

**EFFECTIVIDAD DE UN INHIBIDOR DE LA VÍA DE HEDGEHOG (VISMODEGIB)
EN PACIENTES CON CÁNCER BASOCELULAR**

URIEL EDU NAVARRO PICHOT

**UNIVERSIDAD DEL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN ONCOLOGÍA CLÍNICA
BOGOTÁ**

2016

**EFFECTIVIDAD DE UN INHIBIDOR DE LA VÍA DE HEDGEHOG (VISMODEGIB)
EN PACIENTES CON CÁNCER BASOCELULAR**

Investigador principal:

URIEL EDU NAVARRO PICHOT

Residente Oncología Clínica

TUTOR

Co investigador

RICARDO BRUGES MAYA

Jefe programa OC

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Oncología Clínica

**UNIVERSIDAD DEL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN ONCOLOGÍA CLÍNICA
BOGOTÁ**

2016

La universidad del Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo.....”

AGRADECIMIENTO

A Dios por permitirme culminar otra etapa de mi formación profesional, a la Universidad del Bosque por dejarme hacer parte de este exitoso proyecto académico y muy especialmente a los pacientes que hicieron posible la realización de este estudio que en un mediano plazo servirá para mejorar la calidad de vida de nuevas personas afectadas en busca de una solución efectiva.

CONTENIDO

INTRODUCCION.....	9
1. MARCO TEÓRICO	10
1. 1. Patogenia del CBC.....	11
1. 1. 1. Características histológicas del CBC	11
1. 2. La vía de señalización celular Hedgehog.....	13
1. 3. Tratamiento del CBC	14
1. 3. 1. El Vismodegib como terapia emergente para el CBC.....	15
2. PROBLEMA DE ESTUDIO	16
3. JUSTIFICACIÓN.....	18
4. OBJETIVOS.....	19
4. 1. OBJETIVO GENERAL.....	19
4. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
5. PROPÓSITO	20
6. METODOLOGÍA.....	21
6. 1. TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO.....	21
6. 2. POBLACIÓN.....	21
6. 2. 1. Universo	21
6. 2. 2. Sujetos de estudio.....	21
6. 3. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO.....	22
6. 4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	22
6. 5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	25
6. 5. 1. Fuentes	25
6. 5. 2. Planes de reclutamiento y procedimiento para la recolección de la información	25
6. 5. 4. Instrumentos a utilizar.....	25
6. 6. ASPECTOS ÉTICOS	26
7. ORGANIGRAMA.....	27
8. CRONORAMA	28
9. PRESUPUESTO.....	29
10. RESULTADOS	30

11. DISCUSIÓN.....	35
12. CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39
ANEXOS	42

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	42
---	----

RESUMEN

Introducción: El Cáncer Basocelular (CBC) es el subtipo de cáncer no melanoma más frecuente en el mundo, con comportamiento maligno derivado de células no queratinizadas de la capa basal de la epidermis, se presenta principalmente en personas de raza blanca, varones y en edad avanzada. Se determinó que el CBC tiene activada la vía de señalización Hedgehog para su proliferación, esta es una vía celular embriogénica reguladora del crecimiento celular durante la diferenciación y desarrollo del individuo. El Vismodegib es la primera molécula que actúa como inhibidor de la vía de Hedgehog pero no hay evidencias en Latino América de su efectividad en el tratamiento del CBC.

Objetivo: El objetivo del estudio es determinar la efectividad del uso del Vismodegib en el manejo del CBC en pacientes del HUC diagnosticados entre los años 2014 y 2015.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo que incluya la totalidad de la población consultante y tratada en el HUC por CBC se medirán variables clínicas como antecedentes, características de la lesión, tiempo de tratamiento con Vismodegib, evolución clínica e histopatológica.

Resultados: se describió la evolución terapéutica con vismodegib de cuatro pacientes adultos con diagnóstico de CBC avanzado. La efectividad del vismodegib fue del 100%, con efectos adversos en solo 1 paciente descrita como disgeusia y pérdida de peso clínicamente irrelevante.

Discusión: se encontró una efectividad mayor que la descrita por otros autores con menor frecuencia de efectos adversos.

Conclusión: el vismodegib es una alternativa terapéutica efectiva en el tratamiento del CBC avanzado.

Palabras clave: Carcinoma basocelular avanzado, vía de señalización Hedgehog, vismodegib.

ABSTRACT

Introduction: The basal cell carcinoma (BCC) is the most frequent subtype of non-melanoma skin cancer in the world, with malignant behavior that derives of non-keratinized cells of the basement membrane of the epidermis. It is mainly presented in caucasian people, male population and in the elderly. It has been determined that BCC has active the Hedgehog signaling pathway for its proliferation, which is an embryonic way of the cell growth during the differentiation and development of the individual. The vismodegib is the first molecule that acts as inhibitor of the Hedgehog signaling pathway, but there are not evidences about its effectiveness in the treatment of BCC in Latin-America.

Objective: To determine the effectiveness of the use of Vismodegib in the approach of BCC in patients of the HUC who were diagnosed between 2014 and 2015.

Methods: A descriptive study was carried out in all patients with diagnosis of BCC who received treatment in the HUC. The clinical variables as personal history, characteristics of the lesion, time of treatment with vismodegib and the clinical and histopathological evolution were measured.

Results: The therapeutic evolution of four adult patients with diagnosis of advanced BCC who received vismodegib was described. The effectiveness of the vismodegib was 100%, with adverse effects in only one patient and it was described as dysgeusia and loss of weight of clinical importance.

Discussion: A higher effectiveness was found in comparison with which was described by other authors and with less frequency of adverse effects.

Conclusion: The vismodegib in an effective therapeutic alternative in the treatment of advanced BCC.

Keywords: Advanced basal cell carcinoma. Hedgehog signaling Pathway, Vismodegib

INTRODUCCION

El carcinoma basocelular (CB) es el cáncer más frecuente en los seres humanos y representa aproximadamente el 75 % de todos los cánceres cutáneos no melanomas. Característicamente, se presenta en regiones anatómicas foto expuestas, es asintomático y localmente muy invasivo, llegando a ser muy destructivo si no se trata adecuadamente. A pesar de lo anterior no tiene una alta mortalidad (1-3).

El manejo del CBC incluye procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos que utilizan en primera, segunda o tercera línea de tratamiento dependiendo de la clasificación histológica del tumor, localización y clasificación del riesgo de recidiva. En pacientes con criterios negativos para resección quirúrgica se viene formulando la utilización del Vismodegib un fármaco inhibidor de la vía de Hedgehog que se encuentra activa en el proceso de proliferación tumoral del CBC, sin embargo no existe suficiente evidencia disponible de los resultados clínicos y su seguridad en estos pacientes (1, 4). El presente estudio constituye la primera aproximación para evaluar el uso del Vismodegib en Colombia y Latino América.

1. MARCO TEÓRICO

El carcinoma basocelular (CBC) junto con otras afecciones neoplásicas de la piel, incluidos los linfomas cutáneos, tumores de los anexos y el cáncer espinocelular, conforman el grupo de carcinomas cutáneos de tipo no melanoma ⁽⁵⁾, estos afectan el ciclo de crecimiento y el desarrollo normal de las células pluripotenciales de la zona basal, constituyente de la membrana cutánea (5, 6). Los tipos de CBC afectan cualquier área de la anatomía cutánea epitelial, pero sobre todo aparecen en las zonas expuestas a las radiaciones ultravioletas, principalmente la cara, espalda y el pecho (7); éste es un tumor maligno, con crecimiento lento, agresividad local y baja mortalidad, debido a que muy excepcionalmente metastatiza (alrededor del 0,1 %) (8-11) y cuando lo hace, se da con más frecuencia en ganglios linfáticos y pulmones (12), sin embargo tiene capacidad destructora local y compromete extensas áreas de tejido, cartílago e incluso hueso (1, 12).

De acuerdo con sus características histológicas y de profundidad el CBC se divide en cuatro tipos: nodular (60%), superficial (25%), micronodular (15%) y morfeiforme infiltrativo (2%); siendo los dos primeros subtipos no agresivos en comparación con el morfeiforme y micronodular, los cuales están asociados con alto riesgo de recurrencia local (5, 13). Este el tipo de neoplasia más común en el mundo, representando casi la mitad de los cánceres en los Estados Unidos. Dentro del grupo de los carcinomas cutáneos, el cáncer basocelular se posiciona como el más frecuente, con cifras de hasta el 80 % de los casos reportados. En Colombia, la incidencia de cáncer de piel pasó de 23 a 41 casos nuevos por 100.000 habitantes durante los años 2003 a 2007 (4, 14). La incidencia de CBC está sujeta a la

influencia directa que ejercen diferentes factores de riesgo, incluidos los de tipo genético como el fototipo de piel y mutaciones en genes supresores de tumores; factores patológicos (virus del papiloma humano y los síndromes de Bazex-Dupre-Christol), ambientales (Exposición continua a radiaciones UV), factores geográficos, ocupacionales y conductuales.

1. 1. PATOGENIA DEL CBC

El carcinoma de células basales consiste en nidos tumorales, generalmente en contacto con la epidermis, cuyas células se encuentran dispuestas en empalizada hacia la periferia de los mismos, sin organización específica en el centro de estos (15). Las células tumorales presentan un aspecto basaloide, con citoplasma mal definido y núcleos hipercromáticos; los nidos pueden llegar a presentar numerosas figuras mitóticas y células apoptóticas, disponiéndose estos en diversos patrones histológicos, los cuales son identificables con microscopía óptica y tinción con hematoxilina y eosina (15). El tumor presenta frecuentemente, halos de retracción peri tumoral, lo cual puede orientar a su diagnóstico (16). El estroma que circunda los nidos tumorales está separado de estos últimos por diferentes tipos de colágeno (IV, V y VII), evidenciándose en algunos casos un prominente infiltrado inflamatorio difuso tanto peri como intratumoral (13, 15).

1. 1. 1. Características histológicas del CBC (10, 16)

- **Variante superficial:** Nidos superficiales de células tumorales, los cuales se proyectan desde la epidermis en contacto con la región lateral de los folículos pilosos o los ductos ecrinos; dichos nidos se confinan a la dermis papilar.

- **Variante nodular y micronodular:** En el primero, los nidos logran comprometer la dermis reticular, pudiendo evidenciarse degeneración quística mucinosa de los mismos o presentar un patrón cribiforme, la presentación micronodular evidencia pequeños nidos de tamaño similar al de los bulbos foliculares.

- **Variante infiltrante:** En esta forma histológica de presentación, la disposición empalizada y los halos de retracción peri tumoral usualmente se pierden. Esta variante muestra asociación con compromiso perineural.

- **Variante fibroepitelial:** Los nidos tumorales adquieren disposición en cordones, los cuales rodean islas de estroma fibro vascular; pueden apreciarse ductos en algunos de los cordones, representando compromiso de los mismos por parte del tumor.

- **Variante con diferenciación anexial:** En esta, se observa una tendencia del tumor a mostrar apariencia similar a la de los ductos glandulares, folículos pilosos, y otros elementos triquilemales.

- **Variante baso-escamosa:** Como su nombre lo indica, se adicionan a las características descritas, propias del carcinoma de células basales, aquellas típicas del carcinoma escamoso. Se aprecia pérdida de la empalizada periférica, en presencia de focos de queratinización marcados.

- **Variante queratósica:** Su histo arquitectura es similar a la del tipo nodular, sin embargo, se aprecia queratinización central de los nidos tumorales.

1. 2. La vía de señalización celular Hedgehog.

La vía Hedgehog (*Hh*) comprende una compleja cascada de señalización molecular de crucial importancia en la organogénesis, durante la embriogénesis de múltiples especies (17), en el mantenimiento del sistema nervioso central, el esqueleto axial, pulmones, piel, células hematopoyéticas, piel y cabello (9, 18-20) así como en el control del metabolismo (21), en el caso particular de la piel la cascada de señalización es responsable del mantenimiento de las células madre, el desarrollo del folículo piloso y las glándulas sebáceas (22), pese a la múltiples funciones de la vía, durante la edad adulta solo está activa en el folículo piloso y las células madre, donde ejerce un papel mayor en el mantenimiento de la homeostasis tisular y la reparación celular (17, 23), activaciones aberrantes de la cascada de señalización en adultos está asociada con varios tipos de neoplasias como son el CBC, meduloblastoma, y rhabdomioma (22). Los mamíferos presentan tres genes de la familia Hedgehog que codifican tres proteínas funcionales, dichos genes reciben el nombre de: Sonic Hedgehog (*Shh*), Indianhedgehog (*Ihh*) y Deserthedgehog (*Dhh*) (17, 22, 24, 25), cada uno ubicado en cromosomas diferentes de la siguiente manera: *Shh* se localiza en la banda 36 del brazo largo del cromosoma 7, *Ihh* entre las bandas 33 y 35 del brazo largo del cromosoma 2 y *Dhh* en la banda 13,1 del brazo largo del cromosoma 12, de las proteínas codificadas la más estudiada y la mejor descrita en procesos embriológicos es *SHH* (1-3, 5, 7, 8, 11, 12, 17, 18, 23, 26-28), la cual interviene en el establecimiento de la simetría izquierda-derecha de las extremidades, el desarrollo del SNC, del ojo y los músculos, en comparación con *DHH* implicado en el desarrollo de las células germinales masculinas e *IHH* un regulador del crecimiento óseo y del cartílago.

Todo el proceso de señalización intracelular de las proteínas *Hh* presenta características únicas que otras vías no poseen, como lo es la distancia recorrida por el morfógeno desde la célula secretora hasta la célula blanco, la dependencia de un gradiente de concentración específico de dichas proteínas y el número de moléculas de tipo proteico, lipídico, enzimático y transcripcionales necesarias para la regulación y el mantenimiento de la homeostasis del sistema. Previo al proceso de señalización celular se encuentra el procesamiento y secreción de las proteínas *Hh* (24); inicialmente la célula secretora mediante el proceso de transcripción y traducción del RNAm sintetiza la proteína *Hh*, sin embargo esta macromolécula per-se no presenta ningún tipo de actividad biológica, sino que constituye un precursor que requiere de un procesamiento pos traduccional específico para generar el ligando activo (24).

1. 3. Tratamiento del CBC

Existen diversas alternativas para el tratamiento del CBC, de acuerdo con la localización, tipo del tumor y las características fisiológicas del paciente (23), estas incluyen la electrocoagulación, legrado, curetaje (29), crioterapia, imiquimod tópico, terapia fotodinámica, cirugía y radioterapia (10, 30, 31), este grupo de alternativas terapéuticas en algunos casos puede presentar fallas, al tratar pacientes con cáncer basocelulares agresivos, irresecables metastásicos, o no tributarios a radioterapia (32). Hasta la fecha las recomendaciones terapéuticas para este tipo de tumores consiste en la administración de quimioterapia basada en el uso de platino, 5-fluoracilo, vincristina, etopóxido, bleomicina,

metotrexato, ciclofosfamida y doxorubicina, solos o en combinación; Pfeiffer et al. Publicaron que el cisplatino era el agente quimioterápico más efectivo, otros autores han encontrado opciones terapéuticas igual o más efectivas como es la combinación de vincristina, bleomicina y prednisolona (33), sin embargo en la actualidad para los casos localmente avanzados, no tributarios a tratamiento quirúrgico ni a radioterapia, podrán ser controlados con vismodegib, un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog.

1. 3. 1. El Vismodegib como terapia emergente para el CBC.

El Vismodegib es el primer inhibidor selectivo de la vía de señalización Hedgehog que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration en Estados Unidos para el tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado y metastásico, este fármaco se une e inactiva específicamente el receptor de transmembrana-7 Smoothed, frenando la activación de la familia de factores de transcripción asociado a glioma, suprimiendo la proliferación y el crecimiento tumoral (20, 34-36). El vismodegib ha sido aprobado para tratamiento del carcinoma de células basales, tanto localmente avanzado como metastásico (20, 36), encontrándose evidente reducción de la carga tumoral, lo cual es comprobable histológicamente, se han encontrado en cortes histológicos de áreas previamente confirmadas como comprometidas por el tumor, zonas hialinizadas reemplazando parte de la dermis adyacente a dichas zonas, después del tratamiento con vismodegib (37). Otros hallazgos histológicos documentados luego de tres meses de terapia con este tratamiento incluyen formaciones pseudo- quísticas tapizadas por células tumorales residuales (38). Lo anterior representa los efectos de involución tumoral inducida por la terapia con el fármaco y varía de acuerdo al tiempo de tratamiento y respuesta del caso particular (37, 38).

2. PROBLEMA DE ESTUDIO

El Cáncer Basocelular (CBC) es el subtipo de neoplasia cutánea no melanoma de mayor frecuencia en el mundo (1-3), caracterizándose por ser un tumor maligno que deriva de células no queratinizadas con origen en la capa basal de la epidermis, el cual se presenta principalmente en personas de raza blanca (2), varones y en personas de edad avanzada. El desarrollo de CBC está asociado a diferentes factores de riesgo, incluidos los ambientales como es el caso de la radiación ultravioleta (1), proveniente de las emisiones electromagnéticas solares, dicha radiación duplica sus niveles cada 1000 metros sobre el nivel del mar, por lo que en Colombia las regiones más altas tendrán una mayor incidencia y exposición (5, 7, 8, 12), otro tipo de factor de riesgo clave está constituido por los genéticos, asociados con mutaciones de genes clave que codifican proteínas cruciales para el funcionamiento de la vía de señalización Hedgehog (18, 27, 28), una cascada embriogénica reguladora del crecimiento celular durante la fase diferenciación y desarrollo del individuo, y asociada con el control de las interacciones de tipo epitelial y mesenquimal en muchos tejidos durante la embriogénesis (24, 32-34, 39). Normalmente la vía Hedgehog se encuentra atenuada o en el mayor de los casos inactiva en las células de un individuo adulto (21), sin embargo en pacientes con CBC se han encontrado reactivaciones de dicha vía, asociadas a mutaciones muy frecuentes de las proteínas que hacen parte de esta, incluidas Patchet 1 (PATCH I), Smoutned (SMO), Sonic Hedgehog, Desert Hedgehog e Indian Hedgehog (1, 5, 11, 23).

La incidencia de CBC ha venido aumentando en las últimas décadas en diferentes partes del mundo, el país con mayor incidencia es Australia (0,9 por 100.000 habitantes/año), a su vez

en Estados Unidos se ha estimado una tasa del 0.1 al 0.5%, Latinoamérica no registra muchos datos con respecto a esta patología. En el caso particular de Colombia se estimó una incidencia para el cáncer de piel no melanoma de 23 a 41 por cada 100.000 habitantes solo entre los años 2003 a 2007, de tal forma que si esta tendencia persiste podríamos esperar una incidencia de cáncer de piel no melanoma en el país de 102 por 100.000 habitantes para el año 2020 (1, 5, 11, 23, 26).

El pronóstico de la enfermedad depende especialmente de las características clínicas e histológicas del CBC, con base en estos factores el clínico decidirá el tratamiento a seguir, buscando siempre la cura histológica, pero teniendo presente la preservación, en la medida de lo posible, de lo funcional y lo estético. Aunque en la actualidad existe diversidad de opciones terapéuticas, se espera que el clínico y el paciente decidan el tratamiento de elección tomando como base la mejor evidencia disponible. En la guía Colombiana de práctica clínica del CBC existe fuerte evidencia y a favor para el uso el uso de electrodissección, curetaje, criocirugía o cirugía escisional y radioterapia, como primera y segunda línea de tratamiento del CBC de bajo riesgo; además se cuenta con igual evidencia para la cirugía micrográfica de Mohs cirugía convencional para el tratamiento del CBC de alto riesgo y recurrente (4); sin embargo no hay suficiente evidencia de la efectividad de otras terapias no quirúrgicas como vismodegib el primer inhibidor de la vía de Hedgehog y que promete ser muy útil en los pacientes con CBC de alto riesgo para el desarrollo de deformidades o pérdida de la función de los órganos afectados. Dado el anterior contexto se propone realizar el siguiente estudio para responder el siguiente interrogante:

¿Cuál es la efectividad del uso de un inhibidor de la vía de Hedgehog (Vismodegib) en pacientes con cáncer basocelular?

3. JUSTIFICACIÓN

La realización de este estudio pretende evidenciar la utilidad del Vismodegib como fármaco adyuvante en el manejo del CBC con compromiso profundo y criterios de reseccabilidad poco claros. A corto plazo se espera una ratificación del protocolo de manejo del CBC de alto riesgo con vismodegib previo al abordaje quirúrgico, a mediano y largo plazo se espera una difusión en los centros de oncología nacionales la realización d dicha conducta.

A mediano plazo y en la esfera social se genera un impacto positivo en los pacientes que sufrían compromiso y destrucción de tejidos producto de la historia natural del CBC y que a pesar de los procedimientos quirúrgicos no se podían evitar.

Este estudio constituye la primera evaluación nacional del uso del vismodegib en el manejo del CBC de alto riesgo y se espera que en los próximos años se aumente la muestra de los pacientes usuarios del fármaco para mejorar el nivel de evidencia de los estudios que procuran la evaluación de su efectividad y seguridad.

4. OBJETIVOS

4. 1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad del uso del Vismodegib en el manejo del CBC en pacientes del HUC diagnosticados entre los años 2014 y 2015.

4. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes con CBC
2. Describir los antecedentes patológicos y ocupación de la muestra
3. Determinar las características clínicas y paraclínicas de las lesiones pre tratamiento
4. Identificar las características clínicas y paraclínicas de las lesiones posterior al tratamiento con Vismodegib
5. Describir la frecuencia de eventos adversos al Vismodegib

5. PROPÓSITO

El propósito del presente estudio es describir la proporción de efectividad y seguridad del Vismodegib como alternativa terapéutica vía oral para el manejo del Cáncer Basocelular avanzado. Este constituiría el primer estudio que muestra la evidencia clínica del uso del Vismodegib para dicha indicación no solo en Colombia sino en Latino américa.

6. METODOLOGÍA

6. 1. TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio es observacional descriptivo de tipo serie de casos

6. 2. POBLACIÓN

6. 2. 1. Universo

El universo muestral lo constituyen todos los pacientes con biopsia positiva para CBC diagnosticados en Cartagena

6. 2. 2. Sujetos de estudio

Todos los pacientes con biopsia positiva para CBC diagnosticados y tratados con Vismodegib (Por el servicio de Oncología) el Hospital Universitario del Caribe, de la ciudad de Cartagena en el periodo comprendido entre los años 2014 y 2015. Se excluirán pacientes con información incompleta del seguimiento clínico o histopatológico.

6. 3. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO

El presente estudio no realiza cálculo de la muestra ni técnica de muestreo dado que se tendrá acceso a la totalidad de los casos que cumplan con los criterios de selección en el periodo de estudio.

6. 4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

MATRIZ DE VARIABLES			
Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Sexo	Característica fenotípica del paciente	Identificación sexual como hombre o mujer	Categorica, Masculino o Femenino
Edad	Tiempo de vida del paciente medido en años	Años de vida teniendo en cuenta su fecha de nacimiento al momento del tratamiento	Continua, por años
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la consulta al HUC	Años transcurrido con la sintomatología teniendo en cuenta la fecha de la primera consulta al HUC	Continua, por años
Antecedentes	Patologías previas	Nombre de las	Categorica, p ej:

MATRIZ DE VARIABLES			
Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
patológicos	referidas por los pacientes	comorbilidades referidas por los pacientes	Hipertensión, diabetes, cáncer, etc.
Ocupación	Tipo de actividad laboral	Nombre del oficio que realiza cotidianamente	Categórica, p ej: comerciante, albañil, agricultor, etc.
Características de la lesión	Características macroscópicas de la lesión	Tipo de patrón o aspecto físico de la lesión que motiva la consulta	Categórica, p ej: nodular, ulceración, hiperpigmentación, etc.
Tipo de crecimiento	Velocidad con la que el paciente percibe la evolución de la lesión	Percepción lenta, rápida o moderada del crecimiento de la lesión	Categórica, p ej: Lento, moderado, rápido, etc.
Clasificación histológica pre tratamiento	Hallazgos histopatológicos posterior a la culminación del tratamiento con Vismodegib	Se refiere al tipo de clasificación del CBC según los hallazgos histopatológicos	Categórica, Nodular, Superficial, Micronodular, Morfeiformeinfiltrativo
Tiempo de tratamiento con Vismodegib	Duración del tratamiento con Vismodegib	Numero de meses con tratamiento continuo con Vismodegib	Continua, en meses

MATRIZ DE VARIABLES			
Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
		previa a revaloración por cirugía	
Evolución macroscópica	Características macroscópicas de la lesión pos tratamiento	Tipo de evolución o aspecto físico de la lesión	Categorica, p ej: disminución, aumento, mejoría, etc.
Reporte patológico pos tratamiento	Hallazgos histopatológicos posterior a la culminación del tratamiento con Vismodegib	Identificación de células tumorales	Categorica, presencia o ausencia de células malignas
Presencia de efectos adversos	Episodios nocivo no intencionado secundarios al uso de Vismodegib	Reporte por parte del paciente de Efectos adversos	Categorica, p ej: disgeusia, pérdida de peso, inapetencia diarrea, etc.

6. 5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

6. 5. 1. Fuentes

La fuente de obtención de la información son primaria producto de entrevista directa al paciente y los reportes de patología y secundaria por la consecución de aspectos complementarios consignados en la historia clínica

6. 5. 2. Planes de reclutamiento y procedimiento para la recolección de la información

Se realizó un sistema de alarma y notificación al equipo investigador cada vez que era confirmado por patología un caso positivo de CBC. Se procedía al abordaje del paciente para identificar los antecedentes y síntomas que motivaron la consulta al HUC y siguiendo el protocolo de manejo del HUC era valorado por el servicio de cirugía plástica para definir la conducta quirúrgica. Una vez era descartada la realización de la cirugía por no ser costo efectiva o alta probabilidad de complicaciones y bajo beneficio, se decidía manejo por oncología quienes en función de la clasificación de riesgo y compromiso profundo decidía a utilización del Vismodegib. Posterior a la finalización del tratamiento se realizaba una descripción macroscópica de la evolución de la lesión, biopsia control y se reportaba la ocurrencia de eventos adversos.

6. 5. 4. Instrumentos a utilizar

Entrevista directa con el paciente

Clasificación del riesgo de recidiva del CBC (Entrevista e historia clínica)

Clasificación histológica del CBC (Revisión de reportes de patología)

6. 6. ASPECTOS ÉTICOS

Según el artículo 11 de la resolución 8430, la presente investigación se considera como sin riesgo dado que utiliza métodos de recolección documentales. Dado su carácter observacional se limita solo a describir los hallazgos producto de las decisiones clínicas tomadas por el equipo multidisciplinario del HUC a cargo de los pacientes. Esta clasificación dispensa a los investigadores de la obtención de consentimiento informado.

7. ORGANIGRAMA



8. CRONORAMA

Relación de actividades a realizar en función del tiempo (meses), en el periodo de ejecución del proyecto

N°	Actividades	MES																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	Elaboración del proyecto	■	■																
2	Aprobación por parte del HUC		■	■															
3	Recolección de los datos			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■					
4	Análisis de la información													■	■	■			
5	Elaboración del informe final																■	■	
6	Sustentación de resultados																		■

9. PRESUPUESTO

PRESUPUESTO GLOBAL (en pesos \$ colombianos) se deja en pesos. Incluir el costo de papelería, solicitud de artículos, y lo más importante es el valor del tiempo de los investigadores, generalmente lo que hacemos es calcular ese valor por las horas de dedicación a la semana del trabajo de investigación

RUBROS	FUENTES				Total
	Universidad del Bosque		HUC		
	Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
PERSONAL	0	\$2.000.0000	0	\$4.000.000	\$6.000.000
EQUIPOS	0	0	0	0	0
SOFTWARE	0	0		0	
MATERIALES Y SUMINISTROS	0	0	\$500.000	\$500.000	\$1.000.000
SALIDAS DE CAMPO	0	0	0	0	0
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	0	0	0	0	0
PUBLICACIONES Y REGISTROS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL	0	0	0	0	0
SERVICIOS TÉCNICOS	0	0	0	0	0
VIAJES	0	0	0	0	0
MANTENIMIENTO	0	0	0	0	0
TOTAL	0	\$2.000.0000	\$500.000	\$4.500.000	\$7.000.0000

10. RESULTADOS

Entre los años 2014 y 2015 se identificaron 12 pacientes con diagnóstico de CBC, de estos fueron excluidos 5 por no tener el resultado de patología posquirúrgica y 3 por no aceptar el tratamiento con quimioterapia oral (vismodegib). A continuación se describe de manera individual cada uno de los 4 casos incluidos en el estudio.

Caso 1

Paciente femenina de 37 años de edad, mestiza, ama de casa, sin antecedentes clínicos particulares, consultadora habitual al servicio de dermatología por cuadro clínico de 2 años de evolución caracterizado por lesión hiperpigmentada de crecimiento lento, que compromete un 80% del párpado inferior, con placa hipocrómica de bordes elevados infiltrados y perlados, tratada inicialmente con antibióticos tópicos tipo fluoroquinolonas sin mejoría, por lo que el servicio tratante ordena realización de biopsia lesional que reporta carcinoma basocelular patrón sólido, con extensión hasta dermis profunda con compromiso de márgenes en la muestra. Valorada por cirugía plástica quien no la considera candidata para resección quirúrgica por criterios de irresecabilidad para alcanzar márgenes negativos, por lo que el servicio de oncología inicia manejo oral con Vismodegib a dosis de 150 mg/día por 2 meses con el fin de disminuir tamaño, manejar progresión y evitar resección agresiva con riesgo de ectropión residual.

La paciente inicia tratamiento oral presentando mejoría progresiva de la lesión, asociada a efectos adversos leves como disgeusia y pérdida no significativa de peso (5% en 2 meses)

por lo que se revalora con el servicio de cirugía plástica el cual realiza resección del tumor en párpado más colgajo, con informe de patología que reporta desaparición de las células tumorales, con evidencia de dermis papilar con melanóforos e incontinenencia pigmentaria. Considerándose un léntigo solar, sin evidencia de malignidad residual, ver figura 1. Actualmente la paciente se encuentra en remisión clínica de la enfermedad con seguimientos periódicos por el servicio de oncología sin evidenciarse hasta la fecha recaída.

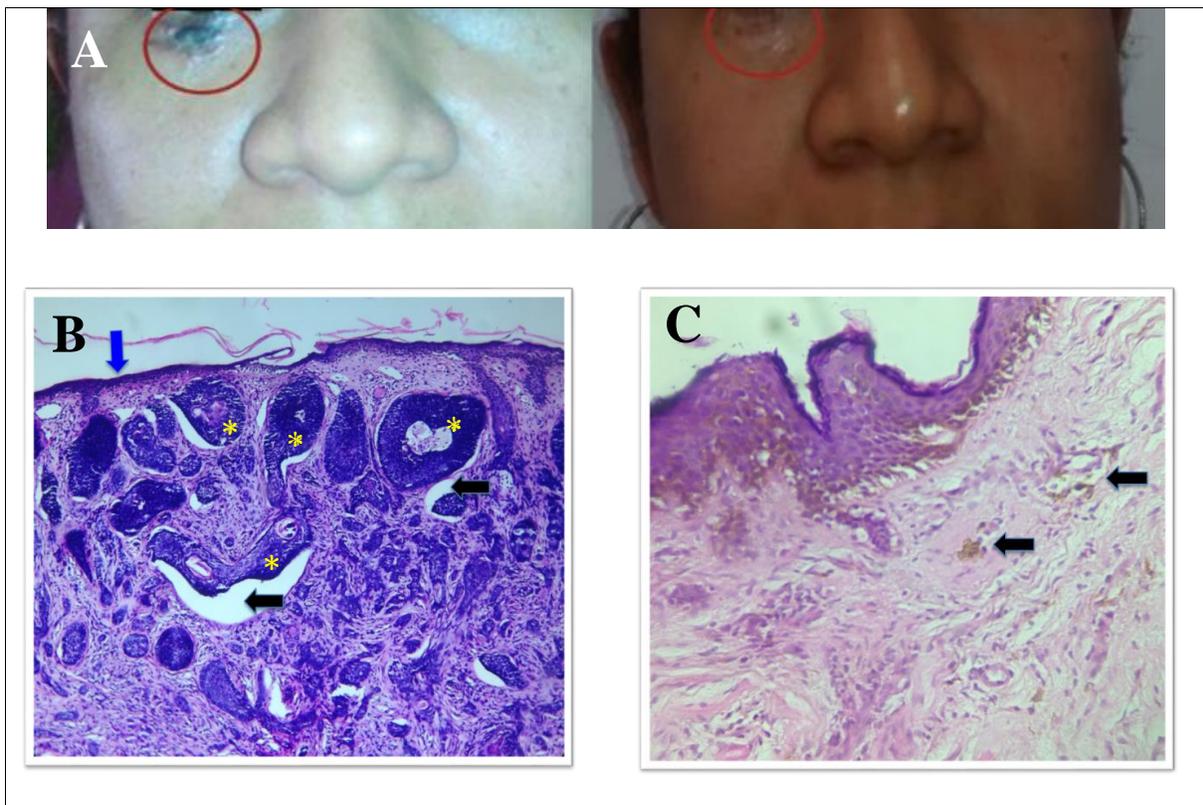


Figura 1. Evolución del Caso 1. A. Imagen inicial de la lesión (autorizada por la paciente); B. Biopsia previa al tratamiento de vismodegib. Descripción: Carcinoma de células basales, patrón sólido. Se aprecian los nidos tumorales con centros necróticos (asteriscos) y retracción peritumoral (flechas negras), localizados en la dermis papilar y reticular. Nótese el epitelio escamoso correspondiente a la piel del párpado (flecha azul). Tinción: Hematoxilina & eosina, aumento a 10X; C. Biopsia posterior al tratamiento con vismodegib. Descripción: se observa desaparición de las células tumorales, evidenciándose dermis papilar con melanóforos e incontinenencia pigmentaria (flechas negras), se considera lentigo solar sin evidencia de malignidad residual. Tinción: Hematoxilina & eosina, aumento a 40X.

Caso 2

Paciente masculino de 53 años de edad, de raza mestiza, con antecedentes de hipertensión arterial y labio hendido, ocupación agricultor, quien acude al servicio de dermatología por cuadro clínico de 2 años de evolución consistente en lesión de aspecto nodular de lento crecimiento, con mayor hiperpigmentación en los últimos meses en región paranasal izquierda de aproximadamente 2 cm. de diámetro, con bordes ulcerados. Por su aspecto neoplásico se considera realización de biopsia de la lesión la cual reporta nidos tumorales comprometiendo la dermis profunda en un patrón sólido, con halos de retracción peritumoral evidentes. Se ordena valoración por servicio de cirugía plástica quien según criterios de resecabilidad realiza cirugía y debido a persistencia de lesión residual, el servicio de oncología inicia tratamiento con Vismodegib según protocolo a dosis de 150 mg/día por 3 meses, presentando mejoría significativa con desaparición de la lesión tumoral, no presentando reacciones adversas al medicamento. Posterior a esto se realiza una segunda toma de biopsia la cual es reportada sin evidencia de tumor residual, ver figura 2. En la actualidad paciente sin signos de recaída tumoral con seguimiento oncológico periódico.

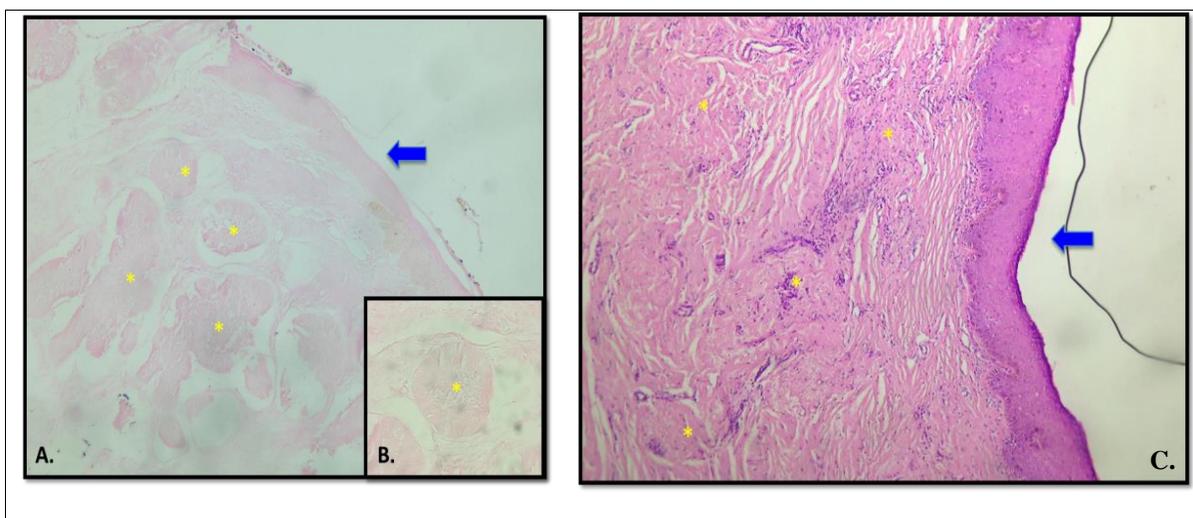


Figura 2. Evolución caso 2. A. Biopsia previa al tratamiento de vismodegib con aumento a 10x. Descripción: se aprecian los nidos tumorales (asteriscos) comprometiendo la dermis profunda en un patrón sólido, los halos de retracción peri tumoral son evidentes. La flecha azul señala la epidermis; B. con aumento a 40x se

aprecian los nidos tumorales (asterisco) con empalizada periférica. Tinción: Hematoxilina & eosina; C. Biopsia posterior al tratamiento con vismodegib. Descripción: se aprecia desaparición de los nidos tumorales, con reemplazo de estos por tejido colagenizado (asteriscos). La epidermis es señalada con una flecha azul, Tinción: Hematoxilina & eosina, aumento 10X.

Caso 3

Paciente femenina de 64 años de edad, de raza negra con antecedentes de hipertensión arterial e hipercolesterolemia, trabajadora informal independiente, quien refiere historia de lesión hiperpigmentada en cuero cabelludo en región parietal derecha de crecimiento lento desde hace aproximadamente 10 años, presentando mayor crecimiento y cambios en la coloración en los últimos meses, por lo que decide consultar al servicio de dermatología encontrándose hiperpigmentación de aproximadamente 10x8cm de diámetro, de bordes elevados, irregulares con apariencia neoplásica, procediendo a toma de biopsia por parte del servicio de cirugía plástica, la cual reporta Carcinoma basocelular, patrón reticulado en contacto con los márgenes, sin dermis libre de tumor, en ese momento por criterios de irsecabilidad remiten al servicio de oncología donde inicia tratamiento neoadyuvante con Vismodegib tabletas de 150 mg al día por 3 meses, presentando respuesta clínica de más del 80% con medidas aproximadas de 2x2cm, por lo que es revalorada por cirugía plástica programando cirugía de resección y reconstrucción con colgajo, con resultados de patología reportando ausencia de células tumorales, con reemplazo de estas por fibrosis cicatricial.

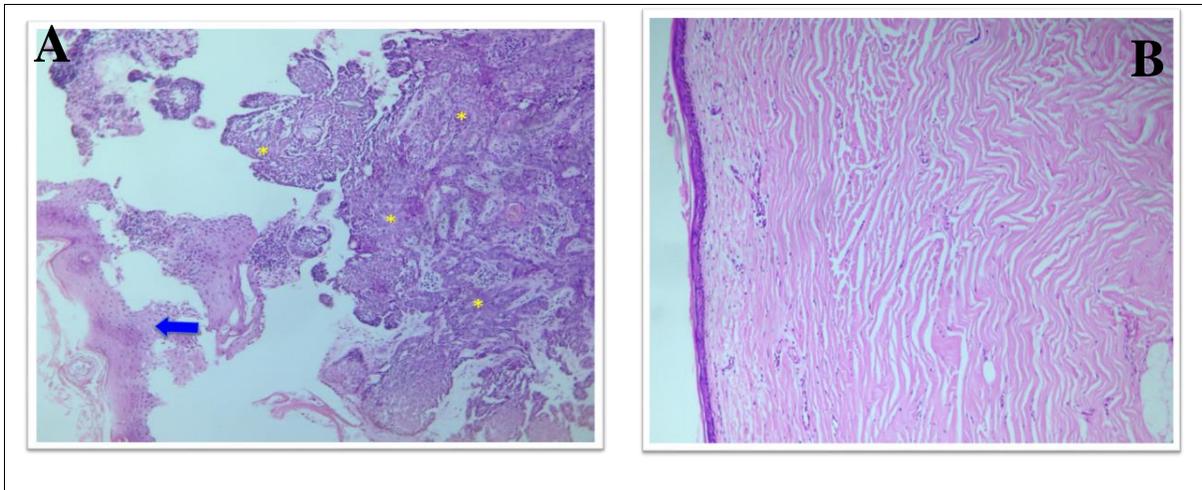


Figura 3. Evolución caso 3. A. Biopsia previa al tratamiento de vismodegib, se evidencia un patrón infiltrante con compromiso de toda la muestra, sin dermis libre de tumor (asteriscos). El epitelio escamoso del cuero cabelludo se ha separado de la dermis (flecha) Tinción: Hematoxilina & eosina, aumento a 10X.; **B.** Biopsia posterior al tratamiento con vismodegib. Descripción: no se encontraron células tumorales en esta muestra. En el sitio de la lesión previa tumoral fue reemplazada por fibrosis cicatricial. Tinción: Hematoxilina & eosina, aumento a 10X.

Caso 4

Paciente masculino de 72 años de edad, raza blanca, con antecedentes de Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial, de ocupación pensionado, quien hace 3 años fue manejado con cirugía plástica por lesión ulcerada en labio inferior que en su momento fue resecada en su totalidad con patología que reportó Carcinoma basocelular, con márgenes libres de lesión, fue reintervenido por el servicio de cirugía por presentar recidiva de la lesión por lo que se toma nueva biopsia que reporta carcinoma basocelular patrón morfeiforme, infiltrante hasta la dermis con bordes de resección comprometidos por lo que es remitido a oncología clínica para iniciar tratamiento con vismodegib tabletas de 150 mg por 2 meses, posterior al cual presentó respuesta clínica parcial mayor se programa a nuevo tratamiento quirúrgico con reconstrucción, la biopsia final muestra reducción de nidos tumorales sustituyendo zonas de tumor con tejido hialinizado, por tratarse de una lesión recidivante se deja en observación al paciente hasta determinar la progresión de la enfermedad.

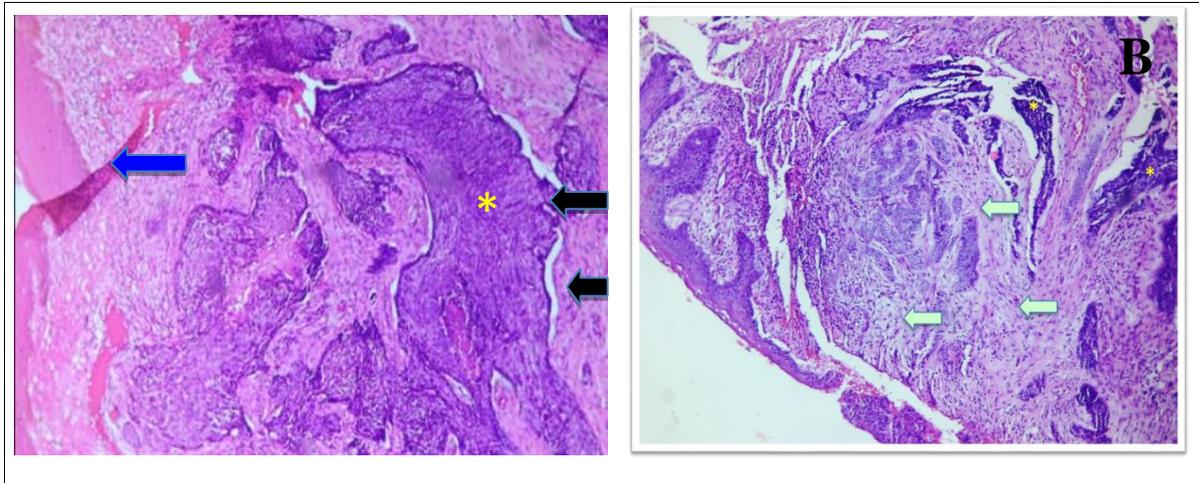


Figura 4. Evolución caso 4. A. Biopsia previa al tratamiento de vismodegib, Descripción: carcinoma de células basales, patrón sólido. Se aprecian los nidos tumorales (asteriscos) con empalizada periférica y retracción peritumoral (flechas negras), localizados en la dermis reticular. Nótese el epitelio escamoso correspondiente al labio (flecha azul). Tinción: Hematoxilina & eosina, aumento a 10X; **B.** Biopsia posterior al tratamiento con vismodegib. Descripción: Se aprecian los nidos tumorales (asteriscos) con evidente reducción de su tamaño, evidenciándose la aparición de un estroma hialinizado (flechas verdes) sustituyendo zonas previamente comprometidos por el tumor. Tinción: Hematoxilina & eosina, aumento a 10X.

11. DISCUSIÓN

El descubrimiento de las mutaciones en los genes PTCH1, SMO, y SUFU que se encuentran en más del 90% de los Carcinomas baso celulares, enfatizan la importancia de la vía Hedgehog (Hh) en su desarrollo (19-22). Los casos incipientes o delimitados de CBC pueden tratarse efectivamente con cirugía o radiación; sin embargo el manejo de los casos avanzados o metastásicos es más complicado, menos efectivo en términos de limitación de la lesión y de las deformidades y a la fecha no existe suficiente evidencia clínica de un tratamiento eficaz y seguro (5, 23, 30).

Siendo el vismodegib el primer inhibidor de la vía de Hedgehog para tratamiento oral del CBC la literatura al respecto de su efectividad es limitada y se reportan entre 30 y 43 % en

canceres metastásicos o avanzados (26, 29, 31, 32), en la presente serie de casos se observó una proporción de respuesta completa del 75% (3 de cuatro pacientes) con solo el 25% (1/4) de respuesta parcial; la media de tratamiento del presente estudio fue de 2,8 meses, menor que la descrita por el estudio ERIVANCE de 7,6 meses para respuesta completa (29); por otra parte se ha descrito la presencia de efectos adversos intolerables en aproximadamente el 30% de los pacientes (26, 29, 31), en el presente estudio se observó solo un 25% (1 paciente) con disgeusia y pérdida de peso, pero la sintomatología no impidió la finalización del esquema terapéutico, obteniendo una respuesta completa, hay que anotar que los intervalos de tratamiento fueron cortos entre 2 y 3 meses los que favorece la ausencia de efectos adversos como alopecia, astenia y dolores musculares que se observan con mayor tiempo de tratamiento continuo.

Es importante anotar que uno de los efectos adversos relevantes no documentados en esta serie es la hipertransaminasemia que puede ser muy severa en los primeros dos meses de tratamiento (26, 28, 29). En este estudio 2 de los 4 casos presentados, el Vismodegib se empleó como tratamiento previo a manejo quirúrgico definitivo, actualmente en la literatura existe controversia entre los tratantes de cuál es la zona y márgenes de cirugía a los que deben llevarse pacientes previamente tratados con Vismodegib con respuestas parciales o completas.

Con respecto a los hallazgos histopatológicos de las biopsias pre tratamiento con vismodegib son similares a lo mostrado por diverso autores (33-35), quienes describen los

nidos tumorales con células se encuentran dispuestas en empalizada, centros necróticos y retracción peritumoral; de la misma manera describen los hallazgos pos tratamiento con vismodegib como zonas hialinizadas reemplazando parte de la dermis adyacente a las mismas que anteriormente tenían evidencia de compromiso tumoral (33-35).

Como limitación de este estudio se destaca el bajo tamaño de la muestra con la alta proporción de pacientes sin reportes patológicos posteriores al manejo oral con vismodegib, lo cual puede favorecer al subregistro de los casos poco exitosos o de una efectividad positiva. Pero como aspecto positivo se resalta la buena respuesta clínica del vismodegib en pacientes con criterios de irrecesibilidad, alta probabilidad de deformaciones y en un caso de CBC recidivante posterior a manejo quirúrgico.

12. CONCLUSIONES

La introducción de la terapia con Vismodegib supone para los pacientes con carcinoma basocelular avanzado, que es relativamente frecuente con potenciales secuelas deformantes, la posibilidad de disponer de un tratamiento que ha demostrado reducir el tamaño del tumor y eliminar las lesiones visibles, siendo el primer fármaco de una nueva generación diseñado para inhibir selectivamente la vía de señalización de Hedgehog, con altas tasas de respuestas, como hemos mostrado en esta serie de casos, con una media de tratamiento de 2.8 meses con respuestas clínicamente favorables y una mínima cuota de efectos adversos todos en grado leve, apoyado por el corto periodo de tratamiento. Se deben realizar ensayos clínicos para definir la aplicabilidad terapéutica del vismodegib a otras neoplasias y definir mecanismos de resistencia en el manejo del CBC así como en que contextos se puede considerar el manejo con Vismodegib como neoadyuvante previo y posterior a una cirugía.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rueda X, Acosta de Hart A, Aristizabal L, Fierro E. Guías de práctica clínica para el tratamiento del carcinoma basocelular. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008;16(2):102-17.
2. Sharquie KE, Noaimi AA. Basal cell carcinoma: Topical therapy versus surgical treatment. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2012;16(2):41-51.
3. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre carcinoma basocelular. *Carcinoma espinocelular Guía de recomendaciones*. 2005:7-18.
4. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de Práctica Clínica con evaluación económica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular. Para uso de profesionales de salud. Guía No. 33. Bogotá, Colombia. 2014.
5. Mejía AM, Velásquez MM. Biología e inmunopatogénesis del carcinoma espinocelular y el basocelular. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología Y Cirugía Dermatológica [revista en internet]*. 2012:159-68.
6. Erb P, Ji J, Wernli M, Kump E, Glaser A, Büchner SA. Role of apoptosis in basal cell and squamous cell carcinoma formation. *Immunology letters*. 2005;100(1):68-72.
7. Gilabert R, Infante P, Redondo P, Torres E, García-Perla A, Sicilia D. Síndrome de Gorlin-Goltz: manejo del carcinoma basocelular facial. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2013;35(1):23-30.
8. Bordel-Gómez M, Miranda-Romero A. Carcinoma basocelular postraumático relacionado con pruebas epicutáneas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2009;100(7):606-10.
9. Cobourne MT, Xavier GM, Depew M, Hagan L, Sealby J, Webster Z, et al. Sonic hedgehog signalling inhibits palatogenesis and arrests tooth development in a mouse model of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Developmental biology*. 2009;331(1):38-49.
10. Lobos BP, Lobos SA. Cáncer de piel no-melanoma. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2011;22(6):737-48.
11. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1164-72.
12. Cajina-Vázquez A. Carcinoma Basocelular. *Rev Med Costa Rica y Centroam*. 2012;69(603):325-9.
13. Alcalá D, Medina A, Torres S, Navarrete G, Ramos A, Peralta ML, et al. Correlación clínica, histológica y dermatoscópica del carcinoma basocelular. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2013;22(1).
14. Sanchez G, Nova J, de la Hoz F. Risk factors for basal cell carcinoma: a study from the national dermatology center of Colombia. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2012;103(4):294-300.
15. Patterson JW. Chapter 31. Tumors of the epidermis. In *Weedon's Skin Pathology: Elsevier Health Sciences*; 2014. p. 806-7.
16. LeBoit PE. Chapter 1. Keratinocytuc Tumours. In *Pathology and genetics of skin tumours: IARC*; 2006. p. 15-9.
17. Jorgensen TJ, Ruczinski I, Shugart YY, Wheless L, Schaad YB, Kessing B, et al. A population-based study of hedgehog pathway gene variants in relation to the dual risk of basal cell carcinoma plus another cancer. *Cancer epidemiology*. 2012;36(5):e288-e93.

18. Conejo-Mir J, Conejo-Mir L. Nuevas dianas terapéuticas en carcinomas basocelulares. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana* 2010;38(3):105-8.
19. Cavicchioli ME, Araujo CG, Eduardo Antônio, Lourenço SV, Soares FA. Activation of sonic hedgehog signaling in oral squamous cell carcinomas: a preliminary study. *Human pathology*. 2011;42(10):1484-90.
20. Otsuka A, Levesque MP, Dummer R, Kabashima K. Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. *Journal of dermatological science*. 2015;78(2):95-100.
21. Teperino R, Aberger F, Esterbauer H, Riobo N, Pospisilik JA, editors. Canonical and non-canonical Hedgehog signalling and the control of metabolism. *Seminars in cell & developmental biology*; 2014: Elsevier.
22. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(5):e167-e78.
23. Ruiz-Salas V, Alegre M, Lopez-Ferrer A, Garces J. Vismodegib: revisión. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(8):744-51.
24. Ros-Lasierra MÁ. La vía de Hedgehog: embriogénesis y enfermedad. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2009.
25. Cross S, Bury J. The Hedgehog signalling pathways in human pathology. *Current Diagnostic Pathology*. 2004;10(2):157-68.
26. Aguayo-Leiva I, Ríos-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico en el carcinoma basocelular. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2010;101(8):683-92.
27. Castillo E, Pérez JA, Ponce A. Cáncer de piel no melanoma e inmunosupresión. *Cuad cir(Valdivia)*. 2010;24(1):40-6.
28. Zhang T, Chen M, Lü Y, Xing Q, Chen W. A novel mutation of the PTCH1 gene activates the Shh/Gli signaling pathway in a Chinese family with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;409(2):166-70.
29. Guevara-Gutiérrez E, García-Silva C. Curetaje y criocirugía en el tratamiento del carcinoma basocelular: resultado del seguimiento a cinco años. *Piel*. 2001;16(9):439-43.
30. García-Bustinduy M, Dorta S, Sáez M, Escoda M, Guimerá F, Fagundo E, et al. Tratamiento del carcinoma basocelular con radiaciones ionizantes. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2001;92(6):297-301.
31. Giménez-García R, Sánchez-Ramón S, Sanz-Santacruz C. Carcinoma basocelular múltiple tratado con imiquimod. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2003;94(1):110-2.
32. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatology online journal*. 2006;12(5).
33. Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. *Clinical therapeutics*. 2012;34(10):2039-50.
34. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): 18-month update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *J Clin Oncol*. 2013;31:abstr 9037.
35. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day B-m, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(1):60-9.
36. Pricl S, Cortelazzi B, Dal Col V, Marson D, Laurini E, Fermeglia M, et al. Smoothed (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma. *Molecular oncology*. 2015;9(2):389-97.

37. Aldabagh B, Yu J, Perkocha LA, Arron S. Histologic changes in basal cell carcinoma after treatment with vismodegib. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(11):1703-5.
38. Maier T, Kulichova D, Ruzicka T, Berking C. Noninvasive monitoring of basal cell carcinomas treated with systemic hedgehog inhibitors: pseudocysts as a sign of tumor regression. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):725-30.
39. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob J-J, 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. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):729-36.