

ARTÍCULO ORIGINAL

Terapia intermitente con vismodegib para el CBC avanzado: experiencia en un centro de referencia oncológico en Colombia

Intermittent vismodegib therapy in advanced BCC: Experience in an oncology reference center in Colombia

Leonardo Pulido¹, María Ospina¹, Ángel O. Jaimes¹, José Carreño²

Fecha de sometimiento: 22/02/2022, fecha de aceptación: 20/04/2022

Disponible en internet: 29/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.859>

Abstract

Objective: To describe the clinical outcomes of patients with advanced basal cell carcinoma (BCC) treated with vismodegib in the Department of Dermatology-Oncology of the Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia, between June 2014 and January 2020.

Methods: A retrospective observational case series study was conducted. The clinical, histopathological, treatment, and clinical response variables are presented in tables and described using absolute and relative frequency measures for qualitative variables and central tendency measures for quantitative variables.

Results: A total of 55 patients with a median of 9 cycles of vismodegib and 18 months of treatment duration were analyzed; 34 patients (61.8%) discontinued treatment, 21.8% due to disease progression. An objective clinical response was observed in 80% of patients, with complete response in 41.8% and partial response in 38.2%. Adverse effects were reported in 53 patients (96.4%); the most frequent types were cramps in 76.3%, dysgeusia in 63.6%, and weight loss in 54.5%. These adverse effects were predominantly grade 1 and 2, obtaining grade 3 in 8.4% of the cases and no cases in grade 4.

Conclusion: This case series of patients with BCC who received an intermittent dosing schedule with vismodegib evidenced objective response rates comparable to those reported in prospective studies with a favourable safety profile and lower rates of high-grade adverse effects and treatment suspension due to this reason.

Keywords: vismodegib, hedgehog pathway inhibitor, basal cell carcinoma.

Resumen

Objetivo: Describir los desenlaces clínicos de los pacientes con Carcinoma basocelular avanzado (CBCa), tratados con vismodegib, en el servicio de dermatología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología (INC), entre junio de 2014 y enero de 2020.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo tipo serie de casos. Las variables clínicas, histopatológicas, de tratamiento y respuesta clínica se presentan en tablas y se describen mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas.

Resultados: Se analizaron 55 pacientes con una mediana de 9 ciclos de vismodegib y de 18 meses de duración de tratamiento. 34 pacientes (61,8%) suspendieron el tratamiento en el 21,8% de los casos debido a progresión de la enfermedad. Se obtuvo una respuesta clínica objetiva en el 80%, con respuesta completa del 41,8% y parcial en el 38,2%. Se documentaron efectos adversos en 53 pacientes (96,4%); los tipos más frecuentes fueron calambres en el 76,3%, disgeusia en el 63,6% y pérdida de peso en el 54,5%. La graduación de esos efectos adversos fue predominantemente grado 1 y 2, obteniendo grado 3 en un 8,4% de los casos y ningún caso en grado 4.

Conclusiones: Se presenta una serie de casos de pacientes con CBCa que reciben un esquema de dosificación intermitente con Vismodegib, observando unas tasas de respuesta objetiva comparable a las reportadas en estudios prospectivos, con un perfil de seguridad favorable con menores tasas de efectos adversos de alto grado y suspensión del tratamiento por esta causa.

Palabras clave: vismodegib, inhibidor de Hedgehog, carcinoma basocelular.

¹ Unidad Funcional Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción

El Carcinoma Basocelular (CBC) es el tumor maligno más frecuente a nivel mundial, con un incremento anual estimado en 5% en Europa y entre el 4 y 8% en Estados Unidos en las últimas 2 décadas. En Latinoamérica, Brasil tiene la mayor incidencia, con un reporte de 295 casos por 100 000 habitantes en el 2008; en Colombia se ha estimado una incidencia de 102 casos por 100 000 habitantes para el año 2020 (1-3).

Se ha reportado que entre el 1% al 10 % de los CBC pueden presentar un comportamiento localmente agresivo con un potencial metastásico entre el 0,0028% y el 0,55% (4). Para el CBC avanzado (CBCa), se puede considerar tratamiento con resección local amplia o radioterapia; sin embargo, un número importante de casos no son susceptibles de un tratamiento con intención curativa, dada la dificultad para garantizar un margen oncológico o el mayor riesgo de secuelas funcionales y/o cosméticas; por lo tanto, estos pacientes, posteriormente a una evaluación multidisciplinaria pueden ser candidatos a una terapia sistémica dirigida con intención paliativa para lograr control local, preservación de la función, supervivencia y calidad de vida (2, 5).

Alrededor del 90% de los CBC tienen mutaciones a nivel del gen PTCH1 y el 10% restante en la proteína smoothened (SMO) (2, 6). El Vismodegib fue el primer inhibidor de SMO con aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en el 2012, para el manejo de pacientes con CBCa que no fueran candidatos a radioterapia o cirugía. En Colombia, se autorizó el registro sanitario por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) desde el 2014 para el manejo de pacientes con diagnóstico de CBCa en los que la cirugía no es adecuada. La eficacia del Vismodegib fue reportada con una respuesta objetiva del 48,5% en carcinoma basocelular metastásico (CBCm) y de 60,3% en carcinoma basocelular localmente avanzado (CBCla) en el estudio ERIVANCE, y de 68,5% para CBCla y 36,9% para CBCm en el estudio STEVIE (7-9).

Es importante resaltar que los pacientes que reciben Vismodegib presentan al menos un efecto adverso y se ha reportado que la interrupción del tratamiento es tan alta como del 92,3%, principalmente por progresión de la enfermedad en un 27,9% o eventos adversos serios en un 23,8% de los casos (1, 9, 10). En la actualidad, existen dos grandes limitantes

para el tratamiento con Vismodegib; la primera es la alta frecuencia de efectos adversos y la segunda es la resistencia al medicamento. Con el objetivo de reducir el impacto de los efectos adversos sin afectar la eficacia, se han publicado estudios con esquemas de dosificación intermitente (9-13). También se han reportado mecanismos de resistencia farmacológica que podrían tener utilidad para identificar individuos susceptibles y poder desarrollar antagonistas con perfiles antirresistencia (14, 15).

En Colombia, son pocos los centros con experiencia en el manejo del Vismodegib. El Instituto Nacional de Cancerología posee la cohorte más grande de pacientes tratados con Vismodegib a nivel nacional, en su mayoría como monoterapia y en ocasiones asociado a otras modalidades terapéuticas. Contreras, Ojeda, Pulido y colaboradores, realizaron el primer estudio nacional reportando la respuesta clínica obtenida con Vismodegib en el Instituto Nacional de Cancerología, entre enero de 2014 y noviembre de 2015, con una tasa de respuesta objetiva del 75,6% y un 18,1% de enfermedad estable (16).

Con la implementación del vismodegib hemos observado que un porcentaje considerable de nuestros pacientes, por diferentes motivos, ha recibido el medicamento de forma intermitente, con tasas de respuesta y efectos adversos variables. El objetivo de la presente serie de casos es reportar la experiencia de nuestra institución, con especial atención a los desenlaces clínicos de los pacientes con CBCa tratados con Vismodegib y poder así consolidar bases para estudios prospectivos bajo esta modalidad.

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, tipo serie de casos, donde se evaluaron los desenlaces clínicos del tratamiento con vismodegib en pacientes con CBCa valorados en la Unidad Funcional de Dermatología del Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo comprendido entre junio de 2014 y enero de 2020.

Esta investigación cumplió con los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki y las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y con los parámetros establecidos por la normatividad nacional; adicionalmente, fue aprobado por el Comité

de Ética en Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología, con código asignado IX-023490 y fue vigilado por un equipo de monitoreo independiente que verificó la validez de la información registrada en RedCap (Research Electronic Data Capture). La fuente primaria de información fue el registro de historias clínicas de SAP (Sistema Transaccional de Gestión Administrativa y Asistencial del INC) bajo los diagnósticos C443 y C449 del manual CIE10, teniendo como criterios de inclusión a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de CBCa, que fueron evaluados en la Unidad Funcional de Dermatología del Instituto Nacional de Cancerología y que recibieron tratamiento durante al menos 4 ciclos con vismodegib en el periodo indicado.

Resultados

Se revisaron 87 registros clínicos de pacientes con CBCa, de los cuales se excluyeron 32. Se incluyó para el análisis la información de 55 pacientes que cumplieron criterios de elegibilidad (Figura 1). La mediana de edad para ambos sexos fue de 70 años (rango 30-90). Las características clínicas e histopatológicas se describen en la Tabla 1. Se identificó que la localización anatómica más frecuente del CBC fue en la región orbitaria con 30 casos (54,5%), el subtipo histológico más frecuente correspondió al CBC mixto con patrón histológico agresivo o infiltrativo con 46 casos (83,6%), y en 7 pacientes (12,1%) se documentó la presencia de metástasis.

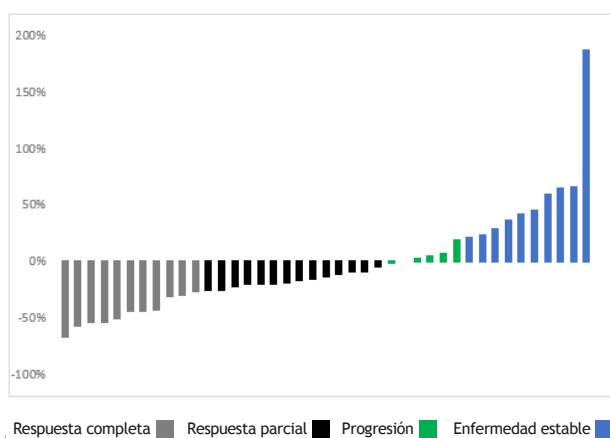


Figura 1. Tipo de respuesta clínica

Tabla 1. Características clínicas de la población

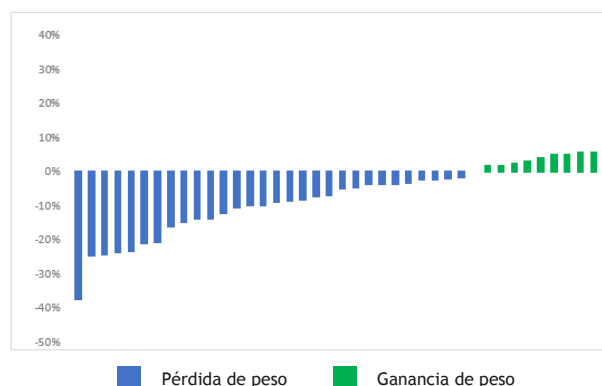
Variable	Categorías	N	%
Sexo	Femenino	23	41,8
	Masculino	32	58,2
Localización anatómica	Ocular	30	54,5
	Nariz	6	10,9
	Cuero cabelludo	4	7,3
	Frente	4	7,3
	Labio	4	7,3
	Mejilla	2	3,6
	Pabellón auricular	2	3,6
	Mentón	1	1,8
	Extremidades	1	1,8
	Tronco	1	1,8
Presencia de metástasis	No	48	87,3
	Si	7	12,7
Subtipo histológico	Mixto agresivo	46	83,6
	Trabecular	4	7,3
	Nodular	4	7,3
	Superficial	1	1,8
Invasión perineural de filete grueso	No	48	87,3
	Si	7	12,7

Las características del tratamiento y de respuesta clínica se describen en la Tabla 2. Los pacientes recibieron una mediana de 9 ciclos de Vismodegib (rango 4-74) y una mediana de duración de tratamiento de 18 meses (rango 4-78). Se documentó suspensión del tratamiento en 34 pacientes (61,8%) y las principales causas fueron por decisión médica en 14 casos (25,5%) y progresión de la enfermedad en 12 casos (21,8%); por su parte, la suspensión por decisión del paciente o toxicidad limitante se reportó en una minoría de los casos, con un 3,6% y 1,8%, respectivamente. En cuanto al tipo de respuesta clínica, en 23 pacientes (41,8%) se obtuvo una respuesta parcial y en 21 pacientes (38,2%) completa.

Tabla 2. Características del tratamiento y de respuesta clínica

	Mediana	Rango	
Ciclos de vismodegib	9 ciclos	(4-74)	
Duración del tratamiento	18 meses	(4-78)	
		N	%
Suspensión del tratamiento	Si	34	61,8
	No	21	38,2
Causas suspensión del tratamiento	Decisión médica	14	25,5
	Progresión enfermedad	12	21,8
	No dispensación EPS	5	9,1
	Decisión paciente	2	3,6
	Toxicidad alto grado	1	1,8
Tipo de respuesta clínica	Respuesta parcial	23	41,8
	Respuesta completa	21	38,2
	Progresión	8	14,5
	Enfermedad estable	3	5,5
Tipo de respuesta imagenológica	Con dato	38	
	Respuesta parcial	12	31,6
	Respuesta completa	11	28,9
	Progresión	10	26,3
	Enfermedad estable	5	13,2
Presencia de efectos adversos	Si	53	96,4
	No	1	1,8
	Sin información	1	1,8
Tipo de efectos adversos	Calambres	42	76,3
	Disgeusia	35	63,6
	Pérdida peso	30	54,5
	Alopecia	19	34,5
	Hiporexia	17	30,9
	Nauseas	7	12,7
	Transaminitis	6	10,9
	Diarrea	4	7,2
	Vómito	2	3,6
	Anorexia	1	1,8
	Artralgias	1	1,8

La evaluación clínica o imagenológica de la respuesta se realizó tomando el diámetro tumoral inicial en milímetros y se estableció el cambio porcentual de este diámetro al final del seguimiento. Este dato se documentó en 41 pacientes, estableciendo una respuesta parcial en 16 (39,2%), completa en 10 pacientes (24,3%), progresión en 10 (24,3%) y enfermedad estable en 5 pacientes (12,2%). (Figura 2).


Figura 2. Efectos adversos más frecuentes

Tomando la mediana de número de ciclos de tratamiento, que fue de 9 meses, se evaluó el tipo de respuesta clínica a partir de este número y se observó respuesta completa en 11 pacientes que habían recibido menos de 9 ciclos de tratamiento y en 10 pacientes que recibieron más de 9 ciclos de tratamiento; la respuesta parcial se documentó en 13 pacientes con tratamiento menor a 9 ciclos y en 10 pacientes que recibieron más de 9 ciclos de tratamiento. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Tipo de respuesta clínica

Tipo de respuesta clínica	Menos de 9 ciclos	Más de 9 ciclos	Total general
Enfermedad Estable	1	2	3 (5,5%)
Respuesta completa	11	10	21 (38,2%)
Respuesta parcial	13	10	23 (41,8%)
Progresión	2	6	8 (14,5%)
Total general	27 (49,1%)	28 (50,9%)	55

En cuanto a la seguridad del tratamiento, se documentaron efectos adversos en 53 pacientes (96,4%); los tipos más frecuentes fueron calambres en 42 pacientes (76,3%), disgeusia en 35 (63,6%) y pérdida de peso en 30 (54,5%) (Figura 2). Con menor frecuencia, se observó alopecia en 19 pacientes e hiporexia en 17; la graduación de esos efectos adversos se describe en la Tabla 4.

Tabla 4. Graduación efectos adversos

Efecto adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Total	
					n	%
Calambres	24	10	8		42	25,3%
Disgeusia	28	7			35	21,1%
Pérdida peso	12	12	6		30	18,1%
Alopecia	13	6			19	11,4%
Hiporexia	13	4			17	10,2%
Nauseas	5	2			7	4,2%
Transaminitis	4	2			6	3,6%
Diarrea	4				4	2,4%
Vómito	2				2	1,2%
Anorexia		1			1	0,6%
Artralgias	1				1	0,6%
Estreñimiento	1				1	0,6%
Cefalea	1				1	0,6%
Total	108 (65,1%)	44 (26,5%)	14 (8,4%)	0	166	100%

Discusión

El Vismodegib se ha posicionado en los últimos años como una herramienta terapéutica efectiva en el tratamiento del CBCa, particularmente en pacientes en quienes la cirugía con intención curativa no se considera apropiada o no es posible garantizar un margen oncológico por la dimensión y el compromiso tumoral. Múltiples estudios prospectivos han publicado la efectividad del tratamiento, obteniendo tasas de respuesta objetiva similares; siendo de 42,9% para CBC localmente avanzado (la) y respuesta objetiva de 30,3% en CBC metastásico (m) en el estudio ERIVANCE; en el caso del estudio STEVIE, se reporta una tasa de respuesta objetiva del 68,5% con 33,4% de respuestas completas en CBCla y de 36,9% en CBCm (8, 9). Resulta notable en el estudio STEVIE que, independientemente del número de interrupciones en el tratamiento permitidas hasta por 8 semanas, no se

observó un compromiso en la eficacia del Vismodegib (9, 17). Otros estudios como el EAS (Expanded Access study) reportan tasas de respuesta objetiva de 46,4%, con respuesta completa de 10,7% en CBC a y de 30,8% en CBCm (18). El estudio regiSONIC establece una tasa de respuesta clínica de 68%, con respuestas completas del 45% y parciales del 22% (19, 20).

En nuestra serie de pacientes con CBC avanzado, observamos tasas de respuesta favorables similares a lo reportado en la literatura, con una tasa de respuesta objetiva del 60% medible en estudios de extensión con imágenes como RMN o TAC y una tasa de respuesta clínica del 79%, sin encontrar diferencias en pacientes que recibieron entre 4 a 9 ciclos y los pacientes que recibieron 9 ciclos o más.

Con relación a la seguridad del uso del Vismodegib, se ha reportado que casi todos los pacientes (98%) que reciben el medicamento presentan al menos un efecto adverso, con altas tasas de presentación en los primeros 12 meses de la terapia, siendo efectos adversos serios alrededor del 23,8% que llevan a interrupciones temporales del tratamiento o suspensión hasta en el 31% de los casos. Los eventos adversos más frecuentes reportados en los estudios descritos son los calambres, la disgeusia, alopecia y pérdida de peso, que es similar a lo observado en nuestra serie institucional, señalando que las interrupciones por toxicidad de alto grado fueron del 1,8% y por decisión del paciente en un 3,6%, lo que puede sugerir una mejor tolerancia del tratamiento (9, 17, 19, 20).

En los estudios STEVIE y ERIVANCE se reportaron 35% de efectos adversos grado 3, entre 4,5% y 12,5% grado 4 y entre 3,8% y 7,7% grado 5 (9, 17). En la presente serie de casos, del total de efectos adversos reportados observamos un menor porcentaje en grado 3 y 4 según lo reportado en la literatura, obteniendo alrededor de 8% de efectos adversos grado 3 y ninguno para efectos adversos grado 4 o 5.

En el contexto del CBC avanzado, una vez se indica el inicio de la terapia con Vismodegib, el medicamento es administrado a largo plazo hasta que se presente progresión de la enfermedad o toxicidad limitante. Sin embargo, como se ha expuesto, los efectos adversos representan un porcentaje considerable en las causas de interrupción o suspensión del medicamento. En estudios como STEVIE y EAS se estableció la posibilidad de dar manejo a la toxicidad presentada con la

interrupción temporal del medicamento hasta por 8 semanas, observando una resolución de los efectos en la mayoría de los casos, permitiendo el reinicio del tratamiento con tasas de respuesta objetiva comparables a otros estudios (9, 18).

A partir de estas observaciones, para los pacientes con CBC avanzado que requieren una terapia a largo plazo con vismodegib y que presentan toxicidad moderada a severa, se podría plantear como alternativa un esquema de dosificación intermitente con el fin de mejorar la tolerancia al tratamiento y disminuir el riesgo de suspensión del mismo. Existen estudios que han utilizado diferentes esquemas de dosificación intermitente en CBC, tales como el estudio MIKIE, que comparó dos esquemas de administración intermitente con interrupciones de 8 semanas en pacientes con CBCs múltiples, observando un porcentaje de reducción en el volumen tumoral diana de hasta el 62,7% con una actividad sostenida durante 73 semanas de tratamiento con un perfil de seguridad aceptable y con menores tasas de efectos adversos grado 3 y 4. Otros estudios también han reportado un perfil de seguridad y de eficacia comparable entre esquemas de dosificación continua e intermitente (12, 21).

En nuestra institución, un número considerable de los pacientes valorados en la clínica de CBC avanzado en dermatología oncológica proceden de áreas rurales, lo que en ocasiones representa una dificultad para su desplazamiento a los controles médicos y para el acceso a la dispensación regular del medicamento. En otros casos, también notamos retrasos en la autorización y entrega del medicamento por parte de algunas entidades promotoras de salud. Lo anterior se correlaciona con el hallazgo principal en nuestra serie de una mediana de 9 ciclos recibidos en una mediana de tiempo de 18 meses; en la mayoría de los casos, estas interrupciones oscilaban entre 8 y 12 semanas. Es notable que las tasas de efectividad que observamos no se ven afectadas por el esquema de administración intermitente. Lo anterior podría estar en concordancia con una menor tasa de efectos adversos de alto grado, así como con una menor tasa de suspensión del tratamiento por toxicidad.

Debido a las irregularidades en la continuidad del tratamiento en nuestra población, observamos que la mayoría de las causas de suspensión del tratamiento se presentaron por decisión del personal médico a partir de una junta multidisciplinaria, con

el fin de consolidar la respuesta obtenida con otras alternativas terapéuticas como radioterapia, cirugía convencional, cirugía de mohs o métodos destructivos locales, manteniendo un seguimiento estricto en los pacientes.

En Colombia, mediante la Resolución 2292 de diciembre de 2021, se incluyó al vismodegib en el listado de medicamentos financiados por el plan de beneficios de salud, lo cual podría facilitar el acceso y la continuidad del tratamiento resolviendo en parte una de las principales barreras presentadas en nuestra población; sin embargo, aún existen controversias en relación con el tratamiento con vismodegib que permitan cambios en las guías de manejo, como son la posibilidad de considerarla una alternativa de tratamiento con intención curativa como monoterapia o como tratamiento neoadyuvante, así como recomendaciones en el uso de un esquema de dosificación intermitente o de bajas dosis para mejorar la tolerancia al medicamento en escenarios paliativos.

Lo anterior se basa en observaciones reportadas en algunas instituciones que tras la suspensión después de lograr una respuesta completa no han documentado recaídas en algunos pacientes, o en otros reportes de caso donde se ha utilizado el vismodegib como terapia neoadyuvante hasta obtener una respuesta completa y se consolida el tratamiento con cirugía o radioterapia (22-24). Para mitigar los vacíos e incertidumbres sobre estas posibilidades de manejo, se requieren estudios prospectivos en diferentes grupos poblacionales a nivel global con CBCa, que permitan afianzar estos hallazgos. Recientemente se publicaron los resultados del seguimiento a 3 años del primer ensayo clínico multicéntrico fase 2, que evalúa al Vismodegib en escenario neoadyuvante en pacientes con CBC localmente avanzado, VISMONEO, en el cual se administró el medicamento de forma continua durante 4 a 10 meses antes de la cirugía programada, una vez obtenida la mejor respuesta al tratamiento. La respuesta se determinó por la reducción del estadio del tumor de acuerdo con una clasificación quirúrgica propuesta de 6 etapas relacionadas con las consecuencias estéticas y funcionales de la cirugía, observando que el vismodegib neoadyuvante permite reducir el estadio del procedimiento quirúrgico para los CBC en localizaciones anatómicas funcionalmente sensibles (25). En cuanto al manejo neoadyuvante con radioterapia, en el último año se publicó el resumen del primer ensayo clínico que propone una estrategia

de terapia combinada de inducción con vismodegib durante 12 semanas y posteriormente consolidación con radioterapia y Vismodegib concomitante durante 7 semanas, para evaluar control locorregional a 12 meses como desenlace primario, así como tasa de respuesta global y supervivencia global o libre de progresión como desenlaces secundarios, cuyo manuscrito se encuentra en elaboración (26).

Sobre la posibilidad de utilizar dosis bajas para mejorar la tolerancia al medicamento, un estudio observacional retrospectivo realizado en un centro especializado en Italia, entre enero de 2016 y enero de 2020, estableció un esquema de mantenimiento “vacacional” de 150 mg a la semana para pacientes que presentaran una respuesta completa y toxicidad al medicamento, y que aceptaran continuar tomándolo, en comparación con pacientes con una respuesta completa que por un perfil de toxicidad mayor no deseaban continuar el medicamento; se observó que en el esquema de mantenimiento no se presentaron recidivas durante el año de seguimiento con disgeusia y calambres leves en 48% y 29% de los pacientes respectivamente, mientras que en los pacientes que suspendieron definitivamente el medicamento se reportó una recurrencia del 26,6% (27).

Apoyados en las experiencias reportadas por diferentes instituciones y los resultados del trabajo actual, consideramos que se podrían realizar cada vez más estudios prospectivos que evalúen el escenario neoadyuvante o esquemas de dosificación intermitente con tiempos de seguimiento entre 2 a 5 años para consolidar esta posibilidad terapéutica y masificarla a nivel global en beneficio de los pacientes con CBCa, reduciendo costos al sistema de salud y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Las principales limitaciones de nuestra serie de casos es el carácter observacional y retrospectivo de la metodología, cuya fuente principal de información son las historias clínicas; sin embargo, destacamos que el protocolo institucional para el seguimiento está basado en los ensayos clínicos con los que el Vismodegib obtuvo su aprobación FDA inicial, y se mantuvo estable durante el tiempo de observación.

En conclusión, se presenta una serie de casos de pacientes con CBC avanzado que reciben un esquema de dosificación intermitente con Vismodegib, en su mayoría por irregularidades en la dispensación y el acceso al medicamento, observando unas tasas de

respuesta objetiva comparables a las reportadas en estudios prospectivos en pacientes con CBC avanzado, con un perfil de seguridad favorable dado por menores tasas de efectos adversos de alto grado y suspensión del tratamiento por esta causa.

Responsabilidades éticas

Según las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, Resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Protección Social, esta investigación se considera sin riesgo ya que no se aplica ninguna intervención a las pacientes y los datos son extraídos de las historias clínicas.

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor para correspondencia.

Fuente de financiación

No se recibió financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Referencias

1. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(1):13-24. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.004>
2. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: Scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):359-72. <https://doi.org/10.1111/bjd.15321>
3. Sánchez G, Nova J, de la Hoz F. Factores de riesgo de carcinoma basocelular. Un estudio del Centro Nacional de Dermatología de Colombia. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(4):294-300. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.07.012>
4. Mohan S V, Chang ALS. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3(1):40-5. <https://doi.org/10.1007/s13671-014-0069-y>
5. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):303-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>
6. Epstein EH. Basal cell carcinomas: Attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(10):743-54. <https://doi.org/10.1038/nrc2503>
7. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2171-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113713>
8. 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):1021-1026. e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.021>
9. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86(2017):334-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022>
10. Sofen H, Gross KG, Goldberg LH, Sharata H, Hamilton TK, Egbert B, et al. A phase II, multicenter, open-label, 3-cohort trial evaluating the efficacy and safety of vismodegib in operable basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2015;73(1):99-105.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.013>
11. Tronconi MC, Solferino A, Giordano L, Borroni R, Mancini L, Santoro A. Tailored toxicity-driven administration of vismodegib in patients with multiple or locally advanced basal cell carcinoma: A pilot analysis. *Front Oncol*. 2020;10:1-6. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.563404>
12. Chanu P, Musib L, Wang X, Cheeti S, Girish S, Bruno R, et al. Vismodegib efficacy in advanced basal cell carcinoma maintained with 8-week dose interruptions: A model-based evaluation. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4):930-3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.07.036>
13. Yang X, Dinehart SM. Intermittent vismodegib therapy in basal cell nevus syndrome. *JAMA Dermatology*. 2016;152(2):223-4. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3210>
14. Gutzmer R, Solomon JA. Hedgehog pathway inhibition for the treatment of basal cell carcinoma. *Target Oncol*. 2019;14(3):253-67. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00648-2>
15. Zhang H, Sun Z, Liu Z, Song C. Overcoming the emerging drug resistance of smoothened: An overview of small-molecule SMO antagonists with antiresistance activity. *Future Med Chem*. 2018;10(24):2855-75. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0200>
16. Ojeda-Rodríguez K, Contreras-Mejía F, Pulido-Prieto L, López-Daza D. 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. *Rev Argentina Dermatología*. 2020;101(2):1-10. Disponible en: <http://rad-online.org.ar/wp-content/uploads/2020/10/Experiencia-en-el-tratamiento-del-carcinoma-basocelular-localmente-avanzado-o-metast%C3%A1sico-con-Vismodegib-en-el-instituto-nacional-de-cancerolog%C3%ADa-entre-los-a%C3%B1os-2014-y-2015.-1.pdf>
17. Sekulic A, Migden MR, Basset-Séguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, 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):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>
18. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):60-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.012>
19. Frampton JE, Basset-Séguin N. Vismodegib: A review in advanced basal cell carcinoma. *Drugs*. 2018;78(11):1145-56. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0948-9>
20. Lacouture M, Guillen J, Kudchadkar R, Rogers G, Olencki T, Tang JY, et al. 3341 The RegiSONIC disease registry study: Safety and effectiveness of vismodegib or surgery as primary treatment in patients with locally advanced basal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2015;51:S679-80. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)31859-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)31859-7)
21. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): A randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):404-12. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30072-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30072-4)
22. Basset-Séguin N, Dupuy A, Saiag P, Dalac-Rat S, Guillot B, Routier E, et al. VISMONEO - a phase II study assessing vismodegib in the neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma - Patients characteristics. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl6):vi399. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw379.49>
23. Block AM, Alite F, Diaz AZ, Borrowdale RW, Clark JI, Choi M. Combination trimodality therapy using vismodegib for basal cell carcinoma of the face. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/827608>

24. Gathings RM, Orscheln CS, Huang WW. Compassionate use of vismodegib and adjuvant radiotherapy in the treatment of multiple locally advanced and inoperable basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):e88-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.032>
25. Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Seguin N, Saiag P, Dupuy A, Dalac-Rat S, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant vismodegib in locally advanced basal cell carcinoma. *EClinicalMedicine*. 2021;35:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100844>
26. Venkatesulu BP, Hsieh CC. Proceedings of the American Radium Society®'s 103rd Annual Meeting. *American journal of clinical oncology*. 2021;44(10):S1-S145 <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000862>
27. Scalvenzi M, Cappello M, Costa C, Fabbrocini G, Luciano M, Villani A. Low-Dose vismodegib as maintenance therapy after locally advanced basal cell carcinoma complete remission: High efficacy with minimal toxicity. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(3):465-8. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00371-1>