

<http://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i5.8135>

## Respuesta favorable del carcinoma basocelular a la terapia con nivolumab

### *Favorable response of basal cell carcinoma to nivolumab therapy.*

Katerine Berbeo-Velásquez,<sup>1</sup> María Paulina Estrada,<sup>1</sup> Laura Trujillo-Gaviria,<sup>1</sup> Guillermo Jiménez-Calfat<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El carcinoma basocelular es la neoplasia maligna más común, tiene bajo poder metastásico, pero puede ser localmente agresivo. Se ha visto asociación con la mutación de algunos protooncogenes y genes supresores tumorales, lo que puede explicar el mecanismo de acción de algunos inhibidores de la vía Hedgehog y en los últimos años se han administrado los bloqueadores del receptor de muerte celular programada (anti-PD1) para tratar los casos más resistentes.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 40 años, con diagnóstico de melanoma nodular en la espalda estadio IIIc; se dio manejo quirúrgico, con márgenes negativos y afectación de ganglio no centinela, por lo que se inició terapia coadyuvante con nivolumab. Previamente al inicio de ésta, se observó una lesión clínica y dermatoscópicamente compatible con carcinoma basocelular, que mostró una reducción importante de su tamaño después de la terapia coadyuvante.

**CONCLUSIONES:** Aunque no se vio una respuesta clínica completa del carcinoma basocelular en este caso, sí observamos una respuesta favorable al nivolumab, lo que pone a la terapia con anti-PD 1 en la lista de opciones de tratamiento contra el carcinoma basocelular; sin embargo, es importante tener en cuenta que existen múltiples variables que pueden influir en la respuesta terapéutica.

**PALABRAS CLAVE:** Nivolumab; carcinoma basocelular; genes supresores tumorales.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Basal cell carcinoma is the most common malignancy, it has a low metastatic power but can be locally aggressive. The association has been seen with the mutation of some proto-oncogenes and tumor suppressor genes, which may explain the mechanism of action of some inhibitors of the Hedgehog pathway; in recent years anti-PD1 has been used for treating the most resistant cases.

**CLINICAL CASE:** A 40-year-old male patient diagnosed with nodular melanoma stage IIIc in the back, he underwent to surgical management, negative margins, and non-sentinel node involvement, management started with adjuvant therapy with nivolumab. Before the onset of this, it was described a lesion clinically and dermoscopy compatible with basal cell carcinoma, which presented a significant reduction in size after the beginning of adjuvant therapy.

**CONCLUSIONS:** Although a complete clinical response of basal cell carcinoma was not seen in this case, we did see a favorable response to nivolumab, which puts anti-PD1 therapy on the list of treatment options of basal cell carcinoma, it is nevertheless important to have into account that there are multiple variables that can influence the therapeutic response.

**KEYWORDS:** Nivolumab; Basal cell carcinoma; Tumor suppressor genes.

<sup>1</sup> Residentes de dermatología.  
<sup>2</sup> Dermatólogo oncólogo.  
Clínica Vida, Medellín, Colombia.

**Recibido:** julio 2021

**Aceptado:** octubre 2021

#### Correspondencia

Katerine Berbeo Velásquez  
katerine.berbeo@udea.edu.co

**Este artículo debe citarse como:**  
Berbeo-Velásquez K, Estrada MP, Trujillo-Gaviria L, Jiménez-Calfat G. Respuesta favorable del carcinoma basocelular a la terapia con nivolumab. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (5): 546-551.

## ANTECEDENTES

El carcinoma basocelular es la neoplasia maligna más común en los seres humanos y entre los diferentes cánceres de piel que existen también ocupa el primer lugar.<sup>1</sup> En Colombia, en un periodo de 14 años, se registraron 6371 diagnósticos de carcinoma basocelular, fue el subtipo histológico de cáncer de piel diagnosticado con más frecuencia (52.7% de los casos).<sup>2</sup>

A pesar de que el carcinoma basocelular tiene un bajo potencial metastásico, con incidencia estimada de metástasis del 0.0028 al 0.55% según la serie reportada, puede ser localmente agresivo, invasivo y provocar destrucción tisular grave, por lo que su diagnóstico y manejo oportuno son importantes.<sup>3</sup>

En cuanto a la patogenia del carcinoma basocelular, se han implicado las mutaciones en varios protooncogenes y genes supresores tumorales inducidos principalmente por la radiación ultravioleta. Gracias a estudios sobre alteraciones genéticas en el síndrome de Gorlin-Goltz (síndrome del carcinoma basocelular nevoide) se ha obtenido información de la genética molecular del carcinoma basocelular, evidenciando que la activación aberrante de la vía de señalización Hedgehog, implicada en la organogénesis, reparación y regeneración tisular, es la principal causa de carcinogénesis en esta enfermedad. La mayoría de los casos de carcinoma basocelular (90%) muestran una mutación en el gen PTCH1 y, con menos frecuencia, mutaciones en el gen SMO, ambos componentes de la vía HH, ésta es la razón del desarrollo y administración del vismodegib y otros inhibidores de la vía HH en el carcinoma basocelular. Además de estas mutaciones, en los últimos años se han detectado otros genes implicados, lo que resalta la heterogeneidad en el origen genético del carcinoma basocelular y repercute en el desarrollo de nuevas terapias dirigidas.<sup>1</sup>

Zhao y colaboradores compararon la incidencia del carcinoma basocelular y del carcinoma escamocelular en pacientes con melanoma cutáneo metastásico, tratados con anti-PD-1, monoterapia con inhibidor de BRAF o terapia combinada con dabrafenib y trametinib, contra un grupo de pacientes control con factores de riesgo similares. Este estudio reportó que la incidencia de carcinoma basocelular fue menor en pacientes tratados con anti-PD-1 en comparación con los controles (2.4 vs 19.4%) y estos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ). Los pacientes tratados con anti-PD-1 tuvieron 8.54 veces menos probabilidad de padecer carcinoma basocelular que los controles (RR: 0.117; IC95%: 0.026-0.526;  $p = 0.005$ ). Estos hallazgos sugieren una reducción de la incidencia de carcinoma basocelular en los pacientes tratados con anti-PD-1.<sup>4</sup>

La respuesta del carcinoma basocelular a la terapia con anti-PD-1 se ha reportado en los últimos años<sup>5</sup> y su administración se ha fundamentado en mayor expresión de PD-L-1 en carcinomas basocelulares tratados contra no tratados, por lo que la mayoría de los casos descritos han incluido la administración de nivolumab o pembrolizumab en pacientes con carcinoma basocelular resistente o recurrente.<sup>6</sup>

En este artículo se comunica el caso de un paciente con diagnóstico de melanoma nodular con afectación ganglionar y carcinoma basocelular con respuesta favorable a la terapia con nivolumab.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 40 años, originario y residente de Medellín, Colombia, con diagnóstico de melanoma nodular en la espalda en mayo de 2020. En julio de 2020 se realizó resección local amplia con diagnóstico de melanoma nodular ulcerado, Breslow de 6 mm con márgenes de

resección libres, además, se realizó ganglio centinela, con el hallazgo de melanoma metastásico en ganglio axilar no centinela. En agosto de 2020 se realizó exploración por tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT) que descartó daño visceral del melanoma. Debido a la afectación ganglionar, que lo clasificaba en un estadio IIIC (T4bN1M0), se decidió el inicio de terapia con nivolumab.

Previo al inicio de la terapia con nivolumab se evidenció durante el examen físico una lesión de reciente aparición, consistente con una pápula perlada con focos de pigmento, de 7 mm de diámetro ubicada en la región lateral izquierda del cuello (**Figura 1**), que a la dermatoscopia mostró vasos arboriformes, glóbulos de pigmento y estructuras en hojas de arce (**Figura 2**). Se consideró que esta lesión era clínicamente compatible con un carcinoma basocelular y debido a su pequeño tamaño, ubicación y reportes en la bibliografía de respuesta terapéutica al nivolumab, se decidió hacer un manejo expectante con seguimiento clínico estrecho.

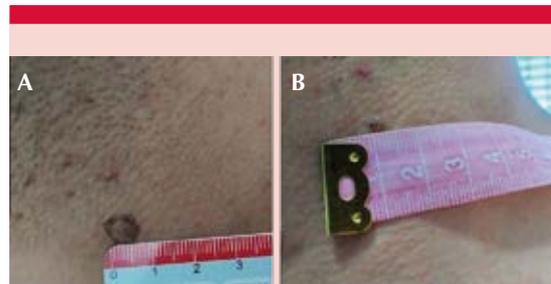


**Figura 1.** Pápula brillante pigmentada (encerrada en el círculo amarillo), de bordes bien definidos en la región lateral izquierda del cuello.



**Figura 2.** Dermatoscopia con luz polarizada que muestra una pápula con vasos arboriformes, pequeños glóbulos de pigmento y estructuras en hojas de arce en la periferia.

El paciente inició la terapia con nivolumab en octubre de 2020 y regresó a control con dermatología oncológica en enero de 2021, sin evidencia al examen físico de recaída del melanoma y, además, con reducción de más del 40% del diámetro de la lesión compatible con carcinoma basocelular. **Figura 3**



**Figura 3. A.** Tamaño de la lesión en octubre de 2020 (7 mm). **B.** Tamaño de la lesión en enero de 2021 (4 mm).

## DISCUSIÓN

El carcinoma basocelular es el cáncer de piel más común en el mundo y, a pesar de tener bajo potencial metastásico, muestra gran variabilidad en la morfología, agresividad y respuesta al tratamiento, lo que supone un reto en su manejo en algunos escenarios. Esta heterogeneidad probablemente se relacione con diferentes subtipos moleculares, teniendo en cuenta los distintos tipos de genes y vías genéticas que se han identificado en su aparición.<sup>1</sup> Aunque actualmente en los casos de carcinoma basocelular localmente avanzados o metastásicos la administración de inhibidores de la vía HH ofrece resultados favorables, la eficacia de estos agentes es limitada debido a la aparición progresiva de resistencia, lo que reitera la necesidad de desarrollar nuevos agentes terapéuticos.<sup>7</sup>

En los últimos años, los anticuerpos monoclonales dirigidos a moléculas de puntos de control inmunitarios han revolucionado el enfoque terapéutico de varios cánceres humanos. De forma específica, los anti-PD-1 y anti-PD-L1 han mostrado ser prometedores en el cáncer de piel y recientemente se ha investigado su administración en carcinoma basocelular.<sup>8</sup> La expresión de PD-L1 se ha analizado en algunos estudios, por ejemplo, Chang y colaboradores evaluaron 138 carcinomas basocelulares, reportando una expresión de PD-L1 en células tumorales y linfocitos infiltrantes tumorales del 89.9 y 94.9%, respectivamente. La expresión de PD-L1 predominó en los pacientes que habían tenido tratamientos previos.<sup>9</sup> Sin embargo, estas tasas de alta expresión de PD-L1 no se ven en todos los casos.<sup>10</sup>

Por otro lado, la alta carga mutacional tumoral, que tiene que ver con el número de aberraciones genéticas, se asocia con mayor probabilidad de producir neoantígenos inmunogénicos; por tanto, mayor sensibilidad a la terapia anti-PD1.

Se ha informado que el melanoma y el cáncer de pulmón de células no pequeñas tienen una carga mutacional tumoral alta (20 mutaciones/mega-bases), lo que se relaciona con mejor respuesta a la inmunoterapia. El carcinoma basocelular tiene mediana de carga mutacional tumoral de 47.3 Mut/Mb, mucho más elevada si la comparamos con el melanoma. Estas mutaciones se han descrito en consistencia con daño de ADN ocasionado por la luz ultravioleta, lo que explica la alta carga mutacional tumoral en el carcinoma basocelular.<sup>6</sup> Estos hallazgos soportan la investigación y administración de inmunoterapia en carcinoma basocelular.

Falchook y colaboradores reportaron dos casos de cáncer no melanoma (un carcinoma basocelular y un carcinoma escamocelular) metastásicos, que fueron tratados con REGN2810, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 completamente humano en un ensayo de fase 1. Este ensayo demostró respuesta parcial en el paciente con carcinoma basocelular metastásico y respuesta completa en el paciente con carcinoma escamocelular metastásico. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que la alta carga mutacional en carcinoma basocelular y carcinoma escamocelular ocasiona inmunidad celular antitumoral, que podría desencadenarse por el bloqueo de las moléculas PD-1/PD-L1.<sup>11</sup>

La investigación de biomarcadores que predicen la respuesta a la terapia con anti-PD1 ha sido uno de los mayores retos. La amplificación de PD-L1 ha sido el marcador más explorado como predictor de respuesta a anti-PD1/anti-PD-L1.<sup>7</sup> Cohen y colaboradores reportaron el caso de un paciente con carcinoma basocelular metastásico, resistente a vismodegib y sonidegib, quien tenía amplificación de PD-L1, PD-L2 y JAK2. Se le dio tratamiento con nivolumab con respuesta casi completa de su enfermedad metastásica; sin embargo, posteriormente en el seguimiento manifestó nuevos carcinomas basocelulares, lo que

resalta el hecho de que la enfermedad temprana (en referencia a los carcinomas basocelulares de aparición reciente) tiene una genómica menos compleja, lo que se traduce en menor carga mutacional tumoral y escasa respuesta a la inmunoterapia, esto en comparación con la enfermedad avanzada.<sup>12</sup> Otros marcadores que se han investigado como predictores de respuesta positiva a la inmunoterapia incluyen: alta carga mutacional tumoral, inestabilidad de microsatélites, expresión de HLA-I y células T citotóxicas activas.<sup>8</sup>

Consideramos importante la comunicación de este caso, si bien aún no hemos obtenido una respuesta clínica completa, el seguimiento hasta el momento muestra una respuesta favorable a la terapia con nivolumab. Estos hallazgos, aunados a lo comentado en el resto de la discusión, resaltan la importancia de la exploración de nuevos agentes terapéuticos en el carcinoma basocelular, lo que de la mano con un conocimiento de las bases patobiológicas de la enfermedad permitirá escoger el mejor tratamiento para nuestros pacientes.

## CONCLUSIONES

Los tumores asociados con radiación ultravioleta, como el carcinoma basocelular, parecen ser sensibles al bloqueo de PD-1; sin embargo, hasta la fecha no existen biomarcadores fiables que informen sobre qué pacientes tendrán una respuesta positiva a la terapia. Esto se debe a múltiples variables que influyen en la respuesta tumoral a la inmunoterapia, como la clonalidad tumoral, la distribución y los patrones de expresión de las células T efectoras y otras células inmunitarias en el microambiente tumoral, así como el repertorio de receptores de células T. Debido a esto, se necesitan más estudios para dilucidar qué alteración o espectro de alteraciones podrían ser útiles para predecir la respuesta a la inmunoterapia, o qué combinación de di-

ferentes agentes terapéuticos podría superar la resistencia tumoral.

## REFERENCIAS

1. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (11): 2485. doi: 10.3390/ijms18112485.
2. Pozzobon FC, Acosta Álvaro E, Castillo JS. Cáncer de piel en Colombia: cifras del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol* 2018; 26 (1): 12-17.
3. Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, Jensen TJ, Ellison CK, Frampton G, Miller V, Patel SP, Kurzrock R. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. *NPJ Genom Med* 2016; 1: 16037. doi: 10.1038/npgenmed.2016.37.
4. Zhao CY, Hwang SJE, Anforth R, Carlos G, Chou S, Carlino M, Fernández-Peñas P. Incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in patients on anti-programmed cell death-1 therapy for metastatic melanoma. *J Immunother* 2018; 41 (7): 343-349. doi: 10.1097/CJI.000000000000237.
5. Delaitre L, Martins-Héricher J, Truchot E, Denis D, Prochette B, Maillard H, Bénétou-Benhard N. Régression de carcinomes basocellulaire et épidermoïde cutané sous pembrolizumab [Regression of cutaneous basal cell and squamous cell carcinoma under pembrolizumab]. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147 (4): 279-284. doi: 10.1016/j.ander.2019.10.031.
6. Nikanjam M, Cohen PR, Kato S, Sicklick JK, Kurzrock R. Advanced basal cell cancer: concise review of molecular characteristics and novel targeted and immune therapeutics. *Ann Oncol* 2019; 30 (10): 1675. doi: 10.1093/annonc/mdz213.
7. Sabbatino F, Marra A, Liguori L, Scognamiglio G, Fusciello C, Botti G, Ferrone S, Pepe S. Resistance to anti-PD-1-based immunotherapy in basal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *J Immunother Cancer* 2018; 6 (1): 126. doi: 10.1186/s40425-018-0439-2.
8. Ishii M, Hirai I, Tanese K, Fusumae T, Nakamura Y, Fukuda K, Uchi H, Kabashima K, Otsuka A, Yokota K, Yamazaki N, Namikawa K, Fujimura T, Takenouchi T, Yamamoto Y, Nishiguchi M, Sato Y, Amagai M, Funakoshi T. Anti-PD-1 antibody therapy for epithelial skin malignancies: An investigator-initiated, open-label, single-arm, multicenter, phase II clinical trial (NMSC-PD1 Study). *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (44): e22913. doi: 10.1097/MD.00000000000022913.
9. Chang J, Zhu GA, Cheung C, Li S, Kim J, Chang AL. Association between programmed death ligand 1 expression in patients with basal cell carcinomas and the number of treatment modalities. *JAMA Dermatol* 2017; 153 (4): 285-290. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5062.

10. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, Esandrio J, Xu H, Brothers P, Schollenberger M, Sharfman WH, Taube JM. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 23. doi: 10.1186/s40425-017-0228-3.
11. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I, Fury MG. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 70. doi: 10.1186/s40425-016-0176-3.
12. Cohen PR, Kato S, Goodman AM, Ikeda S, Kurzrock R. Appearance of new cutaneous superficial basal cell carcinomas during successful nivolumab treatment of refractory metastatic disease: Implications for immunotherapy in early *versus* late disease. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1663. doi: 10.3390/ijms18081663.

