

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i6.9316>

Respuesta a pembrolizumab de múltiples carcinomas cutáneos en un niño con xeroderma pigmentoso

Multiple responding skin carcinomas in a child with xeroderma pigmentosum.

Víctor H García,^{1,2} Alejandra Toquica,^{1,2} Héctor Pérez C,^{1,2} Leonardo Pulido²

Resumen

ANTECEDENTES: El xeroderma pigmentoso es una genodermatosis rara con incidencia variable en todo el mundo, con cierta predisposición en países asiáticos. Esta enfermedad está caracterizada por fotosensibilidad y aparición de cáncer de piel en edades muy tempranas, por lo que el manejo de estos pacientes es un reto debido a la gran afección en la calidad de vida y al alto riesgo de progresión y mortalidad, por lo que en algunos casos se ha descrito y publicado la inmunoterapia como estrategia terapéutica.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 7 años con antecedente de xeroderma pigmentoso con cuadro clínico de 2 años de evolución de múltiples carcinomas de piel en estadios avanzados localizados en la piel cabelluda, la cara, las mejillas, la parte superior del tronco y las extremidades. El paciente fue evaluado en junta médica multidisciplinaria considerándose en estado avanzado en contexto paliativo, cuyas cirugías en la búsqueda de curación serían mutiladoras, por lo que se planteó manejo paliativo con pembrolizumab, con lo que ha mostrado una respuesta clínica favorable con control y desaparición de múltiples lesiones tumorales y mejoría en la calidad de vida.

CONCLUSIONES: En casos de xeroderma pigmentoso con múltiples lesiones malignas que generen altas secuelas en el manejo quirúrgico que resulten, incluso, mutilantes, la inmunoterapia actualmente puede considerarse una estrategia terapéutica con resultados prometedores con mejoría trascendental de la calidad de vida de los pacientes con xeroderma pigmentoso con cáncer avanzado o irresecable de piel.

PALABRAS CLAVE: Xeroderma pigmentoso; carcinomas de piel; pembrolizumab; inmunoterapia.

Abstract

BACKGROUND: Xeroderma pigmentosum is a rare genodermatosis with a variable incidence worldwide, with a certain predisposition in Asian countries. This condition is characterized by photosensitivity and the development of skin cancer at a very early age. The management of these patients is a challenge given the high impact on quality of life, and high risk of progression and mortality. In some cases immunotherapy has been described and published as a therapeutic strategy.

CLINICAL CASE: A 7-year-old male patient with a history of xeroderma pigmentosum with a clinical history of 2 years of evolution of multiple skin carcinomas in advanced stages located on the scalp, face, cheeks, the upper part of the trunk and the extremities. The patient was evaluated in a multidisciplinary medical board and was considered to be in an advanced state in a palliative context, whose surgeries in the search for a cure would be mutilating, for which palliative management with pembrolizumab was proposed, with which he has showed a favorable clinical response with control and disappearance of multiple tumor lesions and improvement in quality of life.

¹ Fellow en Dermatología Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

² Unidad Funcional de Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Recibido: abril 2022

Aceptado: agosto 2022

Correspondencia

Víctor H García
victorgarciamontoya1993@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: García VH, Toquica A, Pérez CH, Pulido L. Respuesta a pembrolizumab de múltiples carcinomas cutáneos en un niño con xeroderma pigmentoso. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (6): 843-849.

CONCLUSIONS: *In cases of xeroderma pigmentosum with multiple malignant lesions that generate high sequelae in surgical management that are even mutilating, immunotherapy can currently be considered a therapeutic strategy with promising results with transcendental improvement in the quality of life of patients with xeroderma pigmentosum with advanced or unresectable skin cancer.*

KEYWORDS: *Xeroderma pigmentosum; Skin carcinomas; Pembrolizumab; Immunotherapy.*

ANTECEDENTES

El xeroderma pigmentoso es una genodermatosis rara caracterizada por fotosensibilidad y mayor susceptibilidad a padecer cáncer de piel, por daño en los mecanismos de reparación del ADN por escisión de nucleótidos. Se describió por primera vez en el siglo XIX por Kaposi, sus características clínicas se resumen en la **Figura 1**.¹

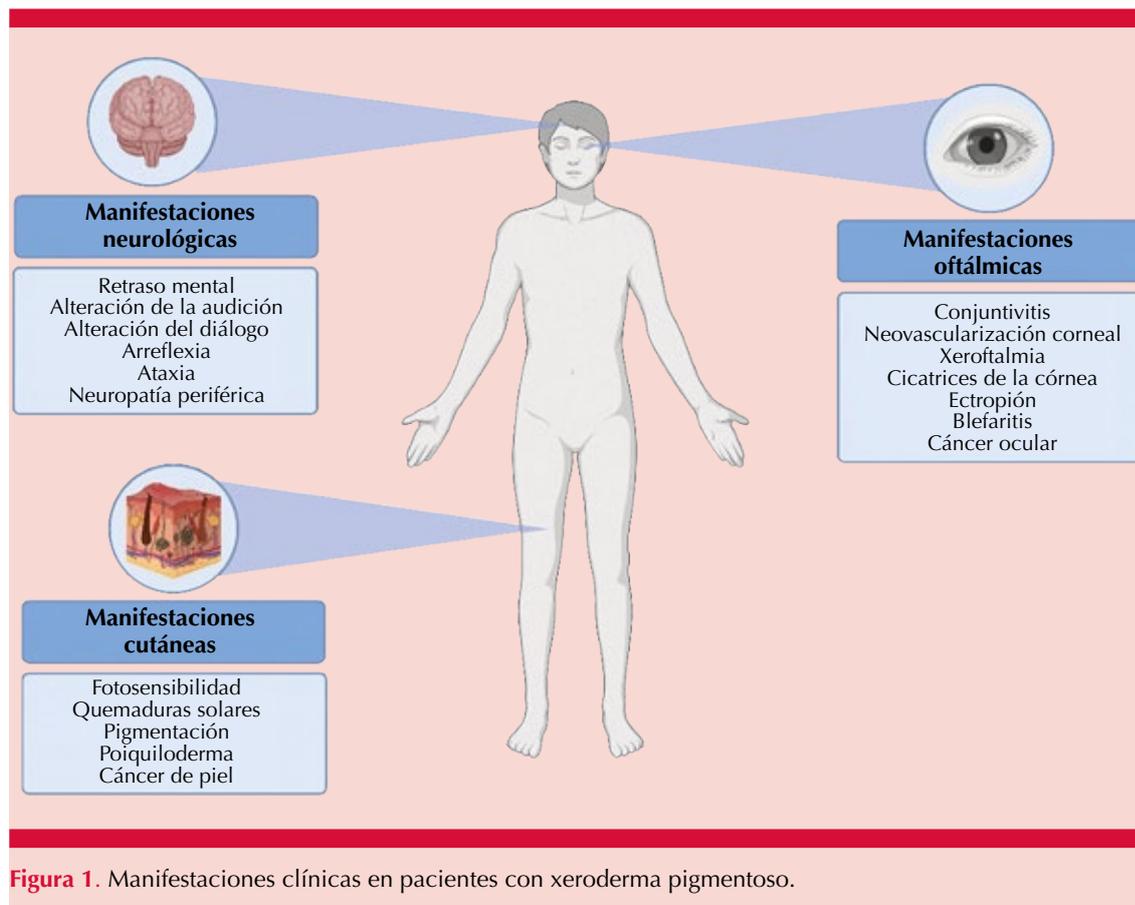
La prevalencia del xeroderma pigmentoso en todo el mundo se ha descrito con alta variabilidad, afectando a 1 por millón de habitantes en Estados Unidos, 2.3 casos por millón en Europa y hasta 45 por millón en Japón;¹ en este último, acorde con las mutaciones genéticas causantes del xeroderma pigmentoso, puede hacerse división de los casos hasta en 8 grupos nombrados de la A a la G y una variante V; en orden de frecuencia los más comunes son el tipo A con un 55%, XP-V con un 25%, XP-D con el 8%, XP-F en el 7% y XP-C con un 4%.²

El manejo de los pacientes con xeroderma pigmentoso es un reto debido a la aparición de múltiples cánceres de piel en edades tempranas, con alta afección en la calidad de vida y alto riesgo de progresión y mortalidad. Actualmente se han explorado alternativas con tratamientos

inmunomediados para el manejo oncológico de este grupo de pacientes, con resultados parciales promisorios.²⁻⁷ El objetivo de este trabajo es mostrar un caso con control exitoso de múltiples carcinomas de piel en un paciente con xeroderma pigmentoso con la administración de pembrolizumab.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 7 años en situación de desplazamiento proveniente de una ciudad costera, que llegó al Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, con cuadro clínico de dos años de aparición de múltiples lesiones en la piel cabelluda, la cara, las mejillas, el tronco superior y los miembros superiores e inferiores, las cuales mostraban sangrado intermitente y secreción purulenta (**Figura 2**), con estadificación según hallazgos histopatológicos descritos en el **Cuadro 1**, además de un carcinoma escamocelular moderadamente diferenciado corneal izquierdo. Las tomografías de cabeza y cuello evidenciaron el daño de tejidos blandos por múltiples carcinomas escamocelulares y basocelular, ninguna con afectación ósea, además de múltiples adenopatías con características reactivas. Como antecedentes de importancia se mencionó una prima con xeroderma pigmentoso y consanguinidad en sus padres.



Ante la severidad del cuadro se realizó una junta multidisciplinaria con los servicios de oncología clínica, hemato-oncológica pediátrica, cirugía plástica y dermatología, donde se consideró un paciente con enfermedad avanzada en contexto paliativo, cuyas cirugías en caso de búsqueda de curación serían mutilantes y, por tanto, se vería beneficiado de la resección quirúrgica de las lesiones de peor pronóstico, dermoabrasión de las demás lesiones, manejo de la sobreinfección y posteriormente el inicio de un retinoide sistémico en busca de control local y prevención de lesiones futuras.

Desde el servicio de dermatología se propuso el manejo, con intención paliativa de los tumores, con pembrolizumab con base en la reciente

aprobación del producto en carcinoma escamocelular localmente avanzado y metastásico por la FDA, además de los reportes de caso de su administración en pacientes con xeroderma pigmentoso; se presentó en el comité de ética hospitalario, recibiendo la aprobación de éste y posteriormente se discutió la posibilidad de manejo con los padres.

El pembrolizumab es un medicamento anti-PD1 que genera una activación inmunitaria de las células que muestran agotamiento en el microambiente tumoral, lo que permite reconocer antígenos tumorales y desencadenar respuestas inmunitarias; sin embargo, debido a su mecanismo de acción, los efectos adversos frecuentemente son autoinmunitarios. La dosis



Figura 2. Múltiples tumores exofíticos, hiperqueratósicos, desarrollados sobre un campo de cancerización severo; los tumores más prominentes se encuentran en la región de la piel cabelluda frontal derecha y nasal.

Cuadro 1. Descripción de los tumores encontrados en el paciente y su clasificación

Tumor	Localización
Parietal izquierdo	AJCC8 T3, Brigham T2A
Frontal línea media	AJCC8 T3, Brigham T2A
Parietal derecho	AJCC8 T2, Brigham T2A
Punta y ala nasales	AJCC8 T2, Brigham T2A
Párpado inferior derecho CBC	Mediano riesgo
Frontal derecho	AJCC8 T3, Brigham T2A
Vértex	AJCC8 T3, Brigham T2B

recomendada de pembrolizumab en niños es de 2 mg/kg hasta una dosis de 200 mg cada 3 semanas.

El paciente inició manejo con pembrolizumab a dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, actualmente el paciente ha recibido 5 dosis en 7 meses, por problemas en la administración del medicamento por parte de su seguro médico, obteniendo respuestas completas de las lesiones blanco, sin efectos adversos a la fecha, como se observa en la **Figura 3**.

DISCUSIÓN

Los pacientes con xeroderma pigmentoso padecen cáncer de piel no melanoma en promedio a los 9 años, con riesgo de 10,000 veces de aparición en comparación con la población general. En cuanto al melanoma, la mayoría de los casos tienden a manifestarse en adultos jóvenes, con riesgo de hasta 2000 veces más que la población general. Comparado con nuestro paciente se tiende a tener una persistencia en la edad y severidad de la aparición de tumores. El cáncer



Figura 3. Respuesta completa de las lesiones en la región nasal, frontal y de la piel cabelluda tras la quinta dosis de pembrolizumab.

en la superficie ocular se ha documentado hasta en un 10% de estos pacientes, en nuestro caso se ha denotado un extenso fotodaño ocular con la corroboración de un tumor ocular.²

La manifestación de tumores avanzados con comportamientos agresivos es frecuente en estos pacientes, lo que impide en algunos proporcionar un manejo terapéutico quirúrgico curativo ante la alta morbilidad y mortalidad que acarrea la realización de múltiples intervenciones quirúrgicas, motivo por el cual se ha planteado la inmunoterapia como una estrategia terapéutica. En nuestro caso el manejo quirúrgico de los múltiples tumores que padecía el paciente generaría un alto efecto e, incluso, morbilidad y mortalidad relacionadas con las cirugías. Por lo anterior se definió dar manejo con inmunoterapia con pembrolizumab a las dosis establecidas de 2 mg/kg con intervalos de tres semanas teniendo en cuenta los reportes y series de casos, con lo cual ha tenido una respuesta y evolución favorables;

el paciente se encuentra en seguimiento médico. En el **Cuadro 2** se resumen los casos encontrados en la bibliografía.^{8,9,10}

CONCLUSIONES

Describimos el caso de un paciente con xeroderma pigmentoso con múltiples carcinomas cutáneos sin posibilidad de manejo quirúrgico, en quien se inició tratamiento con pembrolizumab en esquema periódico con respuesta favorable, reducción del volumen tumoral y alivio completo de algunas de las neoplasias. Consideramos que el manejo con inmunoterapia en la actualidad puede plantearse como una estrategia terapéutica con resultados promisorios, con mejoría de la calidad de vida y manejo de pacientes con lesiones de estado avanzado o irreseables, aunque a futuro es probable que el paciente recaiga o padezca otros tumores como consecuencia de su genodermatosis.⁷

Cuadro 2. Resumen de los casos de xeroderma pigmentoso manejados con inmunoterapia

Caso	Pacientes	Edad, sexo	Número de cáncer de piel	Típos de cáncer de piel previos	Cáncer activo	Tipo de cáncer activo	Estado clínico	Tratamientos no inmunomejados	Tratamiento actual
Deinlein et al, 2017 ⁴	1	48, mujer	Múltiples	CEC	1	CEC	IV	Cirugía en tumores previos	Pembrolizumab más vaciamiento ganglionar
Hauschild et al, 2017 ⁶	1	51, hombre	Múltiples	CBC CEC Melanoma	3	CBC Melanoma CEC <i>in situ</i>	No IV <i>In situ</i>	Cirugía en tumores previos	Pembrolizumab
Chambon et al, 2017 ⁸	1	6, mujer	Múltiples	Botriomicomas CBC CEC <i>in situ</i>	1	Carcinoma sarcomatoide	Invasor	Cirugía y luego quimioterapia con 5-FU y cisplatino	Nivololumab
Salomon et al, 2017 ⁵	1	17, hombre	Múltiples	CEC ocular con enucleación Melanoma	3	Melanoma CEC CBC	Melanoma estadio IV, los otros sin claridad	Cirugía en tumores previos	Pembrolizumab
Ameri et al, 2019 ⁷	3	19	Múltiples	CEC	5	CEC	Estadio IV	Cirugía en tumores previos	Pembrolizumab
Momenet al, 2019 ⁹	1	32, hombre	Múltiples	NMSC	1	Angiosarcoma	Metastásico	Cirugía, ifosfamida y doxorubicina	Pembrolizumab
Steineck et al, 2019 ³	1	7, mujer	Múltiples	NMSC	1	CEC	Metastásico	Cirugía en tumores previos	Pembrolizumab
Rubatto et al, 2021 ¹⁰	1	19, mujer	Múltiples	NMSC	1	CEC	Localmente avanzado	Radioterapia	Cemiplimab

CEC: carcinoma epidermoide cutáneo; CBC: carcinoma basocelular; NMSC: carcinoma de piel no melanoma.

REFERENCIAS

- Black JO. Xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol* 2016; 10 (2): 139-44. doi: 10.1007/s12105-016-0707-8.
- Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, et al. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol* 2017; 44 (10): 1087-96. doi: 10.1111/1346-8138.13907.
- Steineck A, Krumm N, Sarthy JF, Pritchard CC, et al. Response to pembrolizumab in a patient with xeroderma pigmentosum and advanced squamous cell carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2019; 3: 1-6. doi: 10.1200/PO.19.00028.
- Deinlein T, Lax SF, Schwarz T, Giuffrida R, et al. Rapid response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to pembrolizumab in a patient with xeroderma pigmentosum: Case report and review of the literature. *Eur J Cancer* 2017; 83: 99-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.022>.
- Salomon G, Maza A, Boulinguez S, Paul C, et al. Efficacy of anti-programmed cell death-1 immunotherapy for skin carcinomas and melanoma metastases in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol* 2018; 178 (5): 1199-203. doi: 10.1111/bjd.16270.
- Hauschild A, Eichstaedt J, Möbus L, Kähler K, 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: 84-7. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.026.
- Ameri AH, Mooradian MJ, Emerick KS, Park JC, et al. Immunotherapeutic strategies for cutaneous squamous cell carcinoma prevention in xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol* 2019; 181 (5): 1095-7. doi: 10.1111/bjd.18144.
- Chambon F, Osdoit S, Bagny K, Moro A, et al. Dramatic response to nivolumab in xeroderma pigmentosum skin tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (2): 15-8. doi: 10.1002/pbc.26837.
- Momen S, Fassihi H, Davies HR, Nikolaou C, et al. Dramatic response of metastatic cutaneous angiosarcoma to an immune checkpoint inhibitor in a patient with xeroderma pigmentosum: Whole-genome sequencing AIDS treatment decision in end-stage disease. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2019; 5 (5): 1-11. doi: 10.1101/mcs.a004408.
- Rubatto M, Merli M, Avallone G, Agostini A, et al. Immunotherapy in xeroderma pigmentosum: A case of advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab and a literature review. *Oncotarget* 2021; 12 (11): 1116-21. doi: 10.18632/oncotarget.27966.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

