

**EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASOCELULAR
LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO CON VISMODEGIB**

Autor:

Kelman Hanael Ojeda-Rodríguez

Universidad El Bosque

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

División Posgrados y Formación Avanzada

Oncología Clínica

Instituto Nacional de Cancerología.

Bogotá D.C Julio de 2016

**EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASOCELULAR
LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO CON VISMODEGIB**

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Oncología Clínica

Instituciones participantes:

Universidad El Bosque

Instituto Nacional de Cancerología

Investigador principal:

Kelman Hanael Ojeda-Rodríguez

Asesores temáticos e investigadores:

Fernando Contreras-Mejía.

Leonardo Pulido-Prieto

Asesor metodológico y análisis estadístico:

David López-Daza.

“ La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Página de agradecimientos

A Dios y mi familia quiénes siempre me acompañaron durante esta especialización, a mis profesores, amigos y por su puesto a mis pacientes. Al grupo de monitoria y análisis de datos del Instituto Nacional de Cancerología, en especial a Dominga Ariza. Al grupo de investigación de la Universidad El Bosque por su asesoría.

Guía de contenido

1. Portada.....	1
2. Contraportada.....	2
3. Página de aprobación.....	3
4. Nota de salvedad.....	4
5. Página de agradecimiento.....	5
6. Guía de contenido.....	6
7. Lista de tablas y gráficas.....	8
8. Resumen.....	9
9. Abstract.....	10
10. Introducción.....	11
11. Marco teórico.....	12
12. Problema.....	16
13. Justificación.....	17
14. Objetivos.....	18
15. Propósitos.....	19
16. Aspectos metodológicos.....	20
a. Tipo de estudio.....	20
b. Población de referencia y muestra.....	20
c. Variables.....	21
d. Hipótesis.....	33
e. Técnica de recolección de datos.....	33
17. Materiales y métodos.....	34

18. Plan de análisis	36
19. Aspectos éticos.....	37
20. Organigrama.....	38
21. Cronograma.....	39
22. Presupuesto.....	44
23. Resultados.....	47
24. Discusión.....	54
25. Conclusiones.....	59
26. Referencias.....	60
27. Anexos	
a. Instructivo para diligenciar la recolección de datos.....	64
b. Formato de consentimiento informado para publicación de fotografía..	79

Lista de tablas y gráficas

1. Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes.....	47
2. Tabla 2. Respuesta al tratamiento.....	49
3. Tabla 3. Eventos adversos.....	50
4. Figura 1. Fotografía de tres pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado tratados con vismodegib.....	51
5. Figuras 2. Curvas de Kaplan- Meier (a) supervivencia global, (b) supervivencia libre de progresión.....	52

Introducción.

El carcinoma basocelular es el cáncer de piel más frecuente. La vía del Hedgehog está activa en esta neoplasia. Vismodegib, un inhibidor selectivo fue desarrollado, con utilidad en enfermedad localmente avanzada irsecable o metastásica. El presente estudio describe la respuesta clínica al tratamiento con vismodegib en una población de Colombia.

Materiales y métodos.

Estudio tipo serie de casos. Se realizó entre enero de 2014 y noviembre de 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá Colombia). El tratamiento fue vismodegib cápsulas de 150 mg vía oral diario, ciclos cada 28 días hasta progresión o toxicidad limitante. El análisis estadístico se basó en cálculo de proporciones en variables cualitativas, además de medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas. Se realizó análisis de supervivencia descriptiva, utilizando prueba de Kaplan-Meier. Se utilizó el software estadístico STATA 11.0.

Resultados.

33 pacientes fueron incluidos. 73% recibieron al menos 3 ciclos de tratamiento. Se logró respuesta parcial y completa en 63,6% y 12,1%, respectivamente. La media de supervivencia global y libre de progresión fue de 21,7 meses (IC 95% 18,9 a 24,4 meses) y 22,3 meses (IC 95% 20,6 a 23,9 meses), respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron espasmos musculares (35,2%), disgeusia (24,7%) y alopecia (15%).

Conclusiones.

En esta serie, se obtuvo respuesta parcial superior a las descritas en la literatura, con un perfil de toxicidad adecuado, a pesar de las irregularidades en el inicio y continuidad del manejo con vismodegib en una población en Colombia.

Palabras claves: Carcinoma Basocelular, Proteínas Hedgehog, Antineoplásicos.

Background.

Basal cell carcinoma is the most frequent skin cancer. Hedgehog pathway is active in this neoplasm. Vismodegib, a selective inhibitor was developed, had showed benefit in locally advanced or metastatic disease. This study describes the clinical response to treatment with vismodegib in a Colombian population.

Methods.

Case series study. It was conducted between January 2014 and November 2015 at Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá-Colombia). Treatment was vismodegib capsules 150 mg orally daily, 28-day cycle, until progression or limiting toxicity. Statistical analysis was based on the calculation of proportions in qualitative variables, in addition to measures of centralization and dispersion for quantitative variables. Descriptive analysis of survival was performed using Kaplan – Meier test. STATA 11.0 statistical software was used.

Results.

33 patients were included. 73 % received at least 3 cycles of treatment. Partial and complete response was achieved in 63.6 % and 12.1 %, respectively. The mean overall and progression-free survival was 21.7 months (95% CI 18.9 to 24.4 months) and 22.3 months (95% CI 20.6 to 23.9 months), respectively. The most common adverse events were muscle cramps (35.2 %), dysgeusia (24.7%) and alopecia (15%).

Conclusion. In this series, partial response was higher than the one reported in literature, with a suitable toxicity profile, despite irregularities in the beginning and continuity of treatment with vismodegib in a Colombian population.

Key words: Basal Cell Carcinoma, Hedgehog Proteins, Antineoplastic Agents.

Introducción.

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer de piel no melanoma más frecuente, representando cerca del 80% de los casos; aunque existe un información incompleta, por no ser incluido en registros poblacionales (1,2). Para el 2012 se estimó en EEUU 5.434.193 casos de cáncer de piel no melanoma (3).

El CBC tiene bajo potencial metastásico, sin embargo son localmente agresivos (1,4). En enfermedad localmente avanzada no susceptible de manejo quirúrgico y enfermedad metastásica, se han empleado esquemas de quimioterapia con débil nivel de evidencia (5,6).

En el desarrollo y progresión del CBC, se ha relacionado la activación de la vía del Hedgehog (7). Se desarrolló vismodegib, un medicamento oral inhibidor de esta vía (8). El estudio ERIVANCE, demostró beneficio clínico con vismodegib, reportando tasa de respuesta objetiva del 60.3 % y 45,5 % en enfermedad localmente avanzada y metastásica, respectivamente (9).

Se han descrito aumento en presentaciones histológicas más agresivas (10), que puede explicar la presentación de CBC en nuestro medio. En 2014 se inició el tratamiento con vismodegib en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. (Bogotá-Colombia). Previo al presente estudio, no se disponía a nivel institucional, de una recolección sistematizada de pacientes tratados con vismodegib, y sus respectivas respuestas clínicas. Esta investigación es referente a nivel institucional, nacional y regional para describir la respuesta clínica al tratamiento con vismodegib. Para nuestro conocimiento, no existen en Latinoamérica evidencia al respecto.

El presente estudio describe la respuesta clínica al tratamiento con vismodegib en el CBC localmente avanzado o metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. (Bogotá - Colombia) entre 2014 y 2015.

Marco teórico

El CBC es la neoplasia más frecuente a nivel mundial. Se presenta con mayor frecuencia en caucásicos (1). En EEUU se estima un incremento de la incidencia del 13 % entre los años 2006 y 2012, con mayor presentación de los subtipos histológicos más agresivos (3,10). Es más frecuente entre 55 y 75 años, en el género masculino, y en regiones cercanas al ecuador (11,12). Los principales reportes epidemiológicos provienen de Australia, EEUU, Canadá y Finlandia (3,13-15). El principal factor de riesgo es la exposición solar (16,17). Otros factores incluyen raza blanca, uso de cámaras de bronceo, fototerapia, medicamentos fotosensibilizadores, radiación ionizante, arsénico, tabaquismo, condiciones genéticas como albinismo, síndrome de Gorlin (síndrome de nevus de células basales), y pacientes con inmunosupresión (17,18).

Clínicamente se caracteriza por lesiones localizadas, formando pápulas o nódulos perlados, con reborde en collar, pueden presentar telangiectasias, úlcera central, costras y sangrado fácil, en especial el tipo nodular. Se localizan principalmente en cabeza y cuello, nariz, frente, orejas y mejillas (19).

Existen diferentes subtipos histológicos, en el presente estudio se incluyen los tipos trabecular, micronodular, esclerótico o morfeiforme, y mixto, siendo los principalmente relacionados con enfermedad localmente avanzada y metastásica (10,18,19). Otras variantes como nodular (60 %) y superficial (30 %), tiene baja probabilidad de desarrollar enfermedad avanzada (19). El diagnóstico diferencial incluye nevus, quistes de inclusión, melanoma amelanocítico, carcinoma escamocelular, queratoacantoma, algunos tipos de eczemas. Por tanto se recomienda la confirmación histopatológica (18,19).

Los factores de mal pronóstico son los tipos morfeiforme, micronodular infiltrativo, basoescamoso, tamaño tumoral mayor a 20 milímetros, localización centrofacial, nariz, orejas y cuero cabelludo, pobre

grado de diferenciación, invasión perineural y vascular, enfermedad recurrente, radiación previa, mayores de 65 años y márgenes de sección positivos (20-22).

El objetivo del tratamiento inicial del CBC es lograr resección quirúrgica completa, curación, y mínima deformidad. En cuanto a las intervenciones, están sujetas a la localización, tamaño tumoral, subtipo histológico, extensión de la enfermedad, experiencia en centro de atención, costos y riesgo quirúrgico (18,22). Las intervenciones locales incluyen cirugía, microcirugía de Mohs, electrodissección, curetaje, criocirugía, radioterapia, tratamiento tópico (5 fluoracilo e imiquimod) y terapia fotodinámica con tasas de curación del 90 al 95 % (22,23).

En este estudio, no se incluyó clasificación del TNM de AJCC ya que excepto para estadio IV (metastásico) no define indicación de la terapia con vismodegib. La enfermedad metastásica es infrecuente, suele comprometer ganglios, pulmón, hueso y tejidos celular subcutáneo. En el pasado, se han empleado esquemas con base en platinos, taxanos y bleomicina, reportando escasa efectividad (5,6,23).

Se ha descrito alteraciones genéticas en la vía de señalización Hedgehog en los CBC, resultando en la activación y crecimiento de células basales de la piel. El smoothed homologue (SMO), es una proteína transmembrana que hace parte de esta vía, normalmente se inhibe por patched homologue 1 (PTCH1) (7). En el CBC se ha descrito alteraciones genéticas del PTCH1 que lo inactivan, y del SMO que lo estimulan, resultando en una mayor activación de esta vía (7).

Se desarrolló vismodegib, un inhibidor selectivo del SMO, que ha demostrado eficacia clínica en CBC localmente avanzado y metastásico (8). Vismodegib se observa vía oral, se metaboliza vía hepática, con una vida media de 12 días y se excreta por las heces. No requiere ajuste a función hepática, y ni renal con tasa de filtración glomerular mayor 30cc/minuto/mE2. Para fines de nuestro

estudio, se evaluó la tasa de filtración glomerular estimada por Cockcroft-Gault y su posible toxicidad de la función renal. Puede usarse en ancianos. Está contraindicado en menores de 18 años, mujeres en embarazo y lactancia. Se ha relacionado con piel carcinoma escamocelular de piel (24,25).

Un ensayo fase I demostró eficacia clínica alcanzando tasas de respuesta del 58 % (8). En 2012, se publica el estudio pivotal (ERIVANCE), una fase II que evaluó la administración de 150 mg vía oral de vismodegib continua hasta progresión o toxicidad limitante, reportando tasas de respuesta del 30 % y 43 %, en enfermedad metastásica y localmente avanzada, respectivamente; con una mediana de duración de respuesta de 7,6 meses (9). Recientemente se publicó la actualización, encontrando una mediana de duración de respuesta de 12,9 meses, con tasa de respuesta para enfermedad metastásica del 33.3 % y localmente avanzada de 47.6 % (26).

Basados en el estudio ERIVANCE, se definió la respuesta al tratamiento así (9):

- *Enfermedad estable*: reducción del diámetro mayor < 30%.
- *Respuesta parcial*: reducción \geq 30 % o desaparición de la úlcera.
- *Respuesta completa*: desaparición completa de lesión inicial.
- *Progresión de la enfermedad*: basado en los criterios RECIST (27), para enfermedad metastásica, o aumento de la lesión > 20 % de diámetro en enfermedad localmente avanzada.

El tiempo de seguimiento es cada 8 semanas (9,26). Para el presente estudio se definió tratamiento mínimo de 1 ciclo para evaluar respuesta clínica.

Recientemente un análisis interino del estudio STEVIE, reportó tasas de respuesta global del 66.7 % y mediana de supervivencia libre de progresión de 24,5 meses enfermedad localmente avanzada y 13,1 meses para enfermedad metastásica (28).

Los principales eventos adversos incluyen espasmos (64 %), alopecia (62 %), disgeusia (54 %), pérdida de peso (33 %), fatiga (28 %) y pérdida de apetito (25 %). Otros efectos menos frecuentes son náuseas, diarrea, trastorno menstrual, desequilibrio electrolítico y aumento de transaminasas, reportados según CTACE (Common terminology criteria for adverse events) en su versión 4.0 (9). En caso de toxicidad ≥ 3 , se recomienda la suspensión del tratamiento por 4 semanas y luego se reintroduce el medicamento a la misma dosis, excepto en caso de toxicidad hematológica, náuseas, emesis o diarrea controlada adecuadamente, infecciones grado 3 con cobertura antimicrobiana óptima, y embolismo asintomático con anticoagulación que no requería interrupción (9,26).

Otras intervenciones que buscan bloquear SMO de la vía del hedgehog incluyendo sonidegib e itraconazol, evidenciando actividad clínica en estudios fase II (29,30).

Actualmente vismodegib se considera la terapia estándar de manejo para CBC localmente avanzado o metastásico, disponiendo de aprobación para su uso en Colombia desde 2014 (22,31).

Problema

El CBC al ser el cáncer de piel no melanoma más frecuente, si bien tiene un potencial de metástasis bajo, si fallan las terapias locales iniciales, o simplemente si no se trata adecuadamente, puede llegar a ser localmente agresivo (18). En el Instituto Nacional de Cancerología no se dispone de datos que estimen la incidencia de esta neoplasia en estadios avanzados. Sin embargo, dada la población vulnerable que se atiende en esta institución, no es infrecuente este motivo de consulta.

La primera opción de tratamiento del CBC incluye manejo quirúrgico, como alternativa se han utilizado radioterapia y terapias locales (18,19). Sin embargo, en los casos de enfermedad localmente avanzada no susceptible del manejo previamente descrito, y enfermedad metastásica, se habían empleado diferentes esquemas de quimioterapia sistémica con base en platinos poco efectivos (5,6); siendo el vismodegib en la actualidad, la mejor opción terapéutica para estos pacientes (9,26).

Vismodegib empezó a utilizarse en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá- Colombia) para el tratamiento del carcinoma basocelular de piel localmente avanzado o metastásico desde el año 2014. La experiencia con el uso de vismodegib a nivel institucional, no tiene una recolección sistematizada de los pacientes, con sus respectivas respuestas clínicas, lo que evita interpretaciones adecuadas por parte del equipo médico; es el caso que pueda ser interpretado por algunos que vismodegib funciona muy bien o al contrario. Con esta investigación se dispuso de información científica que respaldó su uso a nivel institucional.

La pregunta de investigación del presente proyecto fue ¿Cuál es la respuesta clínica al tratamiento con vismodegib en casos de CBC localmente avanzado o metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2014 y 2015?

Justificación.

Esta serie, permite describir la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E (Bogotá D.C.), con respecto al manejo con vismodegib del carcinoma basocelular localmente avanzado y/o metastásico, siendo el primer estudio nacional y regional que reporte la respuesta clínica obtenida con este medicamento, constituyendo un referente para el desarrollo de investigaciones prospectivas posteriores.

Así mismo, teniendo en cuenta las posibles limitaciones para el suministro y administración oportuna de vismodegib a nivel institucional, dado los problemas administrativos con las entidades prestadoras de salud, se analizó esta variable, lo cual previamente no había sido estudiado.

El presente estudio es conveniente, porque sirve de referencia a nivel institucional, nacional y regional para describir la respuesta clínica al tratamiento con vismodegib, ya que para nuestro conocimiento, no existen estudios reportados en la literatura médica similares en Latinoamérica.

Objetivos

Objetivo general

Describir la respuesta clínica tratamiento con vismodegib en el carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2014 y 2015.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y metastásico tratados con vismodegib.
- Describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y metastásico tratados con vismodegib.
- Establecer las intervenciones previas en el manejo del carcinoma basocelular localmente avanzado y metastásico con indicación de manejo con vismodegib.
- Detallar las características clínicas del tratamiento con vismodegib en los pacientes a estudio.
- Identificar los principales efectos secundarios asociados a la terapia con vismodegib en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y metastásico.

Propósitos

- Describir la experiencia institucional en el manejo con vismodegib, permitiendo extrapolar los resultados obtenidos al resto de la población en Colombia y Latinoamérica.
- Comparar los resultados de la respuesta clínica, y perfil de toxicidad de esta serie de casos, con lo reportado en la literatura médica.
- Aportar conocimiento de calidad, a otros especialistas de la oncología y dermatología, no sólo a nivel nacional, sino también regional y mundial, que traten pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado irsecable o metastásico.
- Publicar los resultados obtenidos de este estudio, en modalidad de artículo médico en una revista indexada.

Aspectos metodológicos.

a. Tipo de estudio:

Descriptivo observacional, tipo serie de casos.

b. Población de referencia y muestra

Pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular de piel localmente avanzado no susceptible de manejo quirúrgico o en estadio IV (metástasis a distancia) según clasificación de TNM. Se incluyeron inicialmente en el estudio una base de datos de 42 pacientes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos mayores de edad (≥ 18 años).
- Diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma basocelular.
- Estadio localmente avanzado no susceptible de manejo quirúrgico.
- Estadio IV (metastásico a distancia) con enfermedad medible.
- Haber sido formulado entre 1 de enero de 2014 y 30 de noviembre de 2015 con vismodegib 150 mg vía oral al día.

c. *Variables*

Nombre variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel de Medición
Formulario Número	Número secuencial de la recolección de historias.	No aplica	No aplica
Fecha de diligenciamiento	Fecha en la cual se diligencia el formulario de recolección.	No aplica	dd/mmm/aaaa
Características sociodemográficas			
Historia clínica	Número del Registro de Admisión del INC. Es de 6 dígitos, en caso de ser menos, se antepone uno o dos "0" a la izquierda.	No aplica	Número de registro de seis dígitos
Fecha de nacimiento	Fecha en la cual nació el paciente.	No aplica	dd/mmm/aaaa
Edad	Diferencia en años entre la fecha en la cual se inicia el tratamiento con vismodegib y la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Sexo biológico del paciente.	Cualitativa nominal	0. Femenino 1. Masculino
Características clínicas			
Peso	Cantidad de masa corporal del paciente en el momento de la prescripción del tratamiento con Vismodegib. Se tomará el dato del peso en cada una de las formulaciones del tratamiento.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Longitud del paciente en el momento en el momento de la prescripción del tratamiento con vismodegib.	Cuantitativa continua	Centímetros
Creatinina	Niveles de creatinina sérica disponibles cercanos a la fecha de prescripción del tratamiento con vismodegib. Se tomará el dato de la creatinina en cada una de las formulaciones del tratamiento.	Cuantitativa continua	mg/dL

<p>Tasa de filtración glomerular (TFG)</p>	<p>Corresponde al volumen neto de ultrafiltrado por minuto realizado por los glomérulos renales. Esta información se tomará en cada una de las consultas.</p> <p>Para realizar el cálculo de esta tasa se utilizará la siguiente ecuación:</p> $TFG = \frac{(140 - Edad (años)) \times Peso (Kg)}{Creatinina (\frac{mg}{dL}) \times 72}$ <p>Si es mujer multiplicar por 0,85</p>	<p>Cuantitativa continua</p> <p>cc/minuto/1.73mE2</p>
<p>Estado funcional inicial</p>	<p>Puntaje de escala de vida ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) en el momento de inicio de formulación de vismodegib.</p> <p>En aquellos casos donde no haya información acerca del ECOG, en la consulta inicial donde se definió el diagnóstico, se determinará por la descripción del estado físico realizada en la historia clínica.</p>	<p>Cualitativa ordinal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4 6. Sin información
<p>Estado funcional final</p>	<p>Puntaje de escala de vida ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) en la última formulación de vismodegib.</p> <p>En aquellos casos donde no haya información acerca del ECOG, en la consulta inicial donde se definió el diagnóstico, se determinará por la descripción del estado físico realizada en la historia clínica.</p>	<p>Cualitativa ordinal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4 6. Sin información

Comorbilidades	Enfermedades crónicas diagnosticadas previamente en el paciente, en el momento de inicio de formulación de vismodegib.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguna. 2. Enfermedad inflamatoria intestinal 3. Enfermedad coronaria 4. Enfermedad renal crónica 5. Diabetes Mellitus 6. Hipertensión arterial 7. Obesidad 8. Malignidad en otra localización 9. Antecedente de atopia, alergia a medicamentos o asma 10. Sin información 11. Otras ¿Cuál?
Localización primaria del tumor	Sitio primario del tumor al inicio del diagnóstico por clínicas, imágenes e histopatología. (múltiple selección)	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cabeza y cuello 2. Párpado 3. Tórax 4. Abdomen 5. Genitales 6. Anal 7. Extremidades 8. Sin información 9. Otros (¿Cuál?)
Tamaño del tumor	Diámetro mayor de la lesión reportada por dermatología oncológica u oncología clínica. En aquellos pacientes en donde no se encuentre información acerca del tamaño tumoral, serán citados a una consulta clínica, en la cual se mida el diámetro mayor de la cicatriz, con el cual se considera que es de características similares al tumor inicial.	Cuantitativa continua	Milímetros
Presencia de metástasis	Presencia de metástasis previo al inicio de terapia con vismodegib, medibles según criterios RECIST	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Si 3. Sin información

	(que incluyan dentro de la historia clínica) evaluados por tomografía, resonancia magnética nuclear o PET-CT.		
Localización de las metástasis	Sitio anatómico en el que se detectaron metástasis al ingreso al estudio. (múltiple selección)	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hígado 2. Pulmón 3. Hueso 4. Piel a distancia 5. Ganglios linfáticos 6. Sin información 7. Otro ¿Cuál?
Características histopatológicas			
Tipo histológico en biopsia	Clasificación histológica de la patología según OMS, informado en la revisión de la patología por el INC.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tipo trabecular 2. Tipo micronodular disperso 3. Tipo esclerótico o morfeiforme 4. No reportado 5. Sin información 6. Otros (¿Cuál?)
Grado histológico	Grado de diferenciación de la biopsia tumor basado en sus características celulares, informado en la revisión de la patología por el INC.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. No reportado 2. Moderadamente diferenciado (Grado II) 3. Pobremente diferenciado (Grado III) 4. Sin información 5. Otro (¿Cuál?)
Características del tratamiento con vismodegib			
Fecha de inicio de tratamiento	Fecha en la cual se inició el tratamiento con vismodegib.	No aplica	dd/mmm/aaaa
Tratamiento previo	Intervenciones locales previas realizadas antes de la intervención con vismodegib.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Escisión quirúrgica 2. Cirugía de Mohs 3. Radioterapia 4. Sin información
Causas de suspensión del tratamiento	Motivos por los cuáles se decidió suspender el tratamiento con vismodegib (múltiple selección).	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Eventos adversos 3. Toxicidad grado III o IV 4. Progresión

	En el caso de los pacientes que presenten toxicidad grado III o IV, se recomienda suspender el tratamiento por cuatro semanas, a excepción de infecciones grado III con cobertura antibiótica adecuada, embolismo asintomático con anticoagulación, náuseas, vómito o diarrea controlables con intervenciones médicas.		<ol style="list-style-type: none"> 5. Negativa del paciente 6. No autorización por su entidad prestadora de salud 7. Sin información 8. Otra (¿Cuál?)
Fecha de último seguimiento de tratamiento	Fecha en la cual se dio por finalizado el tratamiento con vismodegib o se realizó el último seguimiento en el estudio.	No aplica	dd/mmm/aaaa
Duración del tratamiento	Duración en días de tratamiento con vismodegib. Diferencia entre la fecha de finalización del tratamiento o último seguimiento y la fecha de inicio del tratamiento.	Cuantitativa continua	Días
Motivo para no recibir tratamiento	Razones por las cuales no recibió con tratamiento continuo con vismodegib	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mala adherencia al tratamiento 2. Toxicidad limitante 3. No autorización inicial (Ciclo N°1) por parte de la EPS 4. No autorización de ciclos posteriores (\geqCiclos N°2) 5. Sin información
Respuesta al tratamiento	<p>Corresponde a la última respuesta clínica al tratamiento consignada en la historia clínica del paciente, de acuerdo a la valoración de oncología clínica o dermatología oncológica.</p> <p>En caso que no se describa explícitamente la respuesta al tratamiento, ser derivada la información de acuerdo a los datos de la primera medición comparada con la última.</p>	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad estable 2. Respuesta parcial 3. Respuesta completa 4. Progresión 5. Sin información

<p>Enfermedad estable: igual dimensión en diámetro mayor de lesión o reducción <30 % diámetro mayor en lesión inicial.</p> <p>Respuesta Parcial: reducción en diámetro ≥30%, o desaparición de úlcera</p> <p>Respuesta completa: desaparición completa de lesión inicial</p> <p>Nota: la medición se realiza clínicamente</p>	
<p>Eventos adversos asociados al tratamiento con vismodegib</p>	
<p>Evento adverso: <i>Dolor musculo esquelético</i></p>	<p>Presencia o no de dolor musculo esquelético en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Cualitativa nominal</p> <p>1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información</p> <p>Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.</p>
<p>Evento adverso: <i>Alopecia</i></p>	<p>Presencia o no de alopecia en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Cualitativa nominal</p> <p>Alopecia No lo presentó Grado 1 Grado 2 Grado 3</p> <p>Los eventos adversos y la graduación</p>

	de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica. Se evalúa en cada consulta de oncología y dermatología		Grado 4 Sin información
Evento adverso: <i>Disgeusia</i>	Presencia o no de <i>disgeusia</i> en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.	Cualitativa nominal	No lo presentó Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Sin información
Evento adverso: <i>Anorexia</i>	Presencia o no de <i>anorexia</i> en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.	Cualitativa nominal	Anorexia No lo presentó Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Sin información
Evento adverso: <i>Pérdida de Peso</i>	Presencia o no de <i>pérdida de peso</i> p en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con Vismodegib hasta la finalización del	Cualitativa nominal	No lo presentó Grado 1

	<p>tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.</p>		<p>Grado 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Sin información</p>
<p>Evento adverso: <i>Fatiga</i></p>	<p>Presencia o no de <i>fatiga</i> en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>No lo presentó</p> <p>Grado 1</p> <p>Grado 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Sin información</p>
<p>Evento adverso: <i>Pérdida de Apetito</i></p>	<p>Presencia o no de <i>pérdida de apetito</i> en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>No lo presentó</p> <p>Grado 1</p> <p>Grado 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Sin información</p>

<p>Evento adverso: <i>Trastorno de menstruación</i></p>	<p>Presencia o no de trastorno de menstruación en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>No lo presentó</p> <p>Grado 1</p> <p>Grado 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Sin información</p>
<p>Evento adverso: <i>Náuseas</i></p>	<p>Presencia o no de náuseas en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>No lo presentó</p> <p>Grado 1</p> <p>Grado 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Sin información</p>
<p>Evento adverso: <i>Vómito</i></p>	<p>Presencia o no de vómito en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>No lo presentó</p> <p>Grado 1</p> <p>Grado 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p>

	dermatología u oncología clínica.		Sin información
Evento adverso: <i>Diarrea</i>	<p>Presencia o no de diarrea en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.</p>	Cualitativa nominal	<p>No lo presentó</p> <p>Grado 1</p> <p>Grado 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Sin información</p>
Evento adverso: <i>Trastorno electrolítico</i>	<p>Presencia o no de trastorno electrolítico en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.</p> <p>Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.</p>	Cualitativa nominal	<p>No lo presentó</p> <p>Grado 1</p> <p>Grado 2</p> <p>Grado 3</p> <p>Grado 4</p> <p>Sin información</p>
Evento adverso: <i>Incremento AST</i>	<p>Presencia o no de AST en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for</p>	Cualitativa nominal	<p>No lo presentó</p> <p>Grado 1</p> <p>Grado 2</p> <p>Grado 3</p>

	adverse events (CTACE) 4.0.		Grado 4
	Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.		Sin información
Evento adverso: Incremento ALT	Presencia o no de incremento ALT en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.	Cualitativa nominal	No lo presentó
			Grado 1
			Grado 2
			Grado 3
			Grado 4
	Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.		Sin información
Evento adverso: Otros ¿Cuál?	Presencia o no de otros en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con vismodegib hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizó utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0.	Cualitativa nominal	No lo presentó
			Grado 1
			Grado 2
			Grado 3
			Grado 4
	Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica.		Sin información
Características de la progresión			
Progresión	Enfermedad metastásica: Aparición de nuevas lesiones metastásicas (Criterios RECIST)	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Si

versión 1.0)			
y/o			
Enfermedad localmente avanzada: Aumento del tamaño de las lesiones previas (> 20 % diámetro mayor)			
Fecha de progresión	Fecha en la cual se documentó la progresión en el paciente.	No aplica	dd/mmm/aaaa
Lugar de progresión	Sitio de progresión de la enfermedad. (múltiple selección)	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Local 2. Regional 3. Sistémica: Ganglios distancia 4. Sistémica: Hígado 5. Sistémica: Pulmón 6. Sistémica: Piel 7. Sistémica: Hueso 7. Otro (¿Cuál?)
Continuidad de tratamiento con vismodegib	Tras la progresión se continúa, se suspende o se adiciona manejo diferente.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Continua 2. Suspende 3. Se adiciona tratamiento 4. Sin registro
Tratamiento de la progresión	Manejo administrado a la progresión de la enfermedad. (múltiple selección)	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Cirugía 3. Radioterapia 4. Quimioterapia 5. Mejor manejo de soporte 6. Azoles 7. Otro (¿cuál?)
Estado vital y último seguimiento			
Fecha del último control	Fecha en la cual el paciente fue	No aplica	dd/mmm/aaaa

presencial telefónico	o evaluado por última vez por el INC.		
Estado vital	Estado vital del paciente en el último seguimiento del paciente.	Cualitativa dicotómica	0. Vivo 1. Muerto
Estado clínico en el último control	Puntaje de escala de vida ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) en el último seguimiento de los pacientes. En aquellos casos donde no haya información acerca del ECOG, en la consulta final, se determinará por la descripción del estado físico realizada en la historia clínica.	Cualitativa ordinal	1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4 6. Sin información

d. Hipótesis.

No aplica por tratarse de estudio descriptivo.

e. Técnica de recolección.

Se realizó la recolección de la información, utilizando la matriz de captura REDCap, siguiendo los procedimientos descritos en el apartado de materiales y métodos, ver anexo instructivo para diligenciar la recolección de datos.

Materiales y métodos

A continuación se describe los diferentes procedimientos realizados para la obtención de la información:

- Se identificaron los pacientes en el listado disponible en el servicio de dermatología, y formatos de formulación del medicamento vismodegib disponibles en el servicio de oncología clínica, por parte del grupo investigador en la fase inicial del estudio, para obtener la población de estudio, que fue formulada entre enero 1 de 2015 y noviembre 30 de 2015.
- Se filtró por medio del sistema de información del Instituto Nacional de Cancerología (SAP) para identificar que los anteriores pacientes efectivamente se les hubiese formulado en el período de tiempo previamente descrito.
- Se identificaron los datos de pacientes con su número de registro de archivo (RA), manteniendo su anonimato y protección de la confidencialidad.
- Se registró en la matriz de análisis de datos, en el software de captura digital REDCap, según indicaciones del grupo de análisis de datos del Instituto Nacional de Cancerología (ver anexo 1 instructivo para diligenciar la recolección de datos).
- Las variables incluidas en esta serie de casos se clasificaron como características clínicas, histopatológicas, del tratamiento, eventos adversos, característica de la progresión de la enfermedad y condición vivo o muerto.
- Entre las características clínicas se describieron edad en años, sexo, peso en kilogramos, talla centímetros, estado funcional según escala Eastern Cooperative Oncology Group, tasa de filtración glomerular estimada por Cockcroft-Gault, comorbilidades, localización primaria del

tumor, tamaño tumoral definido como el diámetro en milímetros de la lesión diana, presencia y localización de metástasis, en el momento del inicio del tratamiento con vismodegib.

- Se reportó fecha de inicio de tratamiento, manejo previo con cirugía, radioterapia cirugía de Mohs, duración del tratamiento en días, causas para no iniciar o suspender el tratamiento incluyendo toxicidad limitante, deseo del paciente y problemas administrativos con la autorización de la terapia, por parte de la entidad prestadora de salud.
- Se registró la respuesta al tratamiento según descripción en la historia clínica. En caso de no ser claramente explícito, se definió tras comparar el diámetro mayor de la lesión diana inicial con la señalada en el último control tras recibir al menos un ciclo de vismodegib, como enfermedad estable la reducción del diámetro mayor $<30\%$, respuesta parcial como reducción $\geq 30\%$, respuesta completa como desaparición completa de lesión inicial, progresión de la enfermedad como aumento de la lesión diana $>20\%$ de diámetro en enfermedad localmente avanzada. Para enfermedad metastásica se empleó los criterios RECIST para evaluación imaginológica.
- El grado de severidad de los efectos adversos, se informó según criterios definidos por Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTACE 4.0) para cada ciclo de tratamiento (32).
- Se determinó la variación de la función renal a través del cálculo de la tasa de filtración glomerular por la fórmula de Cockcroft–Gault, estimada al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo.
- Durante las fases de diseño del estudio, ejecución y cierre, se contó con el sistema de monitoria de la institución como garantes del control de calidad.
- La realizó la recolección de datos a partir de las historias clínicas, no se hizo mención de los pacientes, ni se realizaron investigaciones de aspectos personales o particulares.

Plan de análisis.

El análisis estadístico se basó en cálculo de proporciones en variables cualitativas, además de medidas de centralización y dispersión para las cuantitativas.

Se reportó la mediana de seguimiento de los pacientes en meses. Se realizó un análisis descriptivo de supervivencia utilizando la prueba de Kaplan-Meier. El evento se definió como muerte, el tiempo 0 fue la fecha de inicio del tratamiento con vismodegib y la fecha al evento, fue la fecha de último seguimiento del paciente dentro de la consulta clínica realizada o la fecha en la cual se realizó contacto telefónico al paciente o sus familiares, para lo cual se obtuvo de la historia clínica la información de los teléfonos. Así mismo, se consultó el registro de mortalidad del Instituto Nacional de Cancerología para aquellos pacientes que fallecieron en la institución y de los cuáles no se encontró información en la historia clínica.

La supervivencia libre de progresión, se calculó como la diferencia entre el tiempo 0 definido como la fecha de inicio del tratamiento con vismodegib, el evento fue la documentación clínica realizada por el médico tratante, registrado en la historia clínica del paciente, y la fecha al evento, fue la fecha donde se realizó el diagnóstico de la progresión.

Para ambas funciones de supervivencia se calculó la media. Además se reportó la supervivencia acumulada a dos y cinco años.

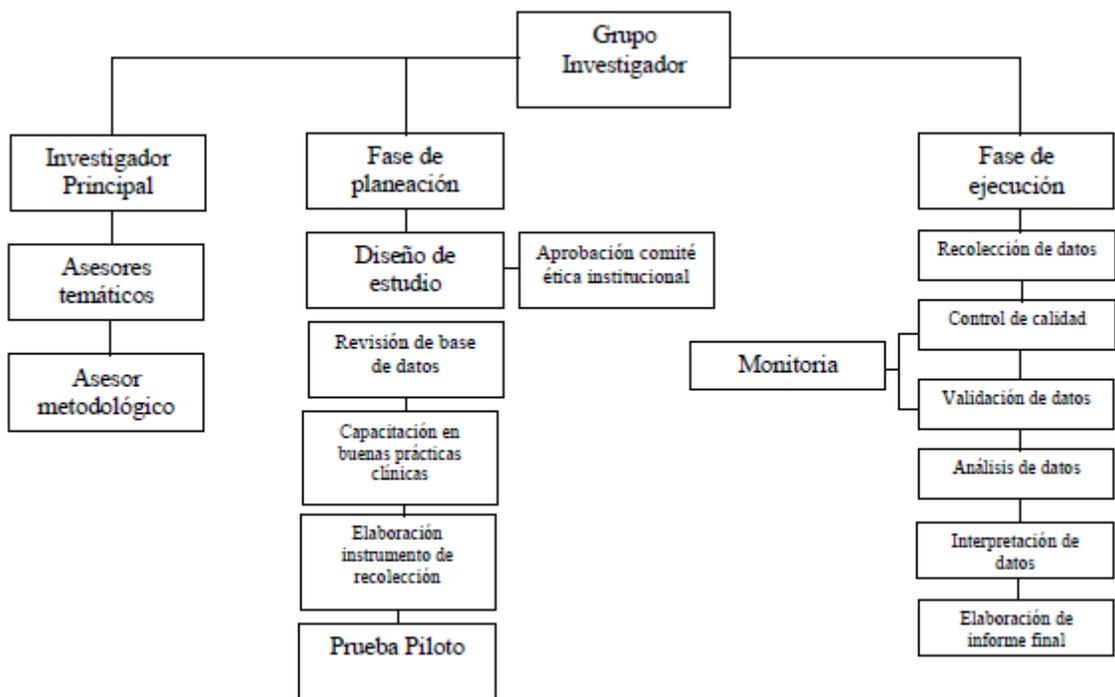
El análisis estadístico de la información se realizó con el software (STATA Corp, TX EEUU) licenciado para el Instituto Nacional de Cancerología.

Aspectos éticos.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética independiente del Instituto Nacional de Cancerología. Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio fue considerado como investigación sin riesgo, por tratarse de revisión de datos en historias clínicas.

No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores.

Organigrama



Cronograma.

Fase	Etapa	Actividades	Unidad de Tiempo: Meses																	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Fase de Pre-estudio	Carga de actividades en el Sistema de Gestión de Proyectos SAP	Cargue de las actividades incluidas en el cronograma de actividades en el módulo PS, con sus respectivos responsables																		
	Capacitación a equipos de Investigación	Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoria																		
	Desarrollo del Manual de funciones y procedimientos del proyecto	Elaboración del Manual funciones																		
		Elaboración del Manual de procedimientos																		
		Revisión y Aprobación de manuales																		
		Socialización y firma de manuales																		
	Preparación del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador																		
		Revisión y aprobación del archivo																		
	Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos																		
		Elaboración de Instructivos																		
		Definición de bases de datos																		
		Certificación de la gestión de datos																		
	Organización del sitio de investigación	Evaluación del sitio de investigación																		
		Aprobación del sitio de investigación																		

		campo*																			
		Observación directa*																			
		Custodia y seguridad del dato																			
		Control de calidad de la información																			
	Recolección de los datos	Reporte de eventos adversos a entes reguladores*																			
		Sistematización de la información																			
	Conducción del estudio	Supervisión del trabajo de campo*																			
		Reportes de seguridad a entes reguladores*																			
		Asistencia a reuniones de monitoria																			
		Presentación de informes de avance																			
Procesamiento de los datos	Validación de la base de datos y control de calidad de la misma																				
	Análisis de datos																				
	Elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.)																				
Fase de Cierre	Cierre Técnico-Científico	Elaboración de manuscritos científicos																			
		Sometimiento y <u>aprobación</u> de manuscritos científicos. <u>SUGERENCIA:</u> Considere no menos de 3 meses para esta actividad.																			
		Elaboración de Informe final técnico-científico y ético																			
		Sometimiento y <u>aprobación</u> del informe final (CEI). <u>SUGERENCIA:</u> Considere no menos de 1 mes para esta actividad.																			
		Presentación de ponencias en eventos científicos*																			

		Gestión de una Patente*																	
		Evaluación de criterios de patentabilidad*																	
		Descripción de la invención*																	
		Búsqueda en bases de datos de patentes*																	
		Redacción de la patente*																	
		Registro de la patente en la Superintendencia de Industria y Comercio*																	
	Cierre financiero		Elaboración de Informe final Financiero																
			Liquidación de contratos*																
			Conciliación con fuentes de financiación*																
	Cierre administrativo		Disposición final de archivos																
			Disposición final base de datos																
			Disposición final de inventarios*																
			Disposición final muestras biológicas*																
		CIERRE DEFINITIVO																	

Nota: Las Etapas o Actividades señaladas con asterisco (*) son "opcionales".

Presupuesto.

Presupuesto total de la propuesta por fuentes de financiación y periodos de tiempo.

Conceptos presupuestales	Fuentes de financiación						Total
	Inversión Nación			Funcionamiento			
	Año 1	Año 2	Total	Año 1	Año 2	Total	
Talento humano			\$ -	\$ 33.647.605	\$ 10.403.086	\$ 44.050.692	\$ 44.050.692
Servicios técnicos			\$ -			\$ -	\$ -
Compra de equipos			\$ -			\$ -	\$ -
Equipos de uso propio			\$ -	\$ 3.420.000	\$ 3.628.278	\$ 7.048.278	\$ 7.048.278
Materiales y suministros			\$ -			\$ -	\$ -
Comunicaciones y transporte			\$ -			\$ -	\$ -
Impresos y publicaciones			\$ -			\$ -	\$ -
Viáticos y gastos de viaje			\$ -			\$ -	\$ -
Gastos operacionales			\$ -			\$ -	\$ -
Arrendamiento de bienes muebles			\$ -			\$ -	\$ -
Gastos administrativos			\$ -	\$ 1.532.969	\$ 1.532.969	\$ 3.065.938	\$ 3.065.938
TOTAL	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 38.600.574	\$ 15.564.333	\$ 54.164.908	\$ 54.164.908

Descripción del concepto presupuestal Talento humano

Cargo y Rol en el proyecto	Tipo de Vinculación	Dedicación (horas/mes)	N° meses	Valor Costo x hora	Fuentes de financiación						Total
					Inversión Nación			Funcionamiento			
					año 1	año 2	total	año 1	año 2	Total	
Profesional Especializado 2120-22 / Co-Investigador	Planta	20	18	\$ 52.420			\$ -	\$ 12.580.800	\$ 1.079.852	\$ 13.660.652	\$ 13.660.652
Profesional Especializado 2120-22 / Co-Investigador	Planta	20	18	\$ 52.420			\$ -	\$ 12.580.800	\$ 1.079.852	\$ 13.660.652	\$ 13.660.652
Especialista en formación	Planta	20	18	\$ 27.313			\$ -	\$ 6.555.120	\$ 6.751.774	\$ 13.306.894	\$ 13.306.894
Profesional Especializado II	Prestación de servicios	20	7	\$ 24.136			\$ -	\$ 1.930.885	\$ 1.491.609	\$ 3.422.494	\$ 3.422.494
					\$ -	\$ -	\$ -	\$ 33.647.605	\$ 10.403.086	\$ 44.050.692	\$ 44.050.692

Descripción del concepto presupuestal equipos de uso propio

Equipos de uso propio	Justificación	Fuentes de financiación										Total
		Inversión Nación					Funcionamiento					
		año 1	año 2	año 3	año 4	Total	año 1	año 2	año 3	año 4	Total	
Computador Coinvestigador	Elaboración de documentos relacionado con el proyecto.	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 1.080.000	\$ 1.145.772	\$ 1.180.145	\$ 1.215.550	\$ 4.621.467	\$ 4.621.467
Computador Coinvestigador	Elaboración de documentos relacionado con el proyecto.	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 1.080.000	\$ 1.145.772	\$ 1.180.145	\$ 1.215.550	\$ 4.621.467	\$ 4.621.467
Profesional Especializado I	Elaboración de documentos administrativos relacionado con el proyecto.	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 1.080.000	\$ 1.145.772	\$ 1.180.145	\$ 1.215.550	\$ 4.621.467	\$ 4.621.467
Video Beam	Presentación de informes de avance y seguimiento	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 120.000	\$ 127.308	\$ 131.127	\$ 135.061	\$ 513.496	\$ 513.496
Impresora	Impresión de diversos documentos	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 60.000	\$ 63.654	\$ 65.564	\$ 67.531	\$ 256.748	\$ 256.748
		\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 3.420.000	\$ 3.628.278	\$ 3.737.126	\$ 3.849.240	\$ 14.634.644	\$ 14.634.644

Descripción del concepto presupuestal gastos administrativos

Gastos administrativos	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN								TOTAL
		INVERSION NACION			FUNCIONAMIENTO					
		AÑO 1	AÑO 2	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	AÑO 4	TOTAL	
Canon de arrendamiento	Servicios necesarios para el desarrollo del proyecto	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 1.073.078	\$ 1.073.078	\$ 1.073.078	\$ 1.073.078	\$ 4.292.313	\$ 4.292.313
Energía		\$ -	\$ -	\$ -	\$ 153.297	\$ 153.297	\$ 153.297	\$ 153.297	\$ 613.188	\$ 613.188
Agua		\$ -	\$ -	\$ -	\$ 183.956	\$ 183.956	\$ 183.956	\$ 183.956	\$ 735.825	\$ 735.825
Teléfono		\$ -	\$ -	\$ -	\$ 91.978	\$ 91.978	\$ 91.978	\$ 91.978	\$ 367.913	\$ 367.913
Internet		\$ -	\$ -	\$ -	\$ 30.659	\$ 30.659	\$ 30.659	\$ 30.659	\$ 122.638	\$ 122.638
		\$ -	\$ -	\$ -	\$ 1.532.969	\$ 1.532.969	\$ 1.532.969	\$ 1.532.969	\$ 6.131.876	\$ 6.131.876

Resultados

En el periodo de estudio fueron 42 pacientes, de los cuales 9 fueron excluidos, por no haber iniciado tratamiento con vismodegib, por problemas con la autorización del tratamiento por parte de su entidad prestadora de salud. Basado en lo anterior, finalmente fueron incluidos 33 casos.

La mediana de edad fue 76 años (rango intercuartil 14 años) (prueba Shapiro Wilk $p < 0.05$). Las comorbilidades más importantes fueron hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y síndrome de Gorlin. En la tabla 1, se describen las principales características sociodemográficas y clínicas de los casos presentados.

Tabla 1. *Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico tratados con vismodegib en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2014 y 2015 (n=33).*

Características	% (no.)
Sexo	
Hombres	51,5 (17)
Mujeres	48,4 (16)
Estado funcional inicial	
ECOG 0	63,6 (21)
ECOG 1	27,2 (9)
ECOG 2	6 (2)
ECOG 3	3 (1)
Estado funcional final	
ECOG 0	66,6 (22)
ECOG 1	27 (9)
ECOG 2	3 (1)
ECOG 3	3 (1)
Comorbilidades	
Si (*)	66,6 (22)
Hipertensión arterial	43 (14)
Síndrome de Gorlin	9 (3)
Dislipidemia	9 (3)
Diabetes mellitus	9 (3)
Hipotiroidismo	6 (2)

Otros	24 (8)
No	30,3 (10)
Sin información	3 (1)
Localización del primario	
Cabeza y cuello (†)	87,8 (29)
Tórax	6 (2)
Extremidades	6 (2)
Presencia de metástasis	
Si	9 (3)
No	30,3 (10)
Sin información	60,6 (20)
Localización de metástasis	
Ganglionar cervical	3 (1)
Pulmón	3 (1)
Múltiple (pleura, mediastino y pulmón)	3 (1)
Tipo histológico – no.(%)	
Mixto	72,7 (24)
Nodular	15,1 (5)
Trabecular	12,1 (4)
Tratamiento local previo – no.(%)	
Cirugía únicamente	21,2 (7)
Cirugía y radioterapia	18,2 (6)
No	60,6 (20)
Número de ciclos recibidos	
≥3 ciclos	73 (24)
<3 ciclos	27 (9)

(*) Se presenta una o más comorbilidades por cada paciente, por tanto la sumatoria de los números absolutos descritos no corresponde a la población total del estudio. (†) Incluye 5 pacientes con compromiso del párpado.

En cuanto a características del tumor, la mediana del diámetro mayor del tamaño del tumor fue 30,0 mm (rango intercuartil 22 milímetros) (prueba Shapiro Wilk $p < 0.0001$). En la tabla 1, se puede observar como el patrón histológico mixto fue el más frecuente en 79 %, estando presentes los componentes trabecular, micronodular y morfeiforme, en un 95 %, 33 % y 16 %, respectivamente de esos casos.

Con respecto al tratamiento 39,3 % de los pacientes recibieron tratamiento local previo al uso de vismodegib, siendo la escisión quirúrgica la principal intervención.

La mediana de duración del tratamiento con vismodegib fue de 112 días (rango intercuartil 112 días), prueba Shapiro Wilk $p < 0.0001$. Pese a tener una indicación del tratamiento, 66 % no recibieron tratamiento continuo. Las causas principales fueron no autorización inicial del tratamiento por parte de entidad prestadora de salud (nueve por ciento), continuidad de autorización en ciclos posteriores (50 %), mala adherencia al tratamiento (13,6 %), toxicidad (nueve por ciento) y sin información (18,8 %).

La respuesta clínica al tratamiento con vismodegib, se describe en la tabla 2. En la figura 1, se observa registro fotográfico de tres pacientes de esta serie, evidenciando la respuesta clínica al tratamiento (ver anexo 2 consentimiento informado). Se reportó mortalidad en 6 casos. La media de supervivencia global fue 21,7 meses (IC 95 % 18,9 a 24,4 meses); y la supervivencia global acumulada a uno y dos años fue de 87,8 % y 75,6 %, respectivamente (figura 2).

Tabla 2. *Respuesta al Tratamiento (n=33)*

Respuesta al tratamiento	% - no.
Enfermedad estable	18,1 (6)
Respuesta parcial	63,6 (21)
Respuesta completa	12,1 (4)
Progresión	6 (2)

La media de supervivencia libre de progresión fue 22,3 meses (IC 95 % 20,6 a 23,9 meses), y acumulada a uno y dos años de 100 % y 45,8 %, respectivamente (figura 2).

Tan sólo se reportó dos casos de progresión a la terapia durante el tiempo de seguimiento, por progresión ganglionar y pulmonar, respectivamente. En ambos se continuó vismodegib.

En total 153 eventos adversos fueron registrados. En la tabla 3 se describen los eventos adversos que se presentaron con una frecuencia de al menos cinco por ciento. Otros eventos adversos menos frecuentes fueron fatiga, creatininfosfoquinasa sérica elevada, cefalea y anorexia. En ningún caso se encontró toxicidad renal, con reducción en la tasa de filtración glomerular estimada por Cockcroft-Gault $<30\text{cc}/\text{minuto}/1,73\text{mE}2$ que hubiera limitado la continuidad del tratamiento. En promedio en 16,5 % de los casos no se registró información de eventos adversos.

El tratamiento con vismodegib fue suspendido por eventos adversos, toxicidad limitante, negativa del paciente, y por falta de continuidad en autorizaciones por parte de la entidad prestadora de salud en un 12 %, nueve por ciento, seis por ciento y tres por ciento de los pacientes, respectivamente.

Tabla 3. *Eventos adversos*

Evento	Cualquier grado	Grado 1	Grado 2	Grado 3
	Porcentaje (%)			
Espasmos musculares	35,2	32,0	2,6	0,6
Disgeusia	24,7	23,5	0,6	0,6
Alopecia	15,0	15,0	0,0	0,0
Pérdida de peso	9,1	8,5	0,65	0,0
Aumento AST	7,1	7,1	0,0	0,0
Aumento ALT	7,1	6,5	0,65	0,0
Pérdida de apetito	5,8	5,8	0,0	0,0
Trastorno electrolitos (*)	5,2	4,6	0,0	0,6

AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa

(*): Disminución de sodio, potasio o magnesio sérico.

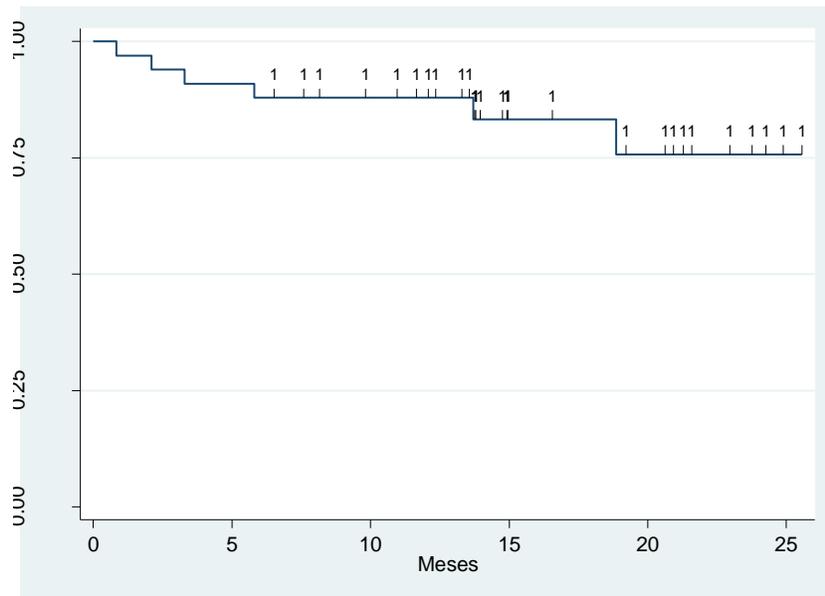
Figura 1. Fotografía de tres pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado tratados con vismodegib.



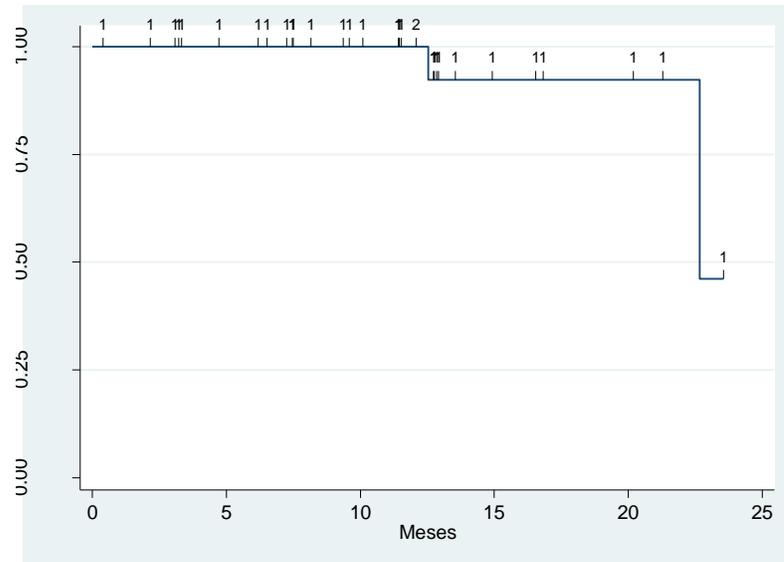
Panel A muestra paciente masculino con lesión en tórax anterior ulcerado, bordes irregulares, evidenciando respuesta parcial, actualmente en tratamiento continuo. Panel B muestra paciente masculino con lesión en párpado inferior izquierdo, con compromiso del canto interno, sin plano de clivaje, quien luego de corto curso de tratamiento obtiene respuesta completa. Panel C muestra paciente masculino con lesión en región frontotemporal izquierda dependiente de la piel y tejido celular subcutáneo, ulcerada, irregular, con pérdida de plano de clivaje con respecto a la apófisis cigomática del frontal sin signos de compromiso lítico de la estructura ósea; con respuesta clínica completa luego de tratamiento continuo.

Figuras 2. *Curvas de Kaplan- Meier (a) supervivencia global (b) supervivencia libre de progresión.*

(a) Supervivencia global



(b) Supervivencia libre de progresión



Discusión

El CBC se origina de la capa basal de la epidermis y sus apéndices. Para algunos autores, son denominados como epitelomas, dado su bajo potencial metastásico, sin embargo son localmente agresivos, comprometiendo además de la piel, tejidos blandos, cartilagosos y óseos (1,18,19). En nuestra serie, tan sólo un nueve por ciento presentó enfermedad metastásica a distancia, datos congruentes con lo reportado a nivel mundial, sin embargo en 60,6 % de los casos, no se dispuso de estudios de extensión que permitiera una adecuada clasificación de la enfermedad.

En EEUU se estima un incremento de la incidencia del 13 % entre los años 2006 y 2012, con mayor presentación de los subtipos histológicos más agresivos (3,10). En nuestra serie hubo predominio de histologías mixtas, con componentes agresivos como el trabecular, micronodular y morfeiforme, sin embargo se presentó 15 % de variante nodular considerada de bajo riesgo.

Es más frecuente entre 55 y 75 años, con predominio del género masculino, y en regiones cercanas al ecuador (4,18). En esta investigación se encontró una tendencia a una población con una mediana de edad de 76 años, con una distribución de géneros similar, y Colombia al estar situada cercana al ecuador corresponde a una zona de riesgo por localización geográfica.

Los principales factores de riesgo para CBC descritos son exposición solar, raza blanca, uso de cámaras de bronceo, fototerapia, medicamentos fotosensibilizadores, radiación ionizante, arsénico, y algunas condiciones genéticas como albinismo y síndrome de Gorlin (síndrome de nevus de células basales) (16-18). En nuestra serie, esta última entidad se encontró en 3 casos, mientras que las principales comorbilidades reportadas, como hipertensión arterial diabetes mellitus y dislipidemia, se relacionaron más con riesgo cardiovascular propios de la edad de nuestros pacientes.

El CBC clínicamente se localizan principalmente en cabeza y cuello, nariz, frente, orejas, mejillas (18). En esta serie, las principales localizaciones del primario fue igualmente en cabeza y cuello, y párpados y una población mínima tenían compromiso en extremidades y tórax.

Existen diferentes subtipos histológicos, siendo los tipos trabecular, micronodular disperso o infiltrativo y esclerótico o morfeiforme, los que más se relacionan con enfermedad localmente avanzada y metastásica (10,18,19). En esta investigación, hubo un claro predominio por variantes mixtas, siendo el componente trabecular el más frecuente. Hallazgos similares reportó Sexton y colaboradores quienes describieron 38 % de formas mixtas (33). Por otra parte la forma nodular, si bien está presente en 21 % de los CBC (19,33), es infrecuente en enfermedad localmente avanzada o metastásica, en nuestra serie se encontró en un 15 % de los casos.

Entre los factores de mal pronóstico, incluye tipos histológicos como morfeiforme, micronodular infiltrativo, basoescamoso, localización centrofacial, grado de diferenciación, recurrencia, márgenes de sección positivos, edad mayor 65 años y tamaño tumoral mayor a 20 milímetros (20-22). Estos dos últimos factores claramente identificados en nuestra serie, con una edad promedio en la octava década de la vida, y un diámetro mayor tumoral de 30 milímetros.

El objetivo del tratamiento inicial del CBC es lograr resección completa, curación, y mínima deformidad. En cuanto a las intervenciones, están sujetas a la localización, tamaño tumoral, subtipo histológico, extensión de la enfermedad, experiencia en centro de atención, costos y riesgo quirúrgico (18,22,23). En nuestra serie, las principales intervenciones realizadas previas al uso de vismodegib fueron cirugía y radioterapia.

En este estudio no se incluyó la clasificación del TNM de AJCC, ya que excepto para estadio IV (metastásico) no define indicación de la terapia con vismodegib. La enfermedad metastásica fue

infrecuente como era esperado, siendo los sitios más frecuentes pulmón, ganglios, y múltiple (pleura, mediastino y pulmón).

En 2012, se publica el estudio pivotal ERIVANCE, una fase II que evaluó la administración de 150 mg vía oral de vismodegib continua hasta progresión o toxicidad limitante. Reportando tasas de respuesta del 30 % y 43 %, en enfermedad metastásica y localmente avanzada, respectivamente, con una mediana de duración de respuesta de 7,6 meses y respuesta completa del 21 % (9). Recientemente se publicó la actualización, encontrando una mediana de duración de respuesta de 12,9 meses, con tasa de respuesta para enfermedad metastásica del 33.3 % y localmente avanzada de 47.6 % (26).

En nuestra serie, se identificó problemas administrativos con las entidades prestadoras de salud, quienes no autorizaron el inicio del tratamiento con vismodegib en nueve pacientes razón por lo cual fueron excluidos de este estudio, nueve por ciento presentaron retraso para iniciar la terapia y 50 % para dar continuidad al tratamiento. Lo cual explica claramente el menor tiempo de duración del tratamiento, impactando negativamente en la respuesta clínica. Estos inconvenientes no habían sido descritos previamente.

Este estudio se desarrolló para describir respuesta tras recibir al menos un ciclo de tratamiento, que por una parte sobreestima la respuesta estable que en el presente estudio fue del 18,1 %, dada la lenta progresión de la enfermedad puede ser un factor de confusión, y no necesariamente impacto de la terapia. Por otra parte, pese que el 27 % de pacientes recibieron menos de 3 ciclos de tratamiento, se logró tasa de respuesta parcial del 63,6 %, resultado superior al obtenido en el estudio ERIVANCE (9).

Un análisis interino del estudio STEVIE publicado recientemente, reportó tasas de respuesta global del 66,7 % y mediana de supervivencia libre de progresión de 20,2, 24,5 y 13,1 meses en población total, localmente avanzado y metastásico, respectivamente (28). Nuestro estudio reportó, la media de

supervivencia global y libre de progresión de 21,7 y 22,3 meses respectivamente, aunque estos resultados no son comparables, ya que se empleó una medida estadística diferente, dado la pérdida de seguimiento de los pacientes reportada en nuestra serie. En este estudio, tan sólo seis por ciento presentó progresión de la enfermedad, y en dichos casos se dio continuidad al tratamiento con vismodegib, considerando el tratamiento interrumpido previamente recibido.

Recientemente Jacobsen y colaboradores, publicaron una revisión sistemática, que reportó tasa de respuesta objetiva de 64,7 % (IC 95 % 63,7 % - 65,6 %) y respuesta completa promedio del 31,1 % (IC 95 % 33,1 % - 34,2 %) en enfermedad localmente avanzada (34). Este último desenlace mayor que el encontrado en nuestro estudio, explicado por las irregularidades administrativas previamente descritas en esta serie, que llevaron a la falta de continuidad del tratamiento.

El estudio STEVIE fue diseñado principalmente para identificar los eventos adversos de la terapia con vismodegib. En el análisis interino del 2015 reportó un 80 % de suspensión tratamiento, debido a toxicidad limitante, progresión de la enfermedad y decisión del paciente en 36 %, 14 %, y 10 %, respectivamente (28). En nuestra serie la proporción de suspensión fue menor, explicado por el menor tiempo de exposición al medicamento. El estudio STEVIE encontró como principales eventos adversos espasmos musculares (64 %), alopecia (62 %), disgeusia (54 %), pérdida de peso (33 %), fatiga (28 %) y pérdida de apetito (25 %). Otros efectos menos frecuentes fueron náuseas, diarrea, trastorno menstrual, desequilibrio electrolítico y aumento de transaminasas (28). Hallazgos similares, fueron reportados en nuestro estudio, coincidiendo el orden de frecuencia de los 4 principales eventos adversos, aunque con un mejor perfil de tolerancia, lo cual se explica nuevamente por las irregularidades en la continuidad del tratamiento con vismodegib previamente descritas. Dentro de los eventos menos comunes, se encontró trastorno en amionotransferasa, creatininfosfoquinasa, electrolitos similares a lo descrito en estudios ERIVANCE y STEVIE (9,26,28).

Otras terapias como el Sonidegib e Itraconazol, han sido evaluadas en ensayos clínicos fase 2, evidenciando respuesta clínica en CBC localmente avanzado y metastásico (29,30). Sin embargo, al no estar aprobadas para su uso en Colombia, no fueron analizadas en este estudio.

La principal limitación del presente estudio es su diseño retrospectivo, lo cual limita la veracidad de la información proveniente de las historias clínicas. Este es el primer estudio que describió el beneficio clínico del vismodegib en CBC localmente avanzado o metastásico, en población colombiana. Lo que justifica la necesidad de creación de una guía institucional que regule esta práctica. Los resultados obtenidos en este estudio sirven de base para estudios analíticos y de intervención.

Conclusiones

Se observó en nuestra serie de pacientes tratados con vismodegib en CBC localmente avanzado o metastásico, respuesta parcial superior a las descritas en la literatura y perfil de toxicidad similar, pese a las irregularidades en el inicio y continuidad del manejo.

Referencias

1. Mohan SV, Chang AL. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3:40-45
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1):17-30.
3. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1081-6.
4. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncol.* 2015; 11(22):3011-21.
5. Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, Brockstein BE. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest.* 2006;24(4):396-400.
6. Denic S. Preoperative treatment of advanced skin carcinoma with cisplatin and bleomycin. *Am J Clin Oncol.* 1999;22(1):32-4.
7. Pasca di Magliano M, Hebrok M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nat Rev Cancer.* 2003 ;3(12):903-11.
8. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17:2502-11.
9. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2171-9.

10. Wrone DA, Swetter SM, Egbert BM, et al. Increased proportion of aggressive-growth basal cell carcinoma in the Veterans Affairs population of Palo Alto, California. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:907.
11. Chuang TY, Popescu A, Su WP, Chute CG. Basal cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minnesota. *J Am Acad Dermatol*. 1990 ;22(3):413-7.
12. Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. carcinoma in Kauai, Hawaii: the highest documented incidence in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2 Pt 1):184-9
13. Demers AA, Nugent Z, Mihalcioiu C, Wiseman MC, Kliewer EV. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):320-8.
14. Marks R, Staples M, Giles GG. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int J Cancer*. 1993;53(4):585-90.
15. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol*. 1999;135(7):781-6.
16. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996 ;73(11):1447-54.
17. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA* 1992; 267:3305.
18. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):167-79
19. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2262-9.

20. Bøgelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):330-4.
21. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23:389-402.
22. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: basal cell skin cancer. v.2.2016. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
23. Ermertcan AT, Hellings PW, Cingi C. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: nonsurgical treatment. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2012;20:445-454
24. Keating GM. Vismodegib: in locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. *Drugs.* 2012;72(11):1535-41
25. Poggi L, Kolesar JM. Vismodegib for the treatment of basal cell skin cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 ;70(12):1033-8
26. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1021-6.
27. Baheti AD, Tirumani SH, Giardino A, Rosenthal MH, Tirumani H, Krajewski K et al. Basal cell carcinoma: a comprehensive review for the radiologist. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(2):W132-40
28. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):729-36.
29. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell

- carcinoma (BOLT): a multicentre, randomized, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6):716-28.
30. Kim DJ, Kim J, Spauhurst K, Montoya J, Khodosh R, Chandra K. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):745-51
31. Registro INVIMA Vismodegib. Enero 2014. Disponible en: http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1154564_2014002155.pdf
32. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. Disponible en http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
33. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma: study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1118-26.
34. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah VV, Strasswimmer J. Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies. *JAMA Dermatol.* 2016;152(7):816-24.