

TÍTULO: Tratamiento con Sonidegib de un carcinoma basoescamoso en un paciente con VIH.

NOMBRE Y FILIACIONES DE LOS AUTORES:

Fernández Romero Cristina^a, Vila Cobreros Lorena^a, Navarro Conde Pedro^b, Gimeno Carpio Enrique^a.

- a. Servicio de Dermatología del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)
C/ Sant Clement, 12
46015, Valencia, España
- b. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)
C/ Sant Clement, 12
46015, Valencia, España

AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

Cristina Fernández Romero
Servicio de Dermatología del Hospital Arnau de Vilanova
C/ Sant Clement, 12
46015, Valencia (España)
Email: nefercrisss@gmail.com

1 TÍTULO: Tratamiento con sonidegib de un carcinoma basoescamoso en un paciente con
2 VIH.

3 TITLE: Treatment with sonidegib of a basosquamous carcinoma in a HIV patient
4
5
6
7
8
9

10 Sr. Director.

11 El carcinoma basoescamoso (CBE) es una variante del carcinoma basocelular (CBC) poco
12 frecuente, compuesto por áreas de diferenciación basaloide y áreas epiteloides y con
13 una mayor agresividad local y capacidad para metastatizar. Cuando la exéresis quirúrgica
14 y la radioterapia no son opciones terapéuticas, los inhibidores de la vía de Hedgehog
15 (HHI) podrían ser una alternativa terapéutica.

16 Un varón de 40 años, con antecedente de infección por virus de la hepatitis C y VIH
17 estadio B2 en tratamiento con **darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir**, estuvo en
18 seguimiento por un CBC superficial de gran tamaño, localizado en la región pectoral
19 derecha, que requirió varias sesiones de terapia fotodinámica e imiquimod tópico. Se
20 rechazó radioterapia por la edad del paciente.

21 El paciente no acudió a las citas de seguimiento y 2 años después consultó nuevamente
22 por una lesión compuesta por una placa infiltrativa de 13x10cm con una úlcera central
23 de 4x4 cm (**figura 1.A**). Se realizó una extirpación quirúrgica de la úlcera central. La
24 histología reveló áreas con diferenciación de CBC, positivas a **Ber-Ep4** y áreas con
25 diferenciación escamosa con una inmunohistoquímica negativa, por lo que se
26 diagnosticó de CBE (figuras 2 y 3).

27 Posteriormente, concomitante a su tratamiento para el VIH, se inició **sonidegib 200mg/**
28 **48 horas**, según ficha técnica. El paciente presentó una buena tolerancia a los efectos
29 adversos (**grado 1 - elevación de las CKs, calambres musculares, pérdida de peso leve y**
30 **alopecia**), y **una buena respuesta clínica con una involución total del tumor a los 8 meses**,
31 lo que permitió espaciar la toma a 72 horas y, posteriormente, a 2 veces por semana
32 (**figura 1.B**). Con esta última, el paciente experimentó una recidiva local en uno de los
33 bordes del tumor, que condicionó de nuevo la modificación de la administración a cada
34 48 horas. La lesión permaneció estable hasta el último control, tras **18 meses de**
35 **tratamiento**.

36 El CBE es un tumor poco frecuente (4,8% de los tumores cutáneos)¹, formado
37 histológicamente por una proliferación neoplásica basaloide que presenta focos de
38 carcinoma escamoso. De predominio en varones, con una edad media de 70 años, su
39 localización más frecuente es la cabeza¹. Su naturaleza puede ser agresiva, siendo
40 frecuente las recidivas y tienen mayor capacidad para metastatizar.

41 No existen indicaciones terapéuticas específicas para este tipo de tumor. Al igual que en
42 los CBCs, la exéresis quirúrgica es la primera opción. Si se consideran difíciles de tratar²
43 y la radioterapia está contraindicada, los inhibidores de la vía de Hedgehog (HHI)
44 (sonidegib y vismodegib) pueden ser una alternativa.

45 Hay escasas publicaciones acerca del tratamiento del CBE con estos fármacos. Este
46 hecho puede deberse a que existen datos controvertidos acerca del mayor riesgo de
47 desarrollar un carcinoma de células escamosas con el uso de vismodegib³. Estudios
48 posteriores indican que el riesgo es similar a la población control^{4,5}. No se han publicados
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 datos que sugieran un incremento del riesgo de carcinoma de células escamosas con
2 sonidegib⁷.

3 Sahuquillo et al, describieron una mujer de 45 años con un CBE agresivo en la frente que
4 alcanzaba las membranas meníngreas en la que se logró la remisión completa del tumor
5 tras 6 meses de tratamiento con vismodegib⁶. Con lo que respecta a sonidegib, se han
6 descrito solo dos casos⁷: una paciente de 59 años y otra de 89 años, ambas con un CBE
7 de gran tamaño ulcerado y en los que obtuvieron una respuesta parcial a los 3 y 4 meses
8 con una reducción de hasta el 50% del tamaño tumoral.

9 En cuanto a nuestro paciente, además presentaba infección por VIH. Las personas
10 infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un mayor riesgo de
11 desarrollar un cáncer cutáneo, tanto melanoma como no melanoma. Concretamente, el
12 riesgo de desarrollar un CBC y un carcinoma escamoso aumenta 2 y 5 veces,
13 respectivamente, siendo mayor en los casos en los que la infección por VIH está mal
14 controlada (CD4 < 200 células/mL o carga viral > 10.000 copias/mL)⁸.

15 La principal vía de metabolización de sonidegib es hepática, a partir del citocromo
16 CYP3A4. Por su parte, darunavir y cobicistat son potentes inhibidores del citocromo
17 CYP3A4, por lo que su uso concomitante con sonidegib conlleva un aumento de los
18 niveles plasmáticos de este último. Hay escasos trabajos acerca del tratamiento de CBCs
19 con HHI y con antivirales, pero ninguno de CBE, como es nuestro caso. Hoffmann V et
20 al, presentaron un paciente de 51 años más de 100 CBCs irresecables que estaba en
21 tratamiento con antivirales para el HIV y que con sonidegib a 200mg cada 2 días,
22 siguiendo las indicaciones de ficha técnica, obtuvo una remisión completa a los 9 meses⁹.
23 De igual modo, el grupo de Fania L et al, presentaron otro caso de BCC de localización
24 difícil de tratar (nasal) con una respuesta parcial a sonidegib en días alternos¹⁰.

25 En conclusión, aportamos un caso de un paciente con infección de VIH y un CBE difícil
26 de tratar con una buena respuesta clínica a sonidegib. Los HHI pueden ser una
27 alternativa terapéutica, teniendo en cuenta el ajuste posológico debido a potenciales
28 interacciones con los fármacos antivirales.

1
2
3
4
5
6
Figura 1: A: Día 1 del tratamiento con sonidegib (200mg días alternos). La lesión estaba
7 compuesta por una úlcera central de 4x4 cm rodeada de una placa infiltrativa de
8 13x10cm en región pectoral derecha. **B:** Respuesta **clínica** del tumor al tratamiento con
9 sonidegib 200mg/ días alternos a los 8 meses.
10
11
12
13

14
15
16
17
18 Figura 2: Hematoxilina-eosina (H-E), 4x. Imagen histológica a pequeño aumento, que
19 corresponde a una sección de uno de los extremos de la úlcera, donde se pueden
20 apreciar áreas de tumor con diferenciación basaloide (flechas negras) y algunos nidos
21 con diferenciación epitelioide (flechas azules). Esta última tiene mayor presencia
22 conforme se avanza en secciones hacia el centro de la úlcera.
23
24
25

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
Figura 3: Histopatología de la úlcera central. Imagen A: Hematoxilina-eosina, 40x.
Diferenciación celular escamosa, de predominio en las secciones centrales de la úlcera.
Imagen B: H-E, 40x, diferenciación basaloide, con presencia de hilera de células basales
en periferia y hendidura, cercana a los bordes de resección. Imagen C: Ber-Ep4, 4x, se
observan áreas que muestran fuerte positividad para este marcador, coincidiendo con las
áreas de carcinoma basocelular y negatividad en las áreas de diferenciación escamosa.
Imagen D: **Ber-Ep4**, 4x, esta imagen corresponde a una sección de los extremos de la
úlcera, donde se puede apreciar las áreas de células basaloideas (**Ber-Ep4 positivas**) y las
de células escamosas (**Ber-Ep4 negativas**).
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Bibliografía

- 1
- 2 1. Gualdi G, Soglia S, Fusano M, Monari P, Giuliani F, Porreca A, Di Nicola M, Calzavara-
- 3 Pinton P, Amerio P. Characterization of Basosquamous Cell Carcinoma: A Distinct
- 4 Type of Keratinizing Tumour. *Acta Derm Venereol.* 2021 Jan 4;101(1):adv00353.
- 5
- 6
- 7
- 8 2. Peris K, Farnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma:
- 9 European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019
- 10 Sep;118:10-34.
- 11
- 12
- 13 3. Mohan SV, Chang J, Li S, Solomon Henry A, Wood DJ, Chang ALS. Increased risk of
- 14 cutaneous squamous cell carcinoma after vismodegib therapy for basal cell
- 15 carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2016;152(5):527-532.
- 16
- 17
- 18 4. Bhutani T, Abrouk M, Sima CS, Sadetsky N, Hou J, Caro I, Chren MM, Arron ST. Risk
- 19 of cutaneous squamous cell carcinoma after treatment of basal cell carcinoma with
- 20 vismodegib. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct;77(4):713-718
- 21
- 22
- 23 5. Sekulic A, Yoo S, Kudchadkar R, Guillen J, Rogers G, Chang ALS, Guenthner S, Raskin
- 24 B, Dawson K, Mun Y, Chu L, McKenna E, Lacouture M. Real-world assessment and
- 25 treatment of locally advanced basal cell carcinoma: Findings from the RegiSONIC
- 26 disease registry . *PLoS One.* 2022 Jan 14;17(1):e0262151.
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31 6. Sahuquillo-Torralba A, Llavador-Ros M, Caballero-Daroqui J, Botella-Estrada R.
- 32 Complete response of a locally advanced basosquamous carcinoma with vismodegib
- 33 treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019 Sep-Oct;85(5):549-552.
- 34
- 35
- 36 7. Toffoli L, Agozzino M, di Meo N, Zalaudek I, Conforti C. Locally advanced
- 37 basosquamous carcinoma: Our experience with sonidegib. *Dermatol Ther.* 2022
- 38 Jun;35(6):e15436
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44 8. Asgari MM, Ray GT, Quesenberry CP Jr, Katz KA, Silverberg MJ. Association of
- 45 Multiple Primary Skin Cancers With Human Immunodeficiency Virus Infection, CD4
- 46 Count, and Viral Load. *JAMA Dermatol.* 2017 Sep 1;153(9):892-896. doi:
- 47 10.1001/jamadermatol.2017.1716.
- 48
- 49
- 50
- 51 9. Hoffmann V, Husak R, Maiwirth F, Sasama B, Zahn A, Guski S, Peitsch WK. Sonidegib
- 52 in a patient with multiple basal cell carcinomas and HIV infection. *J Dtsch Dermatol*
- 53 Ges.
- 54 2021 Apr;19(4):592-594. doi: 10.1111/ddg.14355.
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60
- 61
- 62
- 63
- 64
- 65

10. Fania L, Dellambra E, Moretta G, Grilli E, Di Rocco CZ, Morelli FM, Zappalà AR, Abeni
D, Morese R. Efficacy of sonidegib for basal cell carcinoma in a patient affected by
multiple infectious diseases. Dermatol Ther. 2021 Jul;34(4):e14969

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65





