



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Combinación de terapias en el carcinoma basocelular localmente avanzado. De la teoría a la práctica clínica

Combined Therapies for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: From Theory to Clinical Practice

Sr. Director,

El carcinoma basocelular (CBC) representa el 80% de cáncer cutáneo no melanoma y su incidencia va en aumento¹. La mayoría de los CBC son de lento crecimiento y el tratamiento quirúrgico es curativo en la mayoría de los casos. Pero, ocasionalmente, el tumor progresa localmente, invadiendo estructuras vecinas, o sistémicamente, hasta convertirse en inabordable con intención curativa mediante la cirugía o la radioterapia. Para estos casos se ha acuñado el término CBC localmente avanzado (CBC-LA) y se calcula que representan el 0,8% de todos los CBC².

La vía de señalización Hedgehog (Hh), involucrada en el crecimiento y polarización celular e inactiva en los adultos, desempeña un papel importante en la patogénesis del CBC al activarse mediante mutaciones en las moléculas de la vía de señalización Hh³. El vismodegib y el sonidegib inhiben la vía de señalización Hh, uniéndose a la proteína SMO e inactivando el crecimiento tumoral. Actualmente, el vismodegib está indicado en el CBC-LA y metastásico, mientras que el sonidegib solo tiene indicación para CBC-LA²⁻⁵. A pesar de que ambos fármacos alcanzan una tasa de respuesta objetiva superior al 47 y al 60%, respectivamente, la combinación con otras terapias permite alcanzar unas tasas de respuesta mejores^{2,5}.

Describimos a continuación una paciente con un CBC-LA en el que la combinación entre el tratamiento sistémico (vismodegib) y diferentes terapias físicas permitieron conseguir una respuesta clínica completa y de larga duración.

Una mujer de 65 años, sin antecedentes personales de interés, consultó por una lesión frontal de 30 años de evolución. A la exploración física, en la región frontal izquierda, se constató una placa nodular tumoral, ulcerada de 12 × 8 cm con erosiones y áreas de pigmento (fig. 1A y B). Una biopsia confirmó el diagnóstico de CBC sólido



pigmentado. Las pruebas de imagen mostraron la afectación del párpado superior y la región tarsal interna, en contacto con el hueso frontal sin signos de invasión y sin metástasis a distancia. El estudio de extensión descartó la presencia de adenopatías, masas y megalias. El diagnóstico definitivo fue de CBC en estadio III (T3N0M0)⁶. En el comité multidisciplinar de tumores cutáneos se descartaron tanto la cirugía como la radioterapia como opciones curativas, por lo que se administró vismodegib 150 mg/día, por vía oral. A los 2 meses se observó una respuesta clínica lenta pero progresiva, con una disminución del tamaño y una desaparición progresiva del eritema, así como una epitelización de las erosiones. No obstante, persistía una zona de pigmento. La paciente desarrolló algunas toxicidades características del vismodegib: disgeusia (grado 2), calambres musculares (grado 1), alopecia (grado 2) y pérdida de peso (grado 1), que no requirieron de la suspensión del fármaco.

Tras 18 meses de tratamiento y alcanzándose una disminución de la masa tumoral superior al 95%, se apreció una estabilización de la respuesta y se suspendió el vismodegib (fig. 1C). Se biopsió la lesión residual, donde se apreciaban nidos residuales de CBC sólido pigmentado. A pesar de que en las guías se reconoce que la TFD no es efectiva en CBC pigmentados¹, de acuerdo con la elección de la paciente se aborda la zona pigmentada residual secuencialmente con 4 sesiones de terapia fotodinámica (aminolevulinato de metilo con 3 h de exposición y dosis 37 J/cm²), imiquimod tópico (5 días por semana durante 4 meses) y una escisión conservadora del último resto tumoral apreciable, confirmándose la persistencia de CBC sin afectar los márgenes quirúrgicos.

A los 6 meses de suspendido el tratamiento, se apreció una recidiva del CBC (confirmada histológicamente) en el canto externo del ojo izquierdo, que se trató con radioterapia en todo el campo, con fotones (80 kV) y electrones (6 MeV) alcanzando una dosis total de 4.000 cGy. Tras el tratamiento la paciente quedó en remisión clínica completa, que continúa 30 meses después de la finalización de la radioterapia. Todas las biopsias realizadas tras vismodegib fueron informadas como CBC sólido.

La ageusia y los calambres desaparecieron y la alopecia estaba en proceso de repoblación. Es reseñable también la recuperación parcial pero muy llamativa de la hipopigmentación observada tras el tratamiento con vismodegib (fig. 1D).

La literatura muestra la eficacia del vismodegib en el tratamiento del CBC-LA, tanto en monoterapia como en

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.11.012>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

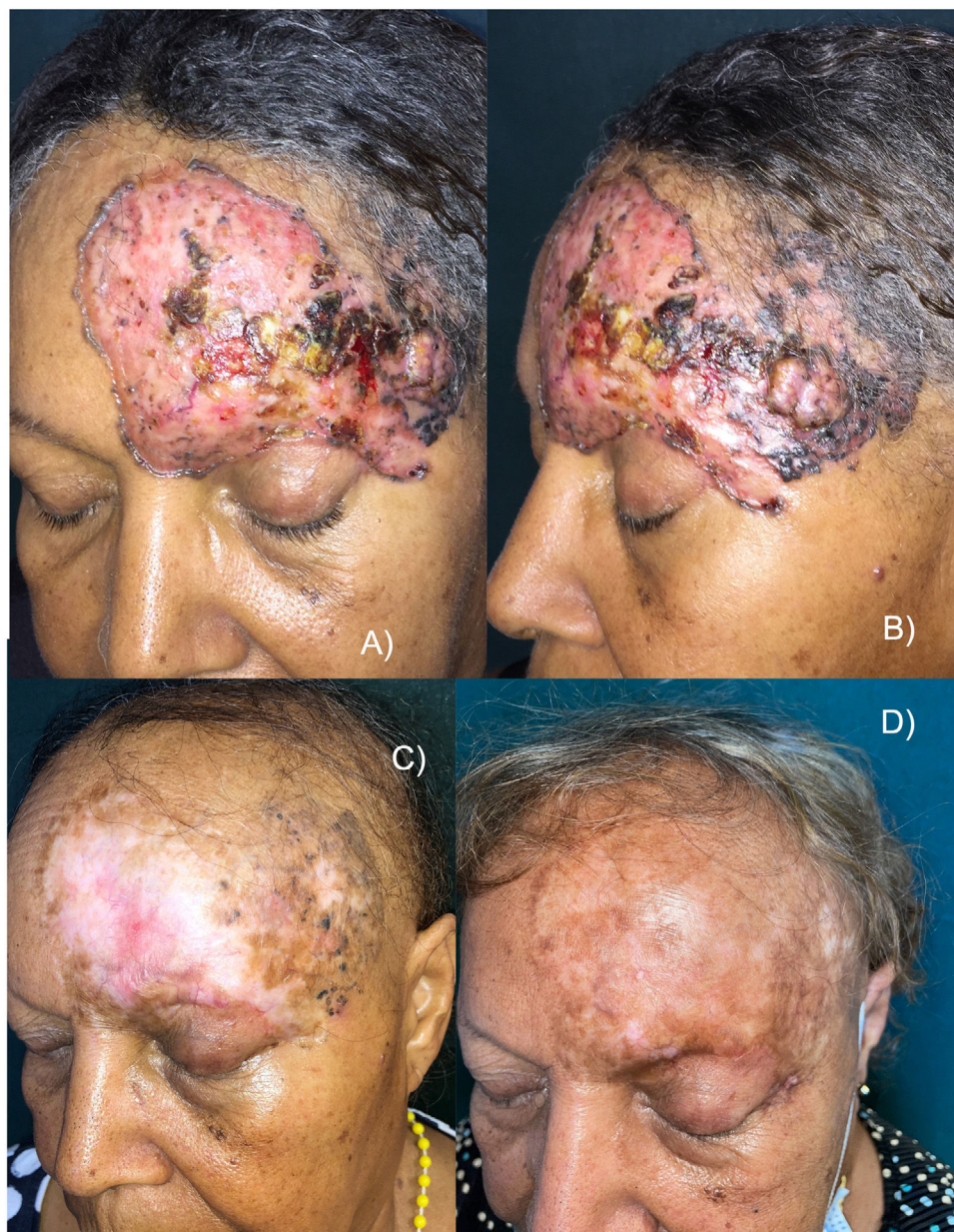


Figura 1 A y B) Aspecto del tumor antes de comenzar el tratamiento. Placa eritematosa, con áreas erosionadas, ulceradas, costrosas y con abundante pigmento. C) Tras 18 meses con vismodegib. Respuesta parcial del tumor. Observamos alopecia como toxicidad característica de este fármaco. D) A los 30 meses de seguimiento (12 meses tras la suspensión de vismodegib). Remisión clínica completa, repigmentación significativa y alopecia en repoblación.

neoadyuvancia, mostrando unas tasas altas de remisión con un buen resultado funcional y estético, y un buen perfil de seguridad⁷⁻⁹. En nuestro caso, con el vismodegib se consiguió una respuesta clínica lenta pero progresiva, suficiente como para que mediante el uso combinado de diferentes terapias físicas y quirúrgicas pudiera obtenerse una respuesta completa, con una toxicidad tolerable.

En la práctica diaria, la combinación del vismodegib con terapias tópicas, cirugía, radioterapia o terapias sistémicas⁸⁻¹⁰ constituye una opción terapéutica eficaz y segura. Sin embargo, se requieren más estudios para saber qué pacientes van a responder, durante cuánto tiempo van a responder, así como conocer la secuencia adecuada de la

combinación de terapias para conseguir el mejor resultado con la mínima toxicidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Peris K, Fagnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin N, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based

- interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.003>.
2. Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Seguín N, Saiag P, Dupuy A, Dalac-Rat S, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant vismodegib in locally advanced basal cell carcinoma. *EclinicalMedicine*. 2021;35:100844, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100844>.
 3. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:2171–9, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1113713>.
 4. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17:332, <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>.
 5. Migden M, Farberg AS, Dummer R, Squitieri N, Hanke W. A review of hedgehog inhibitors sonidegib and vismodegib for treatment of advanced basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2021;20:156–65, <http://dx.doi.org/10.36849/JDD.2021.5657>.
 6. Cañueto J, Román-Curto C. Novel additions to the AJCC's new staging systems for skin cancer. 2017;108:818–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.05.012>.
 7. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022>.
 8. Pollom EL, Bui TT, Chang ALS, Colevas AD, Hara WY. Concurrent vismodegib and radiotherapy for recurrent, advanced basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151:998–1001, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0326>.
 9. Weissman JP, Samlowski W, Meoz R. Hedgehog inhibitor induction with addition of concurrent superficial radiotherapy in patients with locally advanced basal cell carcinoma: A case series. *Oncologist*. 2021;26:e2247–53, <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13959>.
 10. Shalhout SZ, Emerick KS, Kaufman HL, Miller DM. Immunotherapy for non-melanoma skin cancer. *Curr Oncol Rep*. 2021;23:125, <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-021-01120-z>.
- I. Loizate Sarrionandia^a, R. Hernández González^b, J. Suárez Hernández^b y R. Fernández-de-Misa Cabrera^{a,*}
- ^a *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España*
^b *Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rfdezdemisa@me.com
(R. Fernández-de-Misa Cabrera).