.

nach Therapiebeginn zeigten sich dann nach einer zwischenzeitlichen weitgehenden Remission drei neue Satellitenmetastasen am rechten Unterschenkel. Diese wurden exzidiert und die Therapie mit DTIC wurde fortgesetzt. Nach weiteren 3 Monaten entwickelte sich eine weitere neue In-transit-Metastase am rechten Unterschenkel, sodass nach biotischer Sicherung der Diagnose sowie radiologischem Verdacht auf eine Lungenmetastasierung bei negativem BRAF-Mutationsstatus eine Therapieumstellung auf Pembrolizumab erfolgte. Nach sechs Infusionen mit Pembrolizumab (ca. 18 Wochen nach Therapiebeginn) berichtete die Patientin über Brennen beim Wasserlassen sowie weißliche Hautveränderungen an den großen Labien und an den Oberschenkelinnenseiten inguinal beidseits. Die Patientin stellte sich daraufhin bei ihrem Frauenarzt vor, wo die Diagnose Candida-Vulvovaginitis gestellt wurde. Die verordnete lokale antimykotische Therapie führte aber nach 7 Tagen zu keinerlei Besserung.

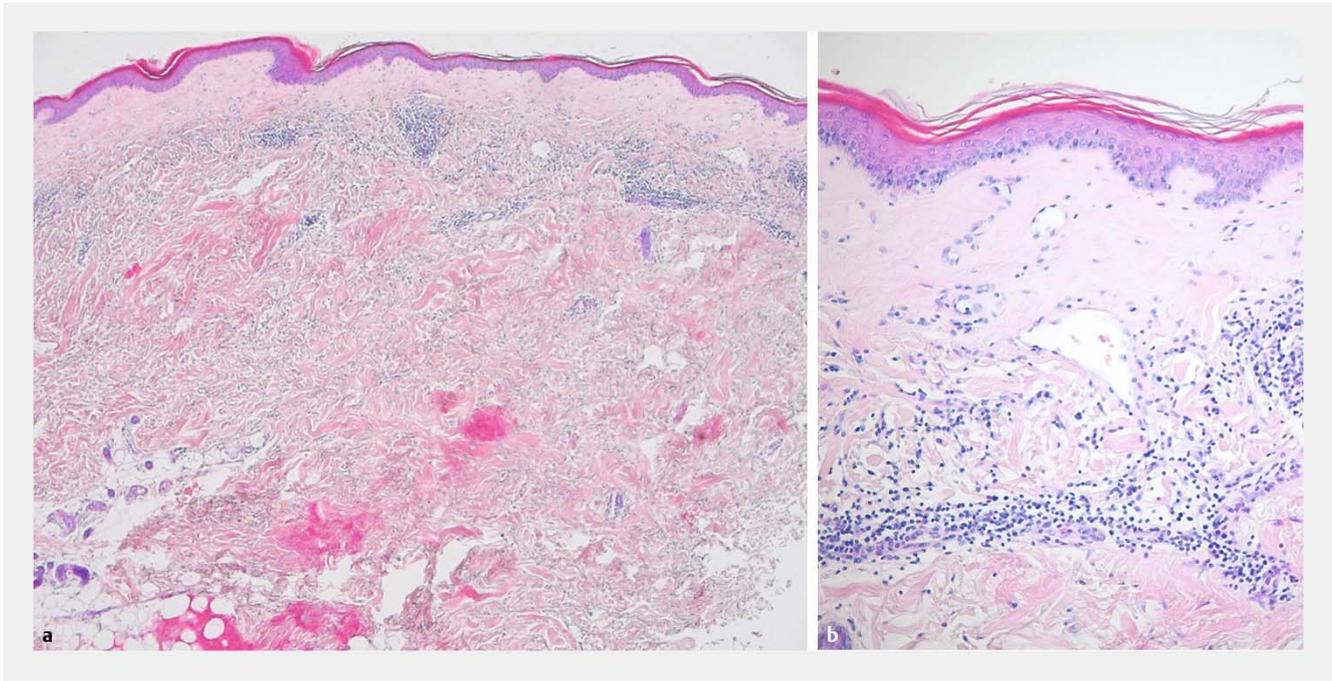
Unter dem klinischen Verdacht auf einen Lichen sclerosus et atrophicus entnahmen wir eine Probebiopsie von der linken Labia majora, auch um differenzialdiagnostisch eine Vitiligo vom akral-genitalen Typ auszuschließen. Histologisch konnte ein Lichen sclerosus et atrophicus bestätigt werden. Pathogene Pilze waren mykologisch nicht nachweisbar.

Dermatologischer Befund

Im Bereich der Labia majora und an den Oberschenkelinnenseiten inguinal beidseits und perianal zeigten sich scharf begrenzte, weißlich-atrophische, porzellanartige, deutlich konsistenzvermehrte Plaques mit leicht ansehbarer Tendenz zur Schrumpfung und Vernarbungen der großen Labien (► **Abb. 1**).

Histopathologischer Befund

Histologisch zeigten sich Epithelatrophie, Orthohyperkeratose (signifikante Verdickung des Stratum corneum mit erhöhter Proliferation bei normaler Ausdifferenzierung der Keratinozyten) und Hypergranulose mit einer mäßiggradigen chronischen, perivaskulären, teils periadnexiellen Entzündung (► **Abb. 2 a, b**). Die beschriebenen histologischen Veränderungen sprechen für das Vorliegen eines Lichen sclerosus et atro-



► **Abb. 2 a, b** Histologie (HE-Färbung, 50-fach (a), 200-fach (b)): leichte Atrophie der Epidermis, subepidermale Zone hyalinisierten Bindegewebes („öde Zone“) mit darunter noch angedeutet bandförmigem (lichenoidem) lymphozytären Infiltrat.

phicus. Die PAS-Färbung war unauffällig, insbesondere ohne Nachweis von Pilzen.

Therapie und Verlauf

Wir begannen im Rahmen eines individuellen Heilversuchs eine intensive topische Therapie mit Pimecrolimus-Creme 0,01% 2×tgl. Unter dieser Behandlung kam es zum Sistieren der weiteren Ausbreitung des LSA sowie zur schnellen deutlichen Linderung der Missempfindungen.

Die Therapie des Tumors mit Pembrolizumab wurde weiter fortgeführt. Nach 3 weiteren Wochen befand sich die Patientin im guten Allgemeinzustand, es war zu keinen weiteren neuen Metastasen gekommen, die klinischen Befunde am rechten Unterschenkel und radiologisch an der Lunge stellten sich stabil dar.

Diskussion

Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab sind bereits in verschiedenen Indikationen, u. a. zur Therapie des inoperablen malignen Melanoms und des Merkelzellkarzinoms zugelassen.

Dermatologische Nebenwirkungen dieser Therapien werden jedoch zunehmend beobachtet. Zu diesen zählen auch selten bullöse Autoimmunreaktionen (z. B. bullöses Pemphigoid), Psoriasis und lichenoid Eruptionen [10, 14].

In der Literatur wird über 5 Patienten berichtet, die während der Anti-PD-1-Antikörper-Therapie eine lichenoid Dermatits entwickelten, darunter ein Fall mit lichenoider Mukositis und ein Fall von Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) genitalis [11]. Die histopathologische und immunphänotypische Analyse die-

ser lichenoiden Läsionen zeigte gegenüber einer Kontrolle aus nicht-medikamentös induziertem Lichen planus und Lichen planus-artigen Hyperkeratosen signifikant stärkere lymphohistiozytäre Infiltrate sowie vermehrte Spongiose und epidermale Nekrosen [11].

Der bereits beschriebene Fall mit genitalem LSA war der einer 71-jährigen Patientin, die ebenfalls wegen eines metastasierten malignen Melanoms mit einem nicht näher benannten PD-1-Inhibitor behandelt wurde und bei der ebenfalls nach 3 Monaten ein pruriginöser LSA der Vulva, der Perianalregion und des Perineums neu auftrat. Daneben entwickelten sich schuppige und gerötete Papeln am Körper und eine Vitiligo.

Der LSA genitalis sprach auf eine topische Therapie mit Clotetasol an. Histologisch zeigten sich an der Labie über dem entzündlichen Infiltrat eine Schicht hyalinisierten dermalen Kollagens und eine Atrophie der Epidermis [11]. Bei 3 weiteren Fällen mit lichenoider Dermatitis unter PD-1-Blockade, die sich klinisch v. a. am Rumpf und an den Extremitäten als Pusteln, Papeln und Plaques manifestierten, betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten 42 Tage ab Beginn der Therapie. Die Hautläsionen dieser Patienten verbesserten sich jeweils nach der Verwendung von topischen oder systemischen Kortikosteroiden [14]. Histologisch fanden sich ein dichtes bandförmiges lymphozytäres Infiltrat, eine Hyperkeratose, eine Akanthose, eine Hypergranulose und eine Dyskeratose. In einigen Präparaten fanden sich zusätzlich Parakeratose, Spongiose, periadnexielle/perivasale Entzündung und Eosinophile wie bei medikamentös induzierten lichenoiden Eruptionen [14].

Obwohl der Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) schon seit mehr als 100 Jahren klinisch bekannt ist, ist die Ätiologie noch

nicht vollständig geklärt. Der LSA gilt aber als eine T-Zell-vermittelte entzündliche Hauterkrankung.

Obwohl eine Autoimmunität postuliert wurde, ist deren genaue Pathogenese noch nicht vollständig geklärt. In der Literatur wurde die Anwesenheit von autoreaktiven T-Zellen gegen Basalmembran-Zonen-Komponenten in LSA-Läsionen beschrieben. Es wurde eine signifikante Zunahme von CD8⁺-T-Zellen und regulatorischen T-Zellen beobachtet [1, 15]. Die von LSA betroffene Vulva-Haut weist ein breites Spektrum an proliferativen Aktivitäten auf [7]. Die p53- und proliferierenden Zellkernantigene sind verändert, was zu Veränderungen der Proliferationsfähigkeit der Epidermiszellen führt. Die pathophysiologischen Prozesse des LSA beinhalten Entzündung und veränderte Fibroblastenfunktion in der papillären Dermis, die zur Fibrose der oberen Dermis führen. Hypoxie, Ischämie und Gefäßschäden sind auf eine erhöhte GLUT1-Expression und eine verringerte Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (GF) in der betroffenen Haut zurückzuführen [6].

Eine starke Assoziation von LSA mit Autoimmunerkrankungen wurde schon in der Vergangenheit berichtet, die typischsten dieser Erkrankungen sind Alopecia areata, Vitiligo, Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ I [13].

Der PD-1-Rezeptor-Signalweg wirkt hemmend auf die Aktivität der T-Zellen. Dadurch führt dessen Blockade vermutlich zu einer fehlenden Abregulation und damit Überaktivität der T-Zell-Funktion [3]. Die Blockade von Immun-Checkpoint-Rezeptoren wie PD-1 und zytotoxischem T-Lymphozyten-Antigen (CTLA-1) durch Antikörper führt zu einer Verstärkung der Aktivität von TH1- und TH17-Zellen [2].

Dies weist darauf hin, dass der LSA bei unserer Patientin durch diese verstärkte T-Zell-Aktivität provoziert worden sein könnte.

Die initiale Diagnosestellung einer vulvovaginalen Candidose erfolgte wahrscheinlich unter der irrigen Annahme einer Immunsuppression durch vorherige Chemotherapie.

Für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des LSA und der Therapie mit Pembrolizumab spricht in unserem Falle, dass trotz der Zugehörigkeit der Patienten zur Risikogruppe postmenopausaler Frauen [8] bis zum Beginn der Immuntherapie keine Hautveränderungen oder Symptome des LSA bestanden haben und dieser sich rasch progredient binnen 3 Monaten, parallel zum Ansprechen der Melanomerkrankung, entwickelte.

Nach Einleitung einer Lokaltherapie mit Pimecrolimus-Creme 0,01% kam es zur deutlichen Besserung des Beschwerdebildes, die Ausbreitung des LSA sistierte. Die lokale Anwendung von potenten Kortikosteroiden wollten wir in diesem intertriginösen Bereich zunächst vermeiden. Die antitumoröse Therapie mit Pembrolizumab konnte fortgesetzt werden.

Ein breiteres Bewusstsein für die möglichen Nebenwirkungen bei einer Tumorimmuntherapie kann unnötige Verzögerungen bei deren Diagnostik einschließlich einer Biopsie und deren Behandlung vermeiden. Insbesondere die sorgfältige Unterscheidung zwischen grundsätzlich immunsuppressiven und eben immunstimulierenden Tumortherapien ist hier von klinischer Bedeutung.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Baldo M, Bailey A, Bhogal B et al. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 186–190
- [2] Dulos J, Carven GJ, van Boxtel SJ et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer. *J Immunother* 2012; 35: 169–178
- [3] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723
- [4] Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011; 350: 17–37
- [5] Jour G, Glitza IC, Ellis RM et al. Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 688–696
- [6] Li YZ, Wu Y, Zhang QH et al. Hypoxia-ischaemia is involved in the pathogenesis of vulvar lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e531–e536
- [7] Nair PA. Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus. *J Midlife Health* 2017; 8: 55–62
- [8] Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in women: a review. *Climacteric* 2017; 20: 339–347
- [9] Rounds A, Kolesar J. Nivolumab for second-line treatment of metastatic squamous non-small-cell lung cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72: 1851–1855
- [10] Sahuquillo-Torralba A, Ballester-Sanchez R, Pujol-Marco C et al. Pembrolizumab: a new drug that can induce exacerbations of psoriasis. [Article in English, Spanish]. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107: 264–266
- [11] Schaberg KB, Novoa RA, Wakelee HA et al. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy. *Cutan Pathol* 2016; 43: 339–346
- [12] Sibaud V, Meyer N, Lamant L et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 254–263
- [13] Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 128–133
- [14] Tetzlaff MT, Nagarajan P, Chon S et al. Lichenoid Dermatologic Toxicity From Immune Checkpoint Blockade Therapy: A Detailed Examination of the Clinicopathologic Features. *Am J Dermatopathol* 2017; 39: 121–129
- [15] Terlou A, Santegoets L, van der Meijden WI et al. An Autoimmune Phenotype in Vulvar Lichen Sclerosus and Lichen Planus: A Th1 Response and High Levels of MicroRNA-155. *J Investigative Dermatol* 2012; 132: 658–666
- [16] 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; 33: 773–781