

ARTICULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGIA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología  
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

# EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASOCELULAR LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO CON VISMODEGIB EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ENTRE LOS AÑOS 2014 Y 2015

TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BASAL CELL CARCINOMA WITH VISMODEGIB:  
EXPERIENCE AT THE NATIONAL INSTITUTE OF CANCEROLOGY DURING 2014 -2015.



ABR - JUN 2020 | VOL. 101 N°2

## Artículo Original

Rev. argent. dermatol. 2020; 101 (2): 1 - 15

Publicado en línea 2020, junio 07 / Published online 2020 Jun 07

Experiencia en el tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico con Vismodegib en el instituto nacional de cancerología entre los años 2014 y 2015.

## Autores | Contacto

Ojeda-Rodríguez K H 1, Contreras-Mejía F 2, Pulido-Prieto L 3, López-Daza D F 4

Médico, especialista en oncología clínica y medicina interna.  
Coordinador del grupo de oncología clínica del Centro Javeriano de Oncología – Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá D.C, Colombia.Médico, especialista en oncología clínica y medicina interna.  
Coordinador del grupo de oncología clínica del Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D.C., Colombia.

Médico, especialista en dermatología oncológica dentro del grupo de clínica de piel Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D.C., Colombia.

Epidemiólogo clínico dentro del Centro Latinoamericano de Nutrición (CELAN). Chía, Colombia.

Institución de realización de estudio: Instituto Nacional de Cancerología.  
Dirección: Calle 1 # 9 – 85. Código postal: 111511. Bogotá D.C., Colombia.

## Autor Corresponsal:

Kelman Hanael Ojeda Rodríguez

Email: [namlek74@hotmail.com](mailto:namlek74@hotmail.com), [kojeda@husi.org.co](mailto:kojeda@husi.org.co)

Financiación: El presente estudio fue desarrollado con la ayuda económica del Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá Colombia).

Conflicto de Interés: Posterior a la realización del presente estudio, el Dr. Kelman Ojeda y Dr. Fernando Contreras han recibido estipendio por concepto de conferencista patrocinado por Productos Roche.

Reconocimientos: Al Dr. Luis Alfonso Monterrosa. Departamento de pediatría. Saint John Regional Hospital en Saint John, New Brunswick, Canadá, por su ayuda en el presente trabajo.

Recibido: 05-03-2020

Recibido primer Corrector: 19/03/2020

Recibido segundo corrector: 30/04/2020

Aceptado para su Publicación: 11/06/2020

**Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés**

## ABSTRACT

**Introducción:** El carcinoma basocelular es el cáncer de piel más frecuente, y en su patogenía se ha descrito la activación de la vía Hedgehog. El Vismodegib, un inhibidor selectivo de esta vía ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada irreseccable o metastásica. El presente estudio describe la respuesta clínica al tratamiento con Vismodegib en una población de Colombia. **Materiales y métodos:** Presentamos una serie de casos entre enero de 2014-noviembre de 2015 del Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá Colombia). El tratamiento establecido fue Vismodegib (cápsulas de 150 mg vía oral diario), en ciclos cada 28 días hasta progresión o toxicidad limitante. El análisis estadístico se basó en el cálculo de proporciones en variables cualitativas, medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas. Se realizó análisis de supervivencia descriptiva (Kaplan-Meier). El análisis estadístico se realizó por el software estadístico STATA 11.0. **Resultados:** 33 pacientes fueron incluidos, de los cuales el 73% recibieron al menos 3 ciclos de tratamiento. De estos el 63,6% tuvieron respuesta parcial y el 12,1% presentaron respuesta completa.

**Introduction:** Basal cell carcinoma is the most frequent skin cancer, and the activation of the Hedgehog pathway has been described in its pathogenesis. Vismodegib is a selective inhibitor of this pathway, that has shown to be effective in the treatment of locally unresectable or metastatic advanced disease. The present study describes the clinical response to treatment with vismodegib in a Colombian population. **Methods:** We present a case series, carried out between January 2014 and November 2015 at the National Institute of Cancerology (Bogotá, Colombia). The established treatment was Vismodegib (capsules of 150 mg orally daily), in cycles every 28 days until progression or limiting toxicity. The statistical analysis was based on the calculation of proportions in qualitative variables, measures of central tendency and dispersion for quantitative ones. Descriptive survival analysis (Kaplan-Meier) was performed. The statistical analysis was performed by the statistical software STATA 11.0. **Results:** 33 patients were included, of which 73% received at least 3 treatment cycles. Of these, 63.6% had a partial response and 12.1% had a complete response. The mean of progression-free

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 de casos, a pesar de las irregularidades en el inicio y continuidad del manejo con Vismodegib, se obtuvieron tasas de respuesta similares a las previamente descritas.

and overall 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 frequent adverse events were: muscle spasms (35.2%), dysgeusia (24.7%) and alopecia (15%). Conclusion: In this series of cases, despite the irregularities in the initiation and continuity of management with Vismodegib, response rates were similar to those described in the literature.

**PALABRAS CLAVE:**

Carcinoma Basocelular, Proteínas Hedgehog, Antineoplásicos.

**KEY WORDS:**

Basal Cell Carcinoma, Hedgehog Proteins, Antineoplastic Agents.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es la principal causa de cáncer de piel no melanoma, presentando un bajo potencial metastásico, pero siendo localmente agresivo<sup>1</sup>. No es informado en los registros de cáncer en EEUU<sup>2</sup>; y representa el 79% de los cánceres de piel no melanoma,<sup>3</sup> con un incremento en las últimas décadas según información publicada en población canadiense y australiana<sup>3,4</sup>. Para 2012, se reportaron un total de 5.434.193 casos de cáncer de piel no melanoma en EEUU<sup>5</sup>.

El manejo establecido para los pacientes con enfermedad localmente avanzada no susceptible de manejo quirúrgico y enfermedad metastásica basaba en esquemas de quimioterapia derivados de platinos con escasa evidencia sobre su eficacia<sup>6,7</sup>. Estudios recientes, relacionaron el desarrollo y progresión del CBC con la activación de la vía del hedgehog<sup>8</sup>. Gracias a estos avances se desarrolló *Vismodegib*, un inhibidor de esta vía<sup>9-11</sup>. Su eficacia se demostró en el ensayo clínico ERIVANCE<sup>12</sup>, en el cual, la actualización final informó tasas de respuesta objetiva del 48.5% y 60.3%, en enfermedad localmente avanzada y metastásica respectivamente, con una mediana supervivencia global de 33.4 meses en enfermedad metastásica y no estimable en enfermedad localmente avanzada<sup>13</sup>. Con los hallazgos previamente descritos, la administración de medicamentos en Estados Unidos (FDA de sus siglas en inglés), y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos en Colombia aprobó su uso<sup>14</sup>.

En 2014 se inició el uso de *Vismodegib* en pacientes con CBC localmente avanzado o metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología (centro de referencia para manejo del cáncer en Colombia). Sin embargo, hasta esta fecha no se tienen conocimientos institucionales y sistemáticos de los pacientes tratados con *Vismodegib*, y sus respectivas respuestas clínicas, lo que limita las interpretaciones adecuadas por parte del equipo médico.

El presente estudio busca determinar la respuesta clínica del tratamiento con *Vismodegib* en pacientes con el CBC localmente avanzado o metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia) entre 2014 y 2015. Determinando un referente a nivel institucional, nacional y regional para demostrar la respuesta clínica al tratamiento con *Vismodegib*, que a nuestro conocimiento no existe evidencia en Latinoamérica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Presentamos una serie de casos que incluye pacientes mayores de 18 años diagnosticados mediante biopsia cutánea de carcinoma basocelular localmente avanzado no susceptible de manejo quirúrgico o metastásico con enfermedad medible, y que fueron tratados con *Vismodegib*. Todos los pacientes recibieron terapia con *Vismodegib* cápsulas de 150 mg vía oral diario en ciclos cada 28 días de manera continua hasta progresión de la enfermedad o toxicidad limitante. El estudio se realizó entre enero de 2014 y noviembre de 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá Colombia).

Las fuentes de información fueron bases de datos de pacientes tratados en el servicio de dermatología y los formatos de formulación del medicamento de oncología clínica, de las cuáles se extrajeron los pacientes que cumplían la definición de caso, por uno de los investigadores. La información fue registrada en el software de captura digital REDCap verificada por parte del grupo de monitoria institucional independiente. Las variables incluidas fueron características clínicas e histopatológicas

del tumor, así como características del tratamiento y sus eventos adversos, evolución de la enfermedad y desenlace.

Entre las características clínicas se describe edad en años, sexo, peso (kilogramos), talla (centímetros), estado funcional según escala Eastern Cooperative Oncology Group, tasa de filtración glomerular estimada por Cockcroft-Gault, comorbilidades en el momento del inicio del tratamiento con *Vismodegib*, localización primaria del tumor, tamaño tumoral definido como el diámetro en milímetros de la lesión diana, presencia y localización de metástasis. También se indagó el manejo previo con cirugía, radioterapia o 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 la descripción en la historia clínica. En caso de no ser claramente explícito, fue definido comparando el diámetro mayor de la lesión diana inicial con la señalada en el último control tras recibir al menos un ciclo de vismodegib. Se consideró enfermedad estable a la reducción del diámetro mayor < 30%, respuesta parcial como reducción ≥ 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 emplearon los criterios RECIST para evaluación por imagen<sup>15</sup>.

Para definir el grado de severidad de los efectos adversos, se utilizaron los criterios de la Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE 4.0)<sup>16</sup>. 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.

Los análisis estadísticos se realizaron por medio del paquete estadístico STATA 11.0 (STATA Corp TX EE. UU.). Se realizó un análisis descriptivo para las variables cuantitativas por medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cualitativas por medio de frecuencias y porcentajes. Se realizaron pruebas de bondad de ajuste normal (Shapiro-Wilk). Adicionalmente, se realizó un análisis descriptivo de supervivencia (Kaplan-Meier). Los eventos evaluados fueron muerte por cualquier causa y progresión de la enfermedad. Se reportó la media de supervivencia con intervalo de confianza al 95% y la supervivencia global acumulada a uno y dos años.

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología.

## RESULTADOS

A partir de los 42 pacientes elegibles, se incluyeron finalmente 33 pacientes. Nueve pacientes fueron excluidos debido a que no iniciaron la terapia prescrita con Vismodegib. Entre los pacientes incluidos, el 48.4% fueron mujeres y la mediana de edad fue de 76 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y síndrome de Gorlin (Tabla 1).

Características	% (n)
Sexo	
Hombres	51,5 (17)

Mujeres	48,4 (16)
<b>Estado funcional inicial</b>	
ECOG 0	63,6 (21)
ECOG 1	27,2 (9)
ECOG 2	6 (2)
ECOG 3	3 (1)
<b>Estado funcional final</b>	
ECOG 0	66,6 (22)
ECOG 1	27 (9)
ECOG 2	3 (1)
ECOG 3	3 (1)
<b>Comorbilidades</b>	
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)
<b>Localización del primario</b>	
Cabeza y cuello (†)	87,8 (29)
Tórax	6 (2)
Extremidades	6 (2)
<b>Presencia de metástasis</b>	
Si	9 (3)

No	30,3 (10)
Sin información	60,6 (20)
<b>Localización de metástasis</b>	
Ganglionar cervical	3 (1)
Pulmón	3 (1)
Múltiple (pleura, mediastino y pulmón)	3 (1)
<b>Tipo histológico – no. (%)</b>	
Mixto	72,7 (24)
Nodular	15,1 (5)
Infiltrativo	12,1 (4)
<b>Tratamiento local previo – no. (%)</b>	
Cirugía únicamente	21,2 (7)
Cirugía y radioterapia	18,2 (6)
No	60,6 (20)
<b>Número de ciclos recibidos</b>	
≥3 ciclos	73 (24)
<3 ciclos	27 (9)
(*) Se presenta una o más comorbilidades por cada paciente informado, por tanto, la sumatoria de los números absolutos descritos no corresponde a la población total del estudio. (†) Incluye 5 pacientes con compromiso del párpado.	

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de la población

En relación con las características tumorales, la mediana del diámetro mayor del tamaño del tumor fue de 30,0 mm y el patrón histológico mixto (al menos dos histologías diferentes en el mismo espécimen) fue el más frecuente en 79% de los casos. Los tres subtipos histológicos más frecuentemente informados en las variantes mixtas fueron: infiltrativo, micronodular y morfeiforme, en 95%, 33% y 16%, respectivamente.

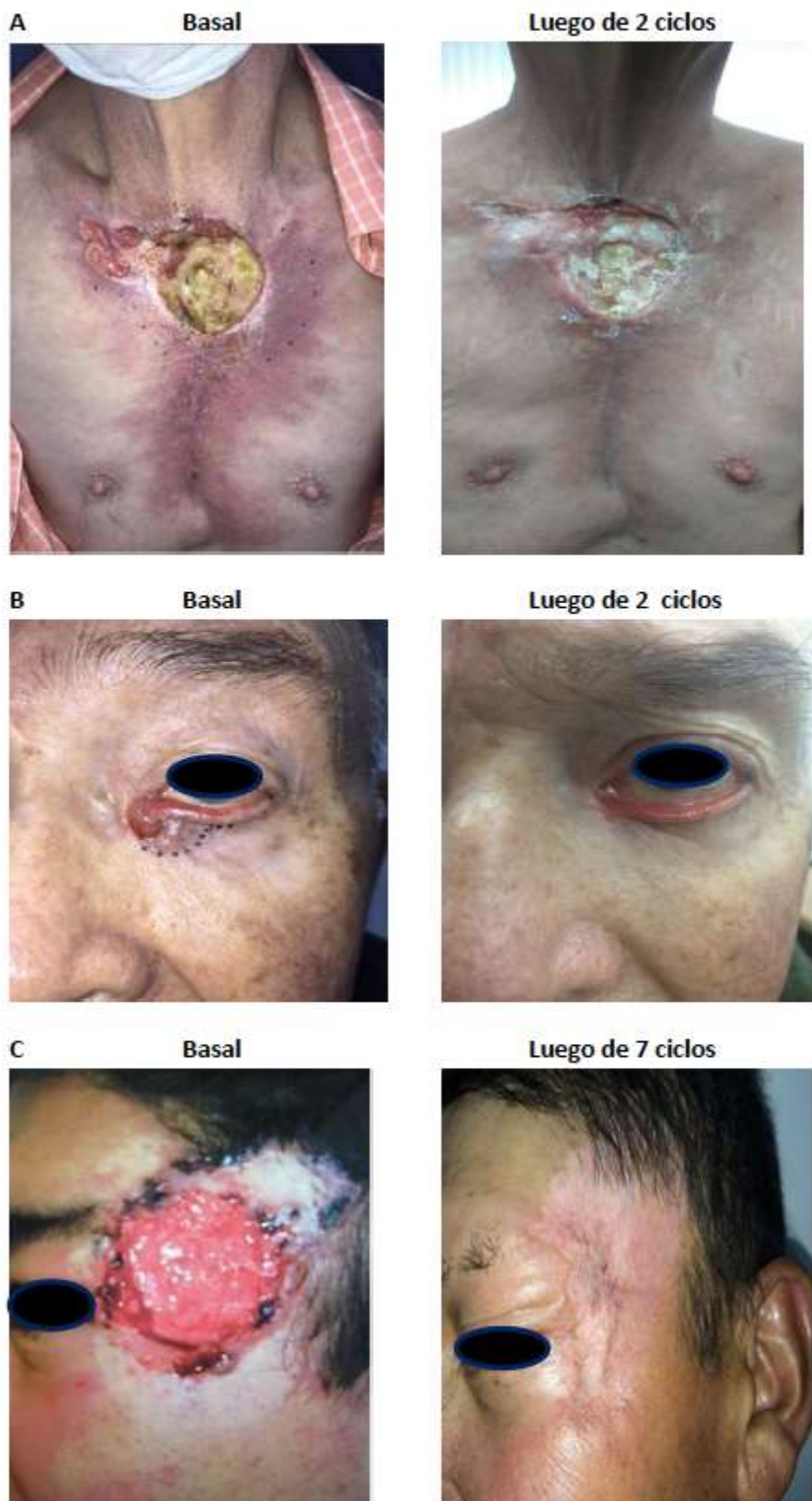
El 39,3% de los pacientes recibieron tratamiento local previo al uso de *Vismodegib*, siendo la escisión quirúrgica la principal intervención terapéutica. La mediana de duración del tratamiento con *Vismodegib* fue de 112 días y se observó una respuesta clínica al tratamiento en el 75.7% de los pacientes (Tabla 2 y Fig. 1).

Respuesta al tratamiento	% (n)
Enfermedad estable	18,1 (6)
Respuesta parcial	63,6 (21)
Respuesta completa	12,1 (4)
Progresión (*)	6 (2)

(\*): Progresión tumoral ganglionar y pulmonar.

Tabla 2. *Respuesta clínica al tratamiento con Vismodegib*

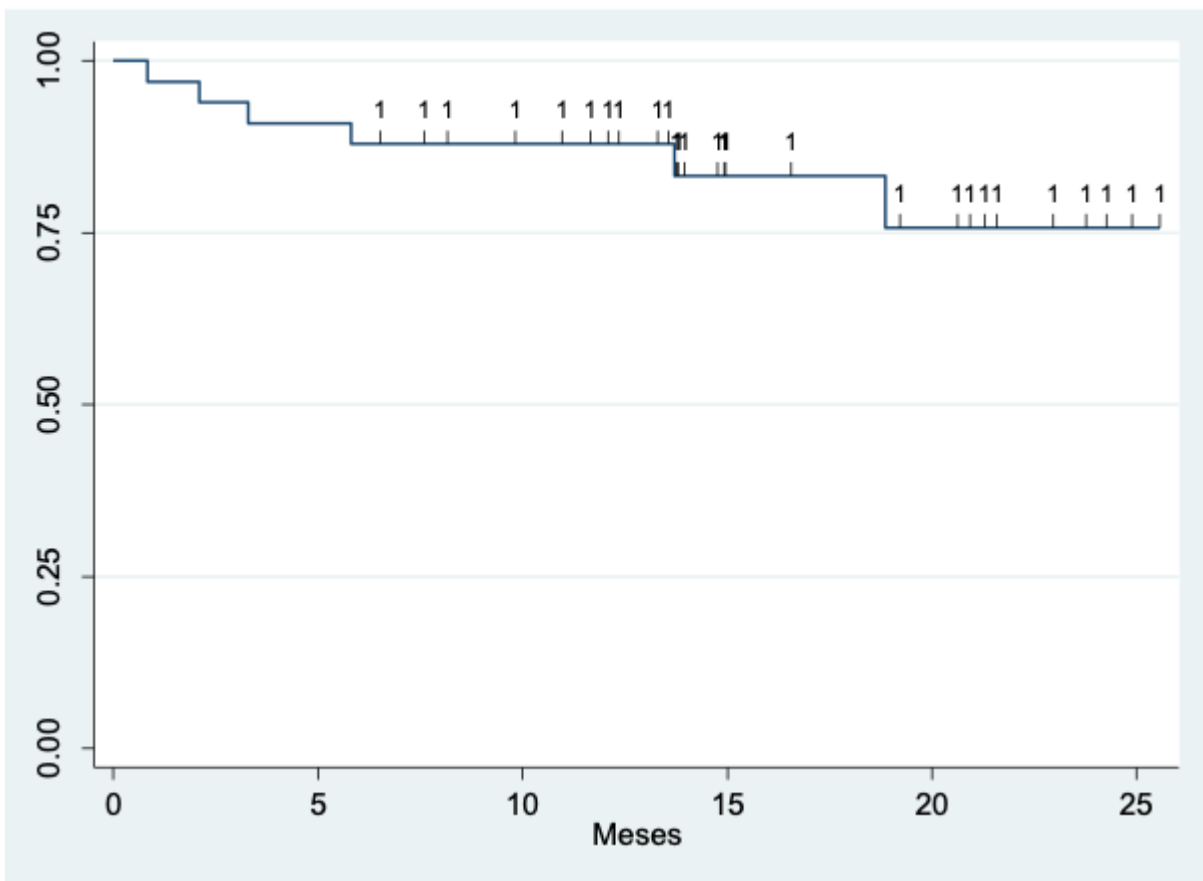




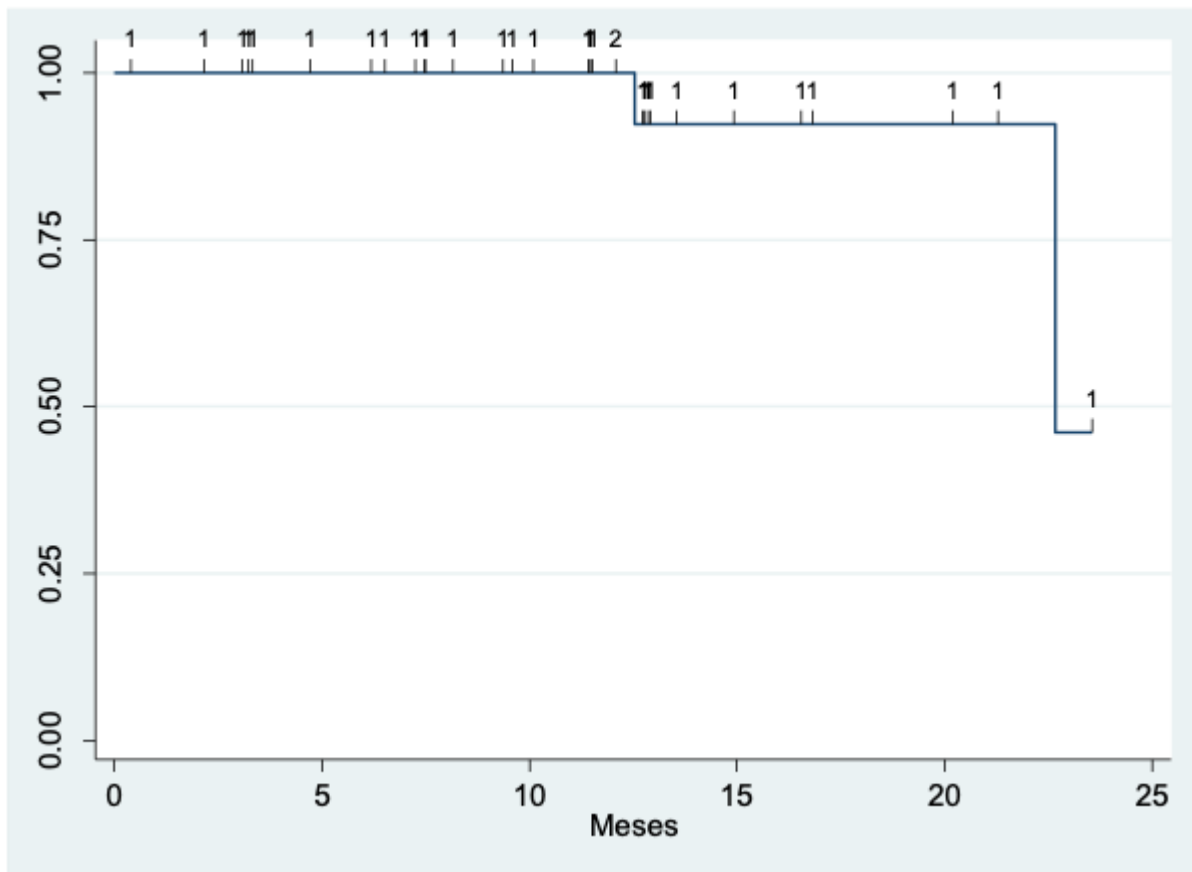
Experiencia en el Tratamiento del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado o Metastásico con Vismodegib – Revista Argentina de Dermatología

Figura 1. Fotografía de tres pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado tratados con Vismodegib. A. Varón con lesión en tórax anterior ulcerado, bordes irregulares, evidenciando respuesta parcial, actualmente en tratamiento continuo. B. Varón 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. C. Varón 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.

La media de supervivencia global de los pacientes tratados con *Vismodegib* fue de 21,7 meses (IC 95 % 18,9 a 24,4 meses) y la supervivencia global acumulada a uno y dos años fue del 87,8 % y 75,6 %, respectivamente (Fig. 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 del 100 % y 45,8%, respectivamente (Fig. 2). Aproximadamente el 66% de los pacientes no recibieron tratamiento continuo por problemas administrativos, baja adherencia terapéutica y/o toxicidad.



(a) Supervivencia global



(b) Supervivencia libre de progresión

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

Se registraron un total de 153 eventos adversos durante el periodo de tratamiento con *Vismodegib*, siendo los espasmos musculares (35.2%), la disgeusia (24.7%) y la alopecia (15%) los eventos más frecuentemente reportados (Tabla 3). Otros eventos adversos menos frecuentes fueron fatiga, creatininfosfoquinasa sérica elevada, cefalea y anorexia. Seis pacientes fallecieron durante el período de tratamiento con *Vismodegib*.

Evento	Cualquier grado (%)	Grado 1 (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)
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.

Tabla 3. *Eventos adversos*

## DISCUSIÓN

El CBC se origina de la capa basal de la epidermis y sus apéndices. Para algunos autores, son denominados epiteliomas, dado su bajo potencial metastásico, sin embargo, son localmente agresivos, comprometiendo además de la piel, tejidos blandos, cartilagosos y óseos<sup>1,16</sup>. En nuestra serie, un nueve por ciento presentó enfermedad metastásica a distancia, lo cual concuerda con la literatura a nivel mundial<sup>1,16</sup>; siendo los sitios más frecuentes pulmón, ganglios, y múltiple (pleura, mediastino y pulmón). Sin embargo, en 60,6 % de los casos, no se disponía de estudios de extensión que permitiera una adecuada clasificación de la enfermedad. 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*.

En esta investigación, se reportaron con mayor frecuencia las variantes mixtas, siendo el subtipo infiltrativo el más predominante, relacionándose este hallazgo con enfermedad localmente avanzada y metastásica<sup>17,18,19</sup>. Estos resultados son mayores, a los reportados por Sexton y colaboradores, quienes describieron un 38% de variantes mixtas<sup>20</sup>. Por otra parte, el subtipo nodular presente en 15% de nuestros pacientes, se relaciona con buen pronóstico dada su evolución indolente<sup>17</sup>.

El CBC es más frecuente entre los 55 y 75 años, en el género masculino, y en regiones cercanas al ecuador<sup>21,22</sup>. En esta investigación, se encontró una tendencia poblacional con una mediana de edad de 76 años, y una distribución de géneros similar. La edad avanzada en el momento del diagnóstico, los subtipos morfeiforme, micronodular e infiltrativo, y el tamaño tumoral superior a 20 milímetros se han descrito como variables de mal pronóstico<sup>23,24</sup> y fueron hallazgos presentes en nuestra

población. Además, el Síndrome de Gorlin es una genodermatosis que predispone al desarrollo de CBC, y éste fue presente en tres de nuestros casos<sup>24</sup>.

Los estudios ERIVANCE<sup>13</sup> y STEVI<sup>25,26</sup>, reportaron tasas de respuesta en CBC localmente avanzado, similares a las descritas en nuestra serie. La media de supervivencia global en nuestra serie fue inferior a la descrita en éstos estudios<sup>12,13,25,26</sup>, explicado por la pérdida de seguimiento de los pacientes e irregularidades en el inicio y continuidad del tratamiento con *Vismodegib*.

Jacobsen y cols, en una revisión sistemática, encontraron tasa de respuesta objetiva del 64,7% (IC 95%, 63,7% – 65,6%) y tasa de respuesta completa del 31,1% (IC 95%= 33,1% – 34,2%) en enfermedad localmente avanzada<sup>27</sup>. En nuestra serie, las tasas de respuesta fueron inferiores, explicado por las irregularidades del tratamiento, asociados al sistema de salud, que incluyeron recibir menos de 3 ciclos de *Vismodegib* (27%), retraso en inicio del tratamiento (9%) y pérdida de continuidad en el manejo (50%).

El último informe del estudio STEVIE recientemente publicado, reportó que sólo el 12% de los pacientes continuaban en tratamiento con *Vismodegib*, siendo la principal causa de suspensión los efectos secundarios.<sup>26</sup> En nuestra serie, el corto tiempo de exposición al tratamiento, no permitió evaluar este resultado. Los principales eventos adversos informados en estudio STEVIE en el primer año de tratamiento, destacan espasmos musculares (98%), alopecia (90.5%), disgeusia (80%) y pérdida de peso (56%)<sup>26</sup>. En nuestro estudio, coinciden en frecuencia los cuatro primeros eventos adversos, aunque con un mejor perfil de tolerancia, que se puede deber a las irregularidades en la continuidad del tratamiento con *Vismodegib* previamente descritas. Dentro de los eventos menos comunes, se encontró trastorno en amionotransferasa, creatininfosfoquinasa y electrolitos, similares a lo descrito en estudios ERIVANCE y STEVIE<sup>12,13,25,26</sup>.

La principal limitación del nuestro estudio es su diseño metodológico (descriptivo, retrospectivo y no aleatorizado), lo cual no permite la realización de inferencias estadísticas, introduce sesgos de información (mediante la revisión de historias clínicas y limitando la veracidad de éstas) y de selección (la cual es a juicio del médico tratante). El presente estudio es la base descriptiva para la realización de estudios de cohorte, o internacionales en una subpoblación latinoamericana que incluya un punto de comparación (estándar de cuidado o placebo).

En conclusión, en nuestra serie de pacientes con CBC localmente avanzado o metastásico tratados con *Vismodegib*, se obtuvieron tasas de respuesta similares a las descritas en la literatura, pese a las irregularidades en el inicio y continuidad del manejo.

## REFERENCIAS

1. Mohan S V, Chang A L. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3:40-45
2. Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(1):7-30.
3. Demers A A, Nugent Z, Mihalcioiu C et al. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53;2:320-8.
4. Marks R, Staples M, Giles G G. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int J Cancer*. 1993;53;4:585-90.

5. Rogers H W, Weinstock M A, Feldman S R et al. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151;10:1081-6.
6. Carneiro B A, Watkin W G, Mehta U K et al. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red cell aplasia. *Cancer Invest.* 2006;24;4:396-400.
7. Denic S. Preoperative treatment of advanced skin carcinoma with cisplatin and bleomycin. *Am J Clin Oncol.* 1999;22;1:32-4.
8. Pasca di Magliano M, Hebrok M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nat Rev Cancer.* 2003;3;12:903-11.
9. LoRusso P M, Rudin C M, Reddy J C, 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.
10. Keating G M. Vismodegib: in locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. *Drugs.* 2012;72;11:1535-41
11. Poggi L, Kolesar J M. Vismodegib for the treatment of basal cell skin cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 ;70;12:1033-8
12. Sekulic A, Migden M R, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171-9.
13. Sekulic A, Migden M R, Basset-Seguin N et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):332.
14. Registro INVIMA Vismodegib. Enero 2014. Accedido en Enero 2018. Disponible en: [http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1154564\\_2014002155.pdf](http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1154564_2014002155.pdf)
15. Baheti A D, Tirumani S H, Giardino A, et al. Basal cell carcinoma: a comprehensive review for the radiologist. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204;2:W132-40
16. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. Accedido en Enero 2018. Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
17. Marzuka A G, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88;2:167-79
18. Wrone D A, Swetter S M, Egbert B M, 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.
19. Rubin A I, Chen E H, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353;21:2262-9.
20. Sexton M, Jones D B, Maloney M E. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma: study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1118-26.
21. Chuang T Y, Popescu A, Su W P et al. Basal cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minnesota. *J Am Acad Dermatol.* 1990 ;22;3:413-7.
22. Reizner G T, Chuang T Y, Elpern D J et al. Carcinoma in Kauai, Hawaii: the highest documented incidence in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29;2 Pt 1:184-9

23. Bøgelund F S, Philipsen P A, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2007;87;4:330-4.
24. Correia de Sá T R, Silva R, Lopes J M. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncol.* 2015; 11;22:3011-21.
25. Basset-Séguin N, Hauschild A, Grob J J, 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.
26. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer.* 2017;86:334-348
27. Jacobsen A A, Aldahan A S, Hughes O B, et al. 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.