

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

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

TITLE: Treatment with sonidegib of a basosquamous carcinoma in a HIV patient

Sr. Director.

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

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

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

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

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

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

Hay escasas publicaciones acerca del tratamiento del CBE con estos fármacos. Este hecho puede deberse a que existen datos controvertidos acerca del mayor riesgo de desarrollar un carcinoma de células escamosas con el uso de vismodegib³. Estudios posteriores indican que el riesgo es similar a la población control^{4,5}. No se han publicados

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

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

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

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

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

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

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

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 basaloides (Ber-Ep4 positivas) y las de células escamosas (Ber-Ep4 negativas).

Bibliografia

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

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





