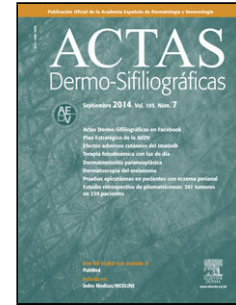


# Journal Pre-proof

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

I Villegas-Romero JF Millán-Cayetano D Jiménez-Gallo T  
Fernández-Morano I Navarro-Navarro M Linares-Barrios



PII: S0001-7310(24)00808-1

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

Reference: AD 4125

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 18 July 2023

Accepted Date: 9 October 2023

Please cite this article as: Villegas-Romero I, Millán-Cayetano J, Jiménez-Gallo D, Fernández-Morano T, Navarro-Navarro I, Linares-Barrios M, Anti-PD-1 Induced Musculoskeletal Side Effects Successfully Treated With Hydroxychloroquine in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.034>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD\_4001

Cartas científico-clínicas

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

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

**Authors**

Villegas-Romero I<sup>1</sup>, Millán-Cayetano JF<sup>1</sup>, Jiménez-Gallo D<sup>1</sup>, Fernández-Morano T<sup>1</sup>,  
Navarro-Navarro I<sup>1</sup> and Linares-Barrios M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain.

**Corresponding author:**

José Francisco Millán-Cayetano

E-mail address: jf.millancayetano@gmail.com

*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 elegibles para 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 respondedores<sup>1</sup>. 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)<sup>2,3</sup>. Se han reportado 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<sup>4,5</sup>.

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

- Caso #1: Mujer de 83 años con cSCC en la mejilla derecha y metástasis ganglionar no extirpable refractaria 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 artromialgia de 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 creatinina 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 alivio completo de los síntomas transcurridas 3 semanas (Tabla 1 Tabla 1). Seguidamente 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 recurrente que afectó a la cresta cantal interna derecha, inelegible para cirugía ni radioterapia, con terapia de 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 artromialgia 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 un régimen 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 recurrente localmente avanzado en su muñeca derecha, refractario a radioterapia con terapia durante dos años de 350 mg de cemiplimab cada 3 semanas, logrando la respuesta clínica completa sostenida tras discontinuación del tratamiento. Durante el ciclo, presentó artralgia 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 exitosamente tratado con 200 mg de hidroxicloroquina dos veces al día (Tabla 1).

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

A través de estos tres casos nuestro objetivo fue destacar la efectividad de hidroxicloroquina en el manejo de los efectos secundarios musculoesqueléticos o irAEs reumáticos. A nuestro saber, se trata del primer estudio nunca realizado que refleja la resolución completa utilizando hidroxicloroquina.

La hidroxicloroquina es utilizada en el manejo de diversas enfermedades reumatológicas, inmunológicas e infecciosas. Además de sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antiinfecciosos, antitrombóticos y metabólicos bien conocidos<sup>6</sup> exhibe también propiedades antiproliferativas y antimutagénicas potentes<sup>7</sup>. Además, se considera un tratamiento seguro con pocos efectos adversos. La retinopatía, aunque preocupante, es rara cuando se administra a dosis <5 mg/kg/día<sup>7</sup>, siendo potencialmente reversible.

Se calcula que la prevalencia actual de los irAE reumáticos es del 10%, pero existen estudios limitados que reportan la prevalencia de esta enfermedad, probablemente a causa de su naturaleza relativamente leve, careciendo a veces de sospecha clínica<sup>4,8</sup>. Los irAE reumáticos más comunes incluyen artralgia, mialgia, artritis y síndrome que asemeja polimialgia reumática<sup>5</sup>. Algunos estudios indican que la prevalencia de artralgia oscila del 1 al 43% frente al 1 al 7% de artritis<sup>5</sup>. Dichos efectos secundarios están comúnmente asociados a fármacos anti-PD-1 o ICI combinada<sup>9</sup>. La prevalencia estimada de artralgia con pembrolizumab se estima del 9 al 12%, pero muchos casos pasan inadvertidos. La artralgia afecta normalmente a las articulaciones, de manera simétrica<sup>9</sup>, y tiende a producirse alrededor del 3º al 6º mes, tras el inicio de la inmunoterapia. Los marcadores serológicos tales como el factor reumatoide, los niveles de anticuerpos cíclicos del péptido citrulinado o de CK no son generalmente elevados<sup>9</sup>.

El manejo de los irAE puede lograrse a menudo sin discontinuar la inmunoterapia, pero requiere mantener la dosificación de prednisona <10 mg/día (o equivalente) para evitar comprometer su eficacia<sup>4</sup>. Algunos irAE pueden persistir, a pesar de la discontinuación del tratamiento. A pesar de que la Sociedad de Inmunoterapia para el Cáncer recomienda el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, la hidroxicloroquina no se menciona actualmente con agente potencial economizador de corticosteroides<sup>6</sup>.

En conclusión, utilizándose bien como monoterapia o bien como terapia adyuvante, la hidroxicloroquina parece ser una opción segura y efectiva para abordar los síntomas

musculoesqueléticos, sin comprometer la eficacia de la inmunoterapia. 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.

## **Referencias**

<BIBL>

<BIB>

1

S Bassas Freixas F P.

S Aparicio Español F G.

S García-Patos Briones F V.

AT Inmunoterapia en cáncer cutáneo no melanoma

JT Actas Dermosifiliogr

V 110

D 2019

P 353-L 359

DOI 10.1016/j.ad.2018.09.013

</BIB>

<BIB>

2

S Smyth F M.J.

S Ngiow F S.F.

S Teng F M.W.

AT Targeting regulatory T cells in tumor immunotherapy

JT Immunol Cell Biol

V 92

D 2014

P 473-L 474

DOI 10.1038/icb.2014.33

</BIB>

<BIB>

3

S Liu F Y.H.

S Zang F X.Y.

S Wang F J.C.

S Huang F S.S.

S Xu F J.

S Zhang F P.

AT Diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) in cancer immunotherapy

JT Biomed Pharmacother

V 120

D 2019

P 109437

DOI 10.1016/j.biopha.2019.109437

</BIB>

<BIB>

4

S Kostine F M.

S Finckh F A.

S Bingham F C.O.

S Visser F K.

S Leipe F J.

S Shulze-Koops F H.<ET-AL>

AT EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors

JT Ann Rheum Dis

V 80

D 2021

P 36-L 48

</BIB>

<BIB>

5

S Roberts F J.

S Smylie F M.

S Walker F J.

S Basappa F N.S.

S Chu F Q.

S Kolinsky F M.<ET-AL>

AT Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis

JT Clin Rheumatol

V 38

D 2019

P 1513-L 1519

DOI 10.1007/s10067-019-04451-2

</BIB>

<BIB>

6

S Plantone F D.

S Koudriavtseva F T.

AT Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review

JT Clin Drug Investig

V 38

D 2018

P 653-L 671

DOI 10.1007/s40261-018-0656-y

</BIB>

<BIB>

7

S Abdel-Wahab F N.

S Suarez-Almazor F M.E.

AT Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy

JT Rheumatology (Oxford)

V 58

D 2019

P vii40-L vii48



DOI 10.1093/rheumatology/kez297

</BIB>

<BIB>

8

S Buder-Bakhaya F K.

S Benesova F K.

S Schulz F C.

S Anwar F H.

S Dimitrakopoulou-Strauss F A.

S Weber F T.F.<ET-AL>

AT Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies

JT Cancer Immunol Immunother

V 67

D 2018

P 175-L 182

DOI 10.1007/s00262-017-2069-9

</BIB>

<BIB>

9

S Benfaremo F D.

S Manfredi F L.

S Luchetti F M.M.

S Gabrielli F A.

AT Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature

JT Curr Drug Saf

V 13

D 2018

P 150-L 164

DOI 10.2174/1574886313666180508122332

&lt;/BIB&gt;

&lt;/BIBL&gt;

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

	Edad	Tumor	Diferenciación	Infiltrado inmunológico	IHQ – PD L1	Tratamiento	Respuesta	irAEs	Semanas hasta irAEs	Nivel de CK	Tratamiento inicial para irAEs	Tratamiento de mantenimiento para irAEs	Mejora
Caso #1	83	cSCC – ganglio metastásico	Moderadamente diferenciado	Moderado	30 %	Pembrolizumab 2 mg/kg/3 semanas	RC	Artralgia y mialgia	6	Normal	HCQ 200 mg/12 h Prednisona 10 mg/día a 4 semanas	HCQ 200 mg/12 h Prednisona 5 mg/día	Significativa
Caso #2	82	cSCC no extirpable	Moderadamente diferenciado	Moderado	40 %	Pembrolizumab 2 mg/kg/3 semanas	RC	Artralgia y mialgia	6	Normal	HCQ 200 mg/día Prednisona 10 mg/día a 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.