



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido] Tratamiento con hidroxicloroquina de efectos secundarios musculoesqueléticos inducidos por anti-PD-1 en pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado

Anti-PD-1 Induced Musculoskeletal Side Effects Successfully Treated With Hydroxychloroquine in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

Sr. Director:

La inmunoterapia se ha convertido en una terapia importante para el manejo del cáncer de piel avanzado. La monoterapia con fármacos anti-PD-1 (muerte celular programada de proteína 1) constituye actualmente la terapia de primera línea para el carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado (cSCC) en pacientes no candidatos a cirugía curativa y/o radioterapia. Cemiplimab ha mostrado una tasa de respuesta objetiva del 47,5%, con una duración de la respuesta de más de 6 meses en el 57% de los pacientes respondedores¹. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) modifican el microentorno inmunológico del tumor, originando, no solo respuestas antitumorales, sino también efectos adversos inmunomediados (irAEs)^{2,3}. Se han comunicado irAEs reumáticos en cerca del 10% de los pacientes que reciben ICI, no existiendo actualmente guías establecidas para su manejo terapéutico, exceptuando las recomendaciones que incluyen la evitación de dosis >10 mg/día de prednisona o equivalente^{4,5}.

Presentamos tres casos de cSCC avanzado que recibieron terapia anti-PD-1 que presentaron artralgia y/o mialgia y fueron tratados con éxito con hidroxicloroquina.

Caso #1: Mujer de 83 años con cSCC en la mejilla derecha y metástasis ganglionar no extirpable refracta-

ria a radioterapia que recibió 2 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas. La paciente logró respuesta clínica y radiológica completa tras 6 ciclos, manteniéndose dicha respuesta tras 17 ciclos. Sin embargo, al recibir la dosis #3, presentó artromialgias grado 2. Las pruebas de laboratorio revelaron un nivel de proteína C reactiva (PCR) de 33,5 U/l (0–5 mg/l), tasa de sedimentación eritrocítica (ESR) de 21 mm/h (1–20 mm/h), y niveles de creatina cinasa (CK) de 41 U/l (29–168 U/l). Al iniciarse los síntomas, se le prescribieron 10 mg/día de prednisona y 200 mg/12 h de hidroxicloroquina oral, con desaparición completa de los síntomas transcurridos 3 semanas (tabla 1). Posteriormente se utilizó un tratamiento de mantenimiento de 5 mg/día de prednisona y 200 mg/12 h de hidroxicloroquina.

Caso #2: Un varón de 82 años con cSCC recidivado que afectaba al canto interno derecho, no candidato a cirugía ni radioterapia. Se trató con 2 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas. Presentó respuesta clínica y radiológica en el ciclo #5, manteniéndose tras 11 ciclos. Sin embargo, en el ciclo #3, desarrolló artromialgias de grado 2. Los resultados de las pruebas de laboratorio reflejaron un nivel de CFP de 60,5 mg/l (de 0 a 5 mg/l), una ESR de 32 mm/h (1–20 mm/h) y niveles de CK dentro del rango normal. Los síntomas se resolvieron con pauta inicial de 10 mg/día de prednisona y 200 mg/día de hidroxicloroquina oral (tabla 1), tras el cual se estableció el tratamiento en 5 mg/día de prednisona y 200 mg/día de hidroxicloroquina como terapia de mantenimiento.

Caso #3: Varón de 80 años con cSCC recidivado localmente avanzado en su muñeca derecha, refractario a radioterapia recibió tratamiento con cemiplimab cada 3 semanas, logrando la respuesta clínica completa sostenida tras discontinuación del tratamiento. Durante el ciclo, presentó artralgias de grado 2. Los resultados de la analítica revelaron niveles de PCR de 9,5 mg/l (0–5 mg/l), ESR de 46 mm/h (de 1 a 20 mm/h) y niveles de CK normales. Fue tratado con éxito con 200 mg de hidroxicloroquina dos veces al día (tabla 1).

En los tres casos, el factor reumatoide y los anticuerpos cíclicos del péptido citrulinado resultaron negativos.

Con estos tres casos nuestro objetivo es destacar la efectividad de hidroxicloroquina en el manejo de los efectos secundarios musculoesqueléticos o irAEs reumáticos. Para nuestro conocimiento, se trata del primer estudio que refleja la mejoría clínica completa de artromialgias inducidas por inmunoterapia utilizando hidroxicloroquina.

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.10.050>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.034>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: I. Villegas-Romero, J.F. Millán-Cayetano, D. Jiménez-Gallo et al., [Artículo traducido] Tratamiento con hidroxicloroquina de efectos secundarios musculoesqueléticos inducidos por anti-PD-1 en pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.034>

Tabla 1 Características demográficas, tipos de cáncer, inmunoterapia y episodios adversos reumáticos relacionados con el sistema inmunológico (irAEs)

	Edad	Tumor	Diferenciación	Infiltrado inmune	IHQ - PDL1	Tratamiento	Respuesta	iRAEs	Semanas hasta iRAEs	Nivel de CK	Tratamiento inicial para iRAEs	Tratamiento de mantenimiento para iRAEs	Mejoría
Caso #1	83	cSCC - ganglio metastásico	Moderadamente diferenciado	Moderado	30%	Pembro-lizumab 2 mg/kg/3 semanas	RC	Artralgia y mialgia	6	Normal	HCQ 200 mg/12 h Prednisona 10 mg/día 4 semanas	HCQ 200 mg/12 h Prednisona 5 mg/día	Significativa
Caso #2	82	cSCC no extirpable	Moderadamente diferenciado	Moderado	40%	Pembroli-zumab 2 mg/kg/3 semanas	RC	Artralgia y mialgia	6	Normal	HCQ 200 mg/día Prednisona 10 mg/día 3 semanas	HCQ 200 mg/día Prednisona 5 mg/día	Significativa
Caso #3	80	cSCC no extirpable	Bien diferenciado	Bajo	<1%	Cemiplimab 350 mg/3 semanas	RC	Artralgia	3	Normal	HCQ 200 mg/día	HCQ 200 mg/día	Significativa

M: mujer; V: varón; RC: respuesta completa; IHQ: inmunohistoquímica; CK: creatina cinasa; HCQ: hidroxicloroquina.

La hidroxicloroquina se utiliza en el manejo de diversas enfermedades reumatológicas, inmunológicas e infecciosas. Además de sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antiinfecciosos, antitrombóticos y metabólicos bien conocidos⁶ posee también propiedades antiproliferativas y antimutagénicas potentes⁷. Además, se considera un tratamiento seguro con pocos efectos adversos. La retinopatía, aunque preocupante, es rara cuando se administra a dosis < 5 mg/kg/día⁷, siendo potencialmente reversible.

Se calcula que la prevalencia actual de los irAE reumatológicos es del 10%, pero existen estudios limitados estimen su prevalencia, probablemente a causa de su naturaleza relativamente leve, careciendo a veces de sospecha clínica^{4,8}. Los irAE reumatológicos más comunes incluyen artralgias, mialgias, artritis y síndrome similar a la polimialgia reumática⁵. Algunos estudios indican que la prevalencia de las artralgias oscila del 1 al 43% frente al 1 al 7% de artritis⁵. Dichos efectos secundarios están comúnmente asociados a fármacos anti-PD-1 o ICI combinada⁹. La prevalencia estimada de artralgias con pembrolizumab se estima del 9 al 12%, pero muchos casos pasan inadvertidos. Las artralgias afectan normalmente a las articulaciones, de manera simétrica⁹, y tienden a producirse alrededor del 3° al 6° mes, tras el inicio de la inmunoterapia. Los marcadores serológicos como el factor reumatoide, los niveles de anticuerpos del péptido citrulinado o de CK no están generalmente elevados⁹.

El manejo de los irAE puede conseguirse a menudo sin suspender la inmunoterapia, pero requiere mantener la dosificación de prednisona < 10 mg/día (o equivalente) para evitar comprometer su eficacia⁴. Algunos irAE pueden persistir, a pesar de la suspensión del tratamiento. A pesar de que la Cancer Immunotherapy Society recomienda el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, la hidroxicloroquina no se menciona como ahorrador de corticosteroides⁶.

En conclusión, la hidroxicloroquina parece ser una opción segura y efectiva para abordar los síntomas musculoesqueléticos, sin comprometer la eficacia de la inmunoterapia utilizándose en monoterapia o como adyuvante. Son necesarios más estudios que validen su papel en el manejo de dichos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Agradecimientos

El autor principal tuvo pleno acceso a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad plena de su integridad y precisión del análisis de los mismos. Los infrascritos declararon la ausencia de conflicto de intereses, actividades financieras o cualquier otra relación o actividad que

los lectores pudieran percibir que podrían influir en el estudio, o que pudieran dar la impresión de haber influido en el contenido del trabajo presentado. El estudio no ha recibido financiación de ningún tipo.

Bibliografía

1. Bassas Freixas P, Aparicio Español G, García-Patos Briones V. Inmunoterapia en cáncer cutáneo no melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110:353-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.09.013>.
2. Smyth MJ, Ngiew SF, Teng MW. Targeting regulatory T cells in tumor immunotherapy. *Immunol Cell Biol.* 2014;92:473-4, <http://dx.doi.org/10.1038/icb.2014.33>.
3. Liu YH, Zang XY, Wang JC, Huang SS, Xu J, Zhang P. Diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) in cancer immunotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2019;120:109437, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109437>.
4. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Shulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:36-48.
5. Roberts J, Smylie M, Walker J, Basappa NS, Chu Q, Kolinsky M, et al. Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38:1513-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04451-2>.
6. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. *Clin Drug Investig.* 2018;38:653-71, <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-018-0656-y>.
7. Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:vii40-8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez297>.
8. Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, Anwar H, Dimitrakopoulou-Strauss A, Weber TF, et al. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67:175-82, <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-017-2069-9>.
9. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Curr Drug Saf.* 2018;13:150-64, <http://dx.doi.org/10.2174/1574886313666180508122332>.

I. Villegas-Romero, J.F. Millán-Cayetano*,
D. Jiménez-Gallo, T. Fernández-Morano,
I. Navarro-Navarro y M. Linares-Barrios

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jf.millancayetano@gmail.com
(J.F. Millán-Cayetano).