

TRABAJOS ORIGINALES

# Experiencia del uso de vismodegib para el tratamiento del carcinoma basocelular

## Experience with the use of vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma

Ana Campastri<sup>1</sup>, María Paz Bordón<sup>1</sup>, Antonella María Cilio<sup>1</sup>, Romina Foenquinos<sup>1</sup>, César Chiappe<sup>2</sup> y Ana Clara Acosta<sup>3</sup>

### RESUMEN

El tratamiento de los carcinomas basocelulares localmente invasores, metastásicos o inoperables representa un desafío. Las opciones terapéuticas son limitadas y su elección depende de múltiples factores. En 2012, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el vismodegib, un inhibidor sistémico de la vía *hedgehog*, indicado especialmente para estos pacientes. Presentamos en la siguiente serie 9 casos tratados con

el vismodegib, con la intención de dar a conocer nuestra experiencia. Describimos, en cada paciente, las características clinicopatológicas del tumor, la duración del tratamiento, su evolución y los efectos adversos.

**Palabras clave:** carcinoma basocelular, cáncer cutáneo no melanoma, tumores queratinocíticos, vismodegib, inhibidores *sonic hedgehog*.

Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 119-124

### ABSTRACT

*Treatment of locally invasive, metastatic, or inoperable basal cell carcinomas represents a challenge. The therapeutic options are limited and their choice depends on multiple factors. In 2012, the FDA demonstrated vismodegib, a systemic inhibitor of the hedgehog pathway, especially indicated for these patients. We present in this following series 9 cases treated with vismodegib, with the in-*

*tention of sharing our experience. We describe, in each patient, the clinicopathological characteristics of the tumor, the duration of the treatment, its evolution and the adverse effects.*

**Key words:** basal cell carcinoma, non-melanoma skin cancer, keratinocyte tumors, vismodegib, sonic hedgehog inhibitors.

Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 119-124

<sup>1</sup> Médica Dermatóloga

<sup>2</sup> Médico Dermatopatólogo de Planta

<sup>3</sup> Médica Dermatóloga de Planta, encargada del Sector de Oncología

Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Ana Campastri

E-mail: a.campastri@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 27/6/22

Fecha de trabajo aceptado: 21/9/22

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor maligno más frecuente del ser humano. Se lo incluye en los carcinomas queratinocíticos, junto con el carcinoma espinocelular<sup>1</sup>. Si bien su incidencia aumentó en los últimos años en todo el mundo, no contamos con estadísticas nacionales para conocer fehacientemente los datos en nuestro país<sup>2</sup>.

Se caracteriza por un crecimiento lento y un muy bajo riesgo de metástasis. Sin embargo, si no se lo trata

de forma correcta y temprana, puede causar una importante morbilidad<sup>3</sup>.

La elección del tratamiento depende de factores relacionados con el tumor y con el paciente<sup>1</sup>. Para los pacientes con CBC metastásicos o localmente avanzados que hayan recidivado poscirugía, o que no sean candidatos a esta o a la radioterapia, en 2012 la FDA aprobó el tratamiento sistémico con inhibidores de la vía *hedgehog* (HH) como el vismodegib<sup>4</sup>.

En este trabajo comunicamos los casos de 9 pacientes con diagnóstico de CBC esporádico o en el contexto de síndrome del carcinoma basocelular nevoide (SCBCN), a quienes se les indicó tratamiento con vismodegib y que se encuentran en seguimiento por el Sector Oncología del Servicio de Dermatología del Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía. Se evaluaron las características clinicopatológicas del tumor, la duración del tratamiento, su evolución y los efectos adversos presentes.

### SERIE DE CASOS

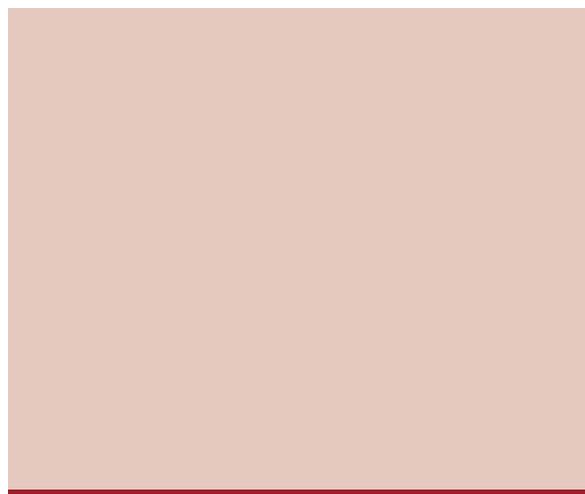
Se presentan 9 pacientes mayores de 18 años tratados con vismodegib. De ellos, 8 con CBC localmente avanzados (CBCla) y 1 con SCBCN con múltiples CBC. Ninguno tenía metástasis.

Los pacientes recibieron vismodegib oral 150 mg diarios o en días alternos hasta la resolución del tumor, la aparición de toxicidad o la falta de acceso. Durante el seguimiento se evaluaron: evolución de la lesión, tolerancia al medicamento y efectos adversos.

Las variables analizadas en cada paciente fueron:

edad, sexo, localización, tamaño tumoral, variedad clínica e histológica, si eran primarios o recidivados, duración del tratamiento, su respuesta (completa, parcial, ausencia de respuesta), cuántos continuaban en tratamiento, cuántos suspendieron y el motivo, y por último, los efectos adversos. Consideramos respuesta completa la ausencia de tumor clínico, respuesta parcial la reducción del 50% del tamaño y ausencia de respuesta cuando el tumor permanecía con el mismo tamaño. Resumimos las características de estos pacientes en la Tabla.

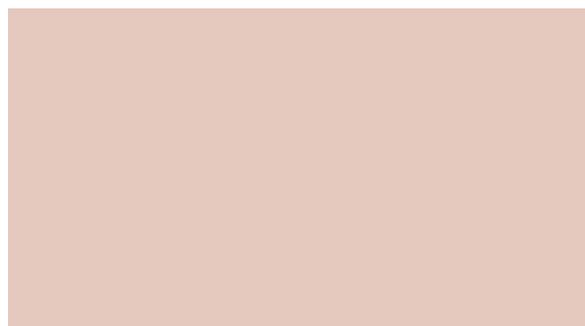
La localización más frecuente de los CBC esporádicos fue la región periocular (5). El paciente con SCBCN presentó múltiples CBC en distintas localizaciones: región preesternal, cuero cabelludo, región escapular, región retroauricular, miembros inferiores, mejillas y región perioral. Los tumores presentaron un tamaño variable entre 1 y 20 cm, con una media de 5,6 cm. De los pacientes que recibieron tratamiento, 6 eran varones y 3 mujeres, con una media de edad al inicio del tratamiento de 74,5 años. En 6 de los pacientes los tumores eran primarios y en los otros 3, recidivados.



**FOTO 1:** Caso 1: CBC recidivado de cirugías previas, ulcerado y cubierto por costras hemáticas y melicéricas.



**FOTO 2:** Caso 1: a los 11 meses de tratamiento con vismodegib 150 mg diarios. Se observa una resolución parcial.



**FOTO 3** Caso 2: CBC ulcerado en una zona de alto riesgo.



**FOTO 4:** Caso 2: a los 4 meses de tratamiento con vismodegib 150 mg diarios. Se observa la resolución completa.



**FOTO 5:** Caso 3: CBC ulcerovegetante preesternal.



**FOTO 6:** Caso 3: resolución completa a los 19 meses de tratamiento con vismodegib 150 mg diarios.

Caso	Edad	Sexo	Localización	Tamaño	Variación clínica	Histología	Primario o recidivado	Duración y dosis	Respuesta	Suspendió o continúa
1 (Fotos 1 y 2)	67	M	Región fronto-parieto-occipital	20 cm	Ulcerado	Lobulado y cordonado Patrón de crecimiento difuso	Recidivado	11 meses dosis diaria	Parcial	Continúa
2 (Fotos 3 y 4)	86	F	Ángulo interno ojo izquierdo	1,5 x 1,1 cm	CBC ulcerado	Macro y microlobulado, ulcerado Patrón de crecimiento difuso Proliferación basoepiteliomatosa dérmica	Primario	4 meses dosis diaria	Completa	Suspendió por respuesta completa
3 (Fotos 5 y 6)	65	M	Preesternal	15 cm	Ulcerovegetante	Macro y microlobulado Patrón de crecimiento difuso	Primario	12 meses dosis diaria	Completa	Suspendió por respuesta completa
4	71	M	Ángulo interno del ojo izquierdo	1,5 x 1,5 cm	Ulcerovegetante	Cordonado, ulcerado, metatípico Patrón de crecimiento infiltrativo	Recidivado	5 meses dosis diaria por 4 meses, luego días alternos	Parcial	Suspendió por falta de acceso
5	97	F	Ángulo interno del ojo derecho	2,5 x 2,5 cm	Nodular ulcerado	Cordonado, ulcerado Patrón de crecimiento difuso	Primario	7 meses Primer mes dosis diaria, luego días alternos	Parcial	Continúa
6	68	M	Párpado inferior derecho	2 cm	Superficial y pigmentado	Macro y microlobulado, ulcerado, con sectores adenoides Patrón de crecimiento difuso	Primario	3 meses dosis diaria	Estable	Suspendió por falta de acceso
7	88	M	Ladera nasal, ojo y región malar izquierda	Ojo enucleado, 5 x 5 cm en el lecho quirúrgico	Ulcerado	Microlobulado cordonado y metatípico, con compromiso de cartilago y músculo estriado	Recidivado	10 meses dosis diaria	Parcial	Suspendió por intolerancia En plan de reiniciar en días alternos
8	86	F	Punta y dorso nasal	2,5 x 2,2 cm y 0,5 x 0,3 cm respectivamente	Nodular ulcerado	Punta: macro, microlobulado con patrón de crecimiento difuso Dorso: superficial y lobulado focalmente ulcerado con sectores adenoides y cordonados	Primario	2 meses dosis diaria, 4 meses días alternos	Parcial	Continúa
9	43	M	Generalizado (SCBCN)	Menores de 1 cm	Superficiales	Superficiales	Primario	5 meses 3 meses dosis diaria, luego en días alternos	Completa	Continúa

**TABLA:** Análisis de los casos tratados con vismodegib.

## COMENTARIOS

La etiopatogenia del CBC es una interacción compleja entre el medioambiente y los factores genéticos y fenotípicos. La vía *sonic hedgehog* (SHH) está involucrada en la aparición de los CBC y de otros múltiples tumores. Su activación puede ocurrir de dos maneras: 1) señalización canónica: a través de interacción dependiente del ligando o a través de señalización inducida por el receptor; 2) señalización no canónica, cuando hay un mecanismo de activación posterior al *Smoothed* (SMO), a través de mecanismos glioma del factor de transcripción homólogo 1 (Gli) independientes. En el caso del CBC, la principal vía de activación es la canónica, pero es probable que la vía no canónica participe también en su desarrollo<sup>5-7</sup>. La cascada de señalización canónica comienza con la unión de los ligandos al receptor *Patched 1* (PTCH1). En ausencia de ligando, *PTCH1* inhibe a SMO, una proteína transmembrana que activa potentemente la señalización HH y que en última instancia conduce a la activación de Gli1. Este último activa genes diana como *Cyclin-D1*, *Myc*, *Bcl-2* y genes del factor de angiogénesis (Figura 1)<sup>6,7</sup>.

En el CBC, las mutaciones más frecuentes son las inactivaciones del *PTCH1* o las activaciones de SMO, que causan una activación persistente de la vía SHH y derivan en la formación del tumor. Se ha identificado, en un grupo pequeño de pacientes, una mutación que lleva a la pérdida de función en el *SUFU*, un regulador negativo de esta vía. Por otro lado, en la mitad de los CBC se encontraron defectos en el gen supresor de tumores *p53*<sup>8</sup>.

El síndrome de Gorlin o SCBCN es una genodermatosis autosómica dominante causada por una mutación en el gen *PTCH1*. La inactivación homocigótica de este gen conduce a la formación de múltiples CBC y otras neoplasias. Recientemente, se han encontrado mutaciones en los genes supresores *SUFU* y *PTCH2* en pacientes con síndrome de Gorlin<sup>9,10</sup>.

No hay criterios establecidos para determinar cuándo un CBC es localmente avanzado. En líneas generales, los criterios que se tienen en cuenta son: tamaño tumoral, invasión local, localización, probabilidad de extirpación completa, morbilidad que pueda llegar a ocasionar la radioterapia o la cirugía, CBC recurrentes. Sin embargo, son criterios subjetivos. El tratamiento de los CBCla requiere un enfoque multidisciplinario que contemple las distintas modalidades, entre ellas cirugía, radioterapia, quimioterapia, inhibidores HH e inmunoterapia<sup>6,11</sup>.

Si bien en la mayoría de los CBC la cirugía es el tratamiento de elección, en los CBCla la extirpación con márgenes puede causar una importante desfiguración o pérdida de la funcionalidad, lo cual conlleva

una gran morbilidad. En los tumores inoperables, se plantea el tratamiento con radioterapia o quimioterapia, pero con resultados variables<sup>11-15</sup>.

En 2012, la FDA aprobó el primer inhibidor HH, el vismodegib, indicado para CBC metastásicos o CBCla que recidivaron después de una cirugía, o que no sean candidatos a esta última ni a la radioterapia. Actúa inhibiendo competitivamente el SMO y, de esta forma, inactiva la transcripción de los factores Gli<sup>4</sup>.

En el estudio multicéntrico de fase II ERIVANCE, se analizaron 71 pacientes con CBC tratados con vismodegib y se observó en un 60,3% de ellos una respuesta objetiva; de estos, 18 pacientes tuvieron una reducción del 30% y 20 presentaron una respuesta completa<sup>16,17</sup>. En 2015 fue aprobado por la FDA el segundo inhibidor HH, el sonidegib, aprobado recientemente en Argentina. Presenta una menor tasa de respuesta en comparación con el vismodegib, ocasiona los mismos efectos adversos pero, a diferencia de este, no está indicado en los CBC metastásicos<sup>16,18</sup>.

En cuanto a la posología del vismodegib, la bibliografía sugiere una cápsula de 150 mg por día hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad. La última guía NCCN de 2022 sobre CBC menciona que, debido a la alta frecuencia de efectos adversos, es posible hacer descansos o acudir a otras alternativas a la toma diaria a fin de disminuir los efectos secundarios y mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Actualmente, se están llevando a cabo estudios para establecer diversos regímenes de dosis del vismodegib en el contexto de la neoadyuvancia, pacientes con múltiples CBC, CBC radioinducidos en el cuero cabelludo, y como mantenimiento después de una remisión completa<sup>4,16</sup>.

En la serie que analizamos, el tratamiento inicial fue de 150 mg diarios, adecuado en cada caso según la respuesta obtenida, las necesidades del paciente y la accesibilidad al fármaco, entre otros factores. La medicación se administró durante una media de 7,77 meses; 4 de los pacientes continúan aún en tratamiento, 2 lo suspendieron por haber presentado una respuesta completa, 2 lo interrumpieron por falta de acceso y uno lo suspendió por los efectos adversos. En 3 de los pacientes se obtuvo una respuesta completa, en 5 una respuesta parcial y en uno el tamaño se mantuvo igual.

Los efectos adversos suelen ser un factor limitante. Los más frecuentes son espasmos musculares, agusia/disgeusia, pérdida de peso, astenia y alopecia. En 2020, se realizó en Argentina una cohorte prospectiva que incluyó a 63 pacientes para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad del vismodegib, y se encontró una menor incidencia de efectos adversos respecto de

lo publicado en la bibliografía. Sin embargo, es posible que ello se deba a la menor duración del tratamiento. Esto coincide con nuestra serie de casos (Gráfico)<sup>4,18,19</sup>.

El vismodegib está contraindicado en el embarazo o en las mujeres en edad fértil que puedan quedar embarazadas. Es indispensable el doble método anti-conceptivo, incluso hasta 7 meses después de finalizar el tratamiento. Ninguna de nuestras pacientes estaba en edad fértil. Es importante, además, que durante el tratamiento y por 3 meses después, los hombres no pueden donar espermia. Tanto los hombres como las mujeres no pueden donar sangre ni derivados hasta 24 meses después de la última dosis de vismodegib<sup>4</sup>. En cuanto a sus limitaciones, creemos que además de los efectos adversos mencionados, el costo y la escasez de protocolos para el tratamiento de SCBCN suelen ser otros obstáculos a la hora de indicarlo.

El itraconazol es otro inhibidor HH. Actúa inhibiendo el SMO, pero en un sector distinto del vismodegib.

Es menos efectivo, pero puede ser útil como segunda línea de tratamiento, aunque no para los pacientes que recibieron previamente vismodegib. Es menos costoso, más asequible y presenta menor tasa de efectos secundarios. Sin embargo, aún falta establecer la dosis y el tiempo necesarios para el tratamiento del CBC<sup>11,20</sup>.

Como puede verse, el CBCIa implica un desafío. Requiere un enfoque interdisciplinario para establecer el mejor tratamiento individualizado para cada paciente. El vismodegib es una alternativa segura para ofrecer a quienes no son candidatos a la cirugía. Es importante tener en cuenta sus efectos adversos, así como la dificultad en el acceso que se plantea muchas veces, en especial en el ámbito público. Sería interesante establecer regímenes de dosis que reduzcan los efectos adversos y, a su vez, logren la curación del tumor. Por eso creemos útil mostrar nuestra experiencia con el uso del vismodegib para el tratamiento de los CBC localmente avanzados.

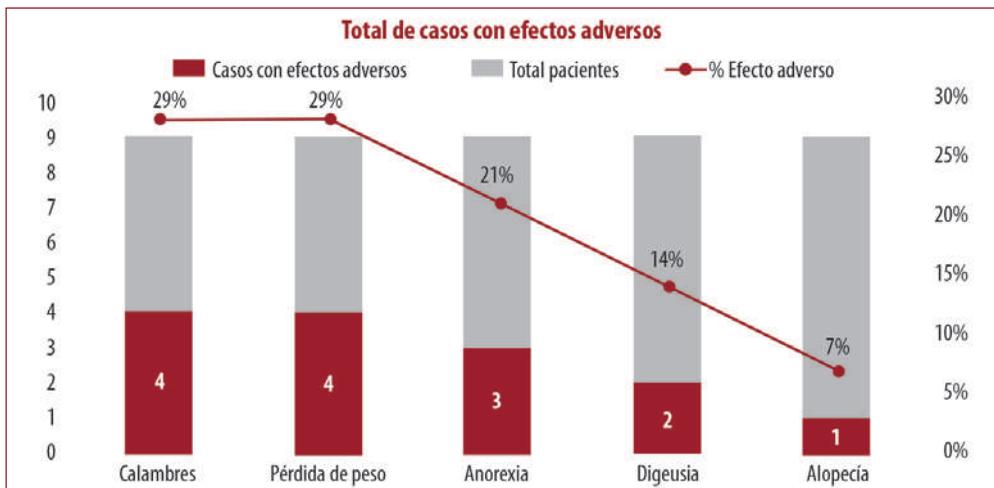


Gráfico: Efectos adversos en los pacientes de la serie.

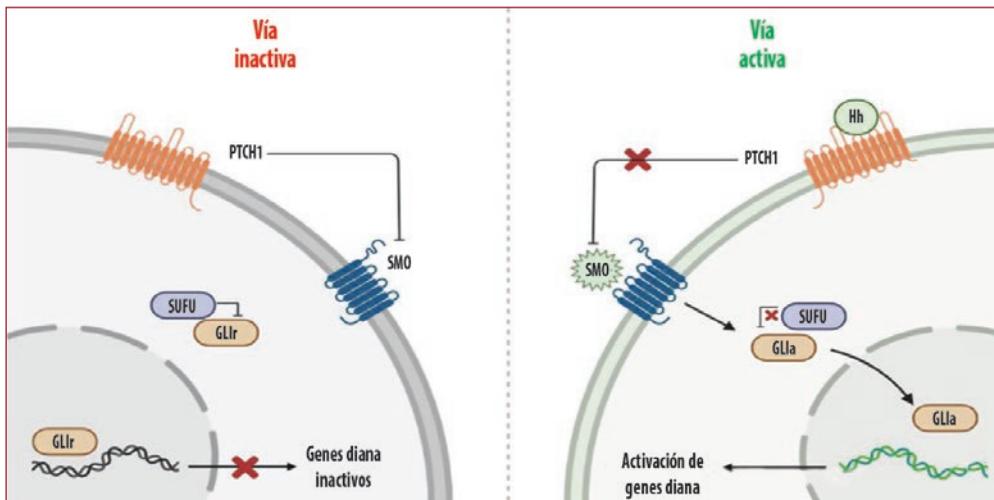


Figura: Vía de señalización HH. Adaptada de BioRender.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marini M, Cabo H, Jaimovich L, Cabrera H, et al. Consenso sobre carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular. *SAD* [en línea]. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/10/basoespino.pdf>.
2. González VM, Busso SP, Leitner R, Casas G, et al. Estudio epidemiológico del carcinoma basocelular en un hospital de la comunidad. *Dermatol Argent*. 2009;15:37-43.
3. Marini MA, Marini MG, Minaudo C, López-Andina P, et al. *Carcinoma basocelular*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ediciones Científica Sur; 2019.
4. Zito PM, Nassereddin A, Scharf R. Vismodegib. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513360/>.
5. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, et al. Basal cell carcinoma: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5572.
6. Gutzmer R, Solomon JA. Hedgehog pathway inhibition for the treatment of basal cell carcinoma. *Target Oncol*. 2019;14:253-267.
7. Carballo GB, Honorato JR, de Lopes GPF, Spohr TCLSE. A highlight on Sonic hedgehog pathway. *Cell Commun Signal*. 2018;16:11.
8. Pellegrini C, Maturó MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, et al. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017;18:2485.
9. Spiker AM, Troxell T, Ramsey ML. Gorlin syndrome. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430921/>.
10. Palacios-Álvarez I, González-Sarmiento R, Fernández-López E. Gorlin syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:207-217.
11. Gupta N, Ruiz ES. Current Perspectives in the treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *Drug Des Devel Ther*. 2022 14;16:183-190.
12. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33:13-24.
13. Ching JA, Curtis HL, Braue JA, Kudchadkar RR, et al. The impact of neoadjuvant hedgehog inhibitor therapy on the surgical treatment of extensive basal cell carcinoma. *Ann Plast Surg*. 2015;74:S193-197.
14. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, Stratigos AJ, et al. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2018;64:1-10.
15. Jaal J, Putnik K. Induction cisplatin-based chemotherapy and following radiotherapy in locally advanced basal cell carcinoma of the skin. *Acta Oncol*. 2012;51:952-954.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Basal Cell Skin Cancer*. Version 2.2022. March 24, 2022.
17. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, 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.
18. Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1089-1100.
19. Cozzani R, Del Aguila R, Carrizo M, Sánchez S, et al. Efficacy and safety profile of vismodegib in a real-world setting cohort of patients with advanced basal cell carcinoma in Argentina. *Int J Dermatol*. 2020;59:627-632.
20. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:745-751.