

Definición y tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado. Consenso de expertos

Peñaranda Elkin¹; Rueda-Cadena Xavier²; Ariza-Gómez Santiago Andrés³; Medina Iván⁴; Sánchez-Vanegas Guillermo⁵

RESUMEN

Objetivo: generar recomendaciones basadas en consenso de expertos para el manejo del carcinoma basocelular localmente avanzado (CBCLA) en el contexto colombiano.

Materiales y métodos: se realizó un consenso formal con metodología de grupo nominal. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura para soportar el desarrollo del consenso de expertos. Se convocó a un grupo de expertos en el manejo del carcinoma basocelular localmente avanzado en Colombia y se estableció un grupo de conducción y un grupo de apreciación (panel de catorce expertos). Se definieron el alcance y las preguntas del consenso. Los grupos trabajaron en reuniones virtuales previas y finalmente en dos espacios presenciales donde se definieron las recomendaciones definitivas.

Resultados: el CBCLA se define como un tumor mayor de 2 centímetros, con compromiso de las estructuras profundas y uno o más de los siguientes criterios: tumor recidivante, bordes mal definidos, agresivo desde el punto de vista histológico y con invasión perineural. Para definir el manejo adecuado, el panel recomendó tener en cuenta los criterios del tumor, de la terapia y del paciente. El panel recomendó que en pacientes con CBCLA, en los que la cirugía no es adecuada, el tratamiento de elección es el vismodegib.

Conclusiones: los resultados del presente trabajo plasman, para el contexto colombiano, la definición de CBCLA y las recomendaciones generales para su manejo, incluidos los aspectos específicos de la terapia médica con vismodegib.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma basocelular; Consenso; Neoplasias cutáneas; Terapéutica; Tratamiento farmacológico.

1. Médico, Dermatólogo Oncólogo. Hospital Universitario la Samaritana. Clínica los Nogales. Bogotá. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9969-5217>
2. Médico, Dermatólogo Oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7766-1873>
3. Dermatólogo Oncólogo, Hospital de San José. Bogotá. ORCID <https://orcid.org/000-0001-6720-3118>
4. Médico. Oncólogo. Clínica Bonnadona. Barranquilla. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8450-8041>
5. Médico, MSc. Epidemiología Clínica. PhD. Salud Pública. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Epidemiología Clínica. SIIES: Investigación y Educación en Salud. Bogotá-Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4954-7803>

Correspondencia: Sánchez-Vanegas Guillermo; **email:** gsanchez@fucsosalud.edu.co

Recibido: 19/12/19; **aceptado:** 04/07/21

Cómo citar: Peñaranda, E; Rueda, X; Arisa, SA; Medina, I; Sánchez, G. Definición y tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vol 29(3): julio - septiembre, 2021, 196-213. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1162>

Financiación: Roche Colombia, **conflictos de interés:** ninguno

DEFINITION AND TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BASAL CELL CARCINOMA. EXPERT CONSENSUS

SUMMARY

Objective: To generate recommendations for the management of locally advanced basal cell carcinoma (LABCC) in the Colombian context, based on consensus of experts.

Materials and methods: A formal consensus was made, with nominal group methodology. A systematic literature search was conducted to support the development of consensus. A group of experts in the management of locally advanced basal cell carcinoma in Colombia was invited to participate and a conduction group and an assessment group were established (panel of fourteen experts). The scope and questions of the consensus were previously defined. The groups worked in virtual meetings and finally in two face-to-face sessions the recommendations were defined.

Results: The LABCC is defined as a tumor larger than 2 cm, with involvement of deep structures and one or more of the following criteria: recurrent tumor, poorly defined borders, histologically aggressive, with perineural invasion. To define the proper management, the panel recommended taking into account tumor criteria, therapy criteria, and patient criteria. The panel recommended that in patients with LABCC, in whom surgery is not adequate, the treatment of choice is vismodegib.

Conclusions: The results of this work reflect the definition of LABCC for the Colombian context, and the general recommendations for its management, including specific aspects of medical therapy with vismodegib.

KEY WORDS: Basal cell carcinoma; Consensus; Drug therapy; Skin neoplasms; Therapeutics.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es el tipo de tumor maligno cutáneo más frecuente en el mundo, con datos de incidencia que pueden llegar a más de 1000 casos nuevos por 100 000 habitantes por año en países como Australia, y con una clara tendencia de aumento en Europa y Norteamérica ^(1,2). En Colombia, la incidencia del cáncer de piel no melanoma (CPNM) pasó de 19 casos por 100 000 habitantes en el 2003 a 34 casos por 100 000 habitantes en el 2007 ⁽³⁾. De estos casos se estima, según el comportamiento descrito en una institución de referencia nacional, que el CBC corresponde al 60 % del CPNM ⁽⁴⁾.

El CBC puede evolucionar a una enfermedad localmente avanzada y, con menor frecuencia, a una enfermedad metastásica ^(5,6). No se han descrito datos específicos de la epidemiología de estas complicaciones en la población colombiana, pero se sabe que en la población americana la incidencia del carcinoma basocelular localmente avanzado (CBCLA) es de 1,83 casos por 100 000 personas por año, y aunque la tasa de mortalidad es baja ⁽⁷⁾, esta patología produce marcada destrucción local, ocasionando compromiso funcional y alteraciones de la calidad de vida del sujeto ⁽⁸⁾.

La primera línea de tratamiento para los pacientes con CBC es la cirugía ^(9,10); sin embargo, el tratamiento de los casos de CBCLA puede representar un reto, principalmente en pacientes donde la extensión tumoral es significativa o el resultado quirúrgico puede ocasionar una alteración estética mayor y funcional inaceptable ^(6,11). Para este tipo de pacientes no candidatos quirúrgicos, la radioterapia era la única alternativa viable; sin embargo, se han desarrollado medicamentos enfocados en contrarrestar las alteraciones genéticas que se producen en la vía de señalización *hedgehog*, lo que resulta en una activación de la vía aberrante y una proliferación incontrolada de las células basales ⁽¹²⁾. Específicamente, en el año 2012 fue aprobado por la FDA el vismodegib, una nueva molécula indicada para el tratamiento de pacientes con CBCLA y que no fueran candidatos para cirugía o radioterapia ^(13,14). En Colombia, el Invima otorgó el registro sanitario desde el año 2014 para pacientes con CBC localmente avanzado no quirúrgicos.

El vismodegib cuenta con una serie de estudios clínicos en los que se ha probado su eficacia y efectividad y además se ha evaluado su seguridad ⁽¹⁵⁾; sin embargo, de la práctica clínica habitual surgen una serie de inquietudes o cuestionamientos no resueltos del todo

y para los que la evidencia es aún insuficiente. Bajo este escenario, y dado que en Colombia existe un importante número de expertos en el tema, se decidió adelantar la presente investigación con el objetivo de generar una serie de recomendaciones basadas en la metodología de consenso formal, acerca de la definición apropiada del CBCLA y su manejo en el contexto colombiano.

MÉTODOS

Las recomendaciones planteadas en el presente trabajo fueron emitidas por un panel de expertos en el manejo del CBCLA, empleando la metodología de consenso formal, mediante la técnica de grupo nominal.

Selección de los expertos

Siguiendo las recomendaciones para el desarrollo del consenso formal, con la metodología de grupo nominal se estructuraron dos equipos de trabajo operativo. El primero denominado *grupo de conducción*, compuesto por dos expertos temáticos y un experto en métodos, quien estuvo encargado del diseño metodológico, la sistematización de los resultados y el análisis de los datos. El segundo equipo, denominado *grupo de apreciación*, estuvo conformado por once expertos. Dentro de los criterios para definir la experticia de los integrantes del panel, se tuvieron en cuenta los antecedentes de manejo de pacientes con esta patología, la participación previa en proyectos de investigación relacionados con el tema de interés, pertenecer a la sociedad científica correspondiente y haber participado como ponentes en eventos científicos del área. El investigador principal del presente proyecto, con base en los criterios definidos, invitó a participar al equipo de expertos por medio de una comunicación escrita y cada uno aceptó participar voluntariamente.

Definición de alcance y objetivos del consenso

El grupo de conducción planteó la necesidad de contar para Colombia con un conjunto de recomendaciones para el manejo del CBCLA y con base en este ejercicio se definió el alcance preliminar de este proyecto. Posteriormente, al grupo de expertos que habían aceptado participar (grupo de apreciación) se le solicitó el envío de un conjunto de preguntas de interés que, de acuerdo con su experiencia en el manejo de estos pacientes,

deberían ser abordadas en el consenso. El documento primario y los documentos enviados por cada uno de los expertos fueron sistematizados para dar lugar al documento con las preguntas definitivas.

Desarrollo del consenso formal, técnica de grupo nominal

El documento definitivo de alcance, objetivos y preguntas del consenso fue enviado a cada uno de los participantes. Frente a cada pregunta, los expertos plantearon su respuesta con base en su experiencia y en la evidencia científica disponible. Los documentos fueron diligenciados y enviados de vuelta al grupo de conducción, quien documentó las respuestas en una matriz definida para tal fin.

Con los insumos presentados se desarrollaron dos reuniones de consenso: la primera para la definición de caso de CBCLA y la segunda para tratar las preguntas específicas del tratamiento. Para cada pregunta se presentó una pequeña síntesis de la evidencia existente (cuando esta estuviera disponible), la matriz de recomendaciones sugeridas por los miembros del panel y una recomendación sugerida por el grupo primario. Después de esta presentación, se abrió el espacio para sugerencias, observaciones y recomendaciones del panel. Con base en los resultados de cada discusión, se ajustó la recomendación sugerida y se sometió a votación por parte del panel. Cada experto calificó la recomendación sugerida empleando una escala de Likert de 1 a 9, donde 1 se definió como “recomendación extremadamente inapropiada” y 9 como “recomendación extremadamente apropiada”. Cuando más del 90 % de los asistentes calificaron la recomendación por encima de 7, se consideró que se había alcanzado el consenso. En caso de no lograr el umbral de consenso, se realizó una nueva ronda de discusión para definir los ajustes requeridos y llevar a cabo una nueva ronda de votación.

Fase de finalización

Con las recomendaciones generadas en las reuniones presenciales, el grupo de conducción se reunió para sintetizar los resultados y obtener las recomendaciones sugeridas, las cuales fueron enviadas para una ronda de observaciones finales por parte del grupo de apreciación. Con esta última ronda de recomendaciones se obtuvieron las recomendaciones finales que se presentan a continuación, en el apartado de *Resultados*.

RESULTADOS

Se estructuraron y evaluaron veintiún preguntas relacionadas con la definición del CBCLA y su tratamiento. A continuación, se presenta cada pregunta y su respectiva recomendación.

Pregunta 1: ¿Cuál es la definición más apropiada de CBCLA para el contexto de aplicación colombiano?

Discusión

Los pacientes con CBCLA consultan, con frecuencia remitidos por los dermatólogos y cirujanos, al oncólogo y al radioterapeuta, por lo que es importante que todos los expertos que puedan tener un papel en la atención cuenten con una definición unificada que permita orientar el manejo. Los expertos consideraron que la necesidad de disponer de una definición precisa de CBCLA se hizo más evidente cuando estuvo disponible en el país una alternativa farmacológica indicada en el tratamiento de este tipo de pacientes. En la literatura mundial existe heterogeneidad en las definiciones de CBCLA. Hay quienes utilizan los mismos criterios que en el caso de los carcinomas escamocelulares, lo cual no es adecuado, pues el CBC tiene un comportamiento biológico diferente. Cuando se busca información en la literatura científica sobre el CBCLA, la mayor parte son revisiones y hay algunas referencias basadas en paneles de expertos en las que, basados en casos clínicos, se dan opiniones acerca de la definición del CBCLA (paneles franceses, ingleses y estadounidenses) ^(16, 17). Los conceptos emitidos se fundamentan generalmente en discusiones de los expertos. Con base en lo anterior, el panel de expertos colombiano recomienda emplear la siguiente definición:

Recomendación

El panel de expertos recomienda definir a los CBCLA como tumores mayores de 2 centímetros, con compromiso de las estructuras profundas. En áreas funcionalmente importantes de alto riesgo o críticas, tales como los párpados, la nariz y los periorificiales (zona H), deben considerarse los tumores mayores de 1 centímetro ⁽¹⁶⁾.

El panel consideró tener en cuenta las siguientes definiciones complementarias:

- Considerar un CBCLA cuando por el tamaño, la localización o el nivel de invasión una intervención quirúrgica completa es técnicamente imposible o significa la generación de secuelas estéticas o funcionales severas o inaceptables.

- Tumor recidivante.
- Tumor con bordes mal definidos.
- Tumor agresivo desde el punto de vista histológico.
- Tumor con invasión perineural.

El panel recomienda tener en cuenta que, en caso de CBC y para efectos de definir el tratamiento, el compromiso ganglionar debe ser considerado una metástasis, puesto que el 80 % de las metástasis del CBC se presentan en los ganglios regionales. Es decir que un paciente con compromiso ganglionar ya no hace parte de la categoría de CBCLA y debe ser considerado como un CBC metastásico.

Pregunta 2: ¿Cuáles son los criterios para definir las opciones de manejo de los pacientes con CBCLA en el contexto colombiano?

Discusión

Para esta pregunta fueron tenidas en cuenta algunas de las discusiones relacionadas en la pregunta de definición de CBCLA. Específicamente se resalta que la evidencia existente proviene de consensos de expertos, y para el caso específico de esta pregunta, el panel concluyó que para el caso colombiano sería factible aplicar los resultados del trabajo de Amici y colaboradores, quienes definieron los denominados *criterios TOP (Tumour, Operability, Patient)* ⁽¹⁸⁾.

Recomendación

El panel de expertos recomienda acoger la propuesta del panel de expertos franceses publicado en el año 2015 ⁽¹⁸⁾, adaptando los criterios al contexto local con base en las opiniones del consenso colombiano. La propuesta de criterios adaptada es la que se presenta a continuación.

Criterios del tumor

- Localización y tamaño del tumor:
 - Tumor >2 centímetros: se clasifica como *de alto riesgo* porque usualmente presenta patrones mixtos, aunque en la biopsia se encuentre un solo patrón. En tumores de mayor tamaño, es mayor la probabilidad de que tenga un patrón agresivo.
 - La importancia del tamaño depende también de la localización.
 - Áreas funcionalmente importantes/de alto riesgo/críticas: párpados, nariz y periorificiales (zona H): >1 centímetro.
 - Áreas no críticas (para el resto del cuerpo):

>2 centímetros.

- **Histología:**
 - La histología es fundamental para cirugía y radioterapia, tanto en términos del patrón (trabecular, morfeiforme, nodular y micronodular), como de la dispersión.
 - En los tratamientos con vismodegib no se han notado diferencias de acuerdo con la histología del tumor.
- **Riesgo de recidiva:** este es el factor pronóstico más importante. La respuesta a la radioterapia o a la cirugía es menor en tumores recidivantes en comparación con la respuesta de un tumor primario.
- **Persistencia:**
 - La persistencia está ligada a la localización. Puede afectar la decisión sobre la radioterapia y la cirugía.
 - Debe diferenciarse entre persistencia macroscópica del tumor o compromiso masivo frente a un compromiso focal o perineural.
- **Invasión periférica:** hace referencia a la invasión de estructuras críticas como el ojo, el conducto auditivo y la nariz.
- **Invasión perineural:**
 - La invasión perineural ayuda a definir el tipo y la extensión de la terapia. Es importante en cirugía y radioterapia para definir si el tumor es localmente avanzado.
 - Los tumores con invasión perineural tienen mayor tasa de recidiva. Después del tratamiento quirúrgico debe considerarse la radioterapia complementaria.
 - No se ha determinado si la invasión perineural es importante para definir la terapia con vismodegib. Es posible que lo sea porque este es un sitio de escape del tumor.
- **Estado de la enfermedad:**
 - Puede decirse que la importancia de este factor para el CBC es baja.
 - La estadificación que se aplica para el carcinoma escamocelular (CEC) no aplica al CBC, dado su bajo potencial metastásico.
 - No se recomienda el uso del TNM para el CBC.
- **Plano anatómico/profundidad:** en el CBCLA, el “plano crítico” se define cuando el tumor supera el tejido celular subcutáneo.

Crterios del paciente

- Debe tenerse en cuenta la autonomía del paciente y sus preferencias.
- Debe proporcionarse al paciente información completa y exacta para que pueda tomar una decisión. El paciente debe tener la posibilidad de re-

chazar la terapia propuesta.

- **Edad:** la edad es importante, aunque no determinante, en la definición de opciones terapéuticas como la radioterapia. Los pacientes jóvenes no son buenos candidatos, pues tienen mayor expectativa de vida y pueden desarrollar tumores inducidos por radio o presentar efectos secundarios a largo plazo. Por otra parte, en un paciente mayor puede aplicarse radioterapia en lugar de cirugía, de acuerdo con su edad y comorbilidades. El criterio de un umbral de edad puede ser arbitrario y ocasionar la negación de una opción de tratamiento en un paciente de edad avanzada, asumiendo la presencia de comorbilidades, sin que medie una evaluación de sus reales condiciones de salud.
- **Funcionalidad (ECOG/KPS):** se recomienda evaluar la funcionalidad del individuo con la escala ECOG de estado de desempeño (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*)⁽¹⁹⁾ o con el índice de Karnovsky-KPS (**Tabla 1**)⁽²⁰⁾. Para el tratamiento con radioterapia, habitualmente se recomienda el uso del KPS.
- **Entorno (soporte) psicosocial y familiar (cuidadores):** se recomienda un análisis del entorno familiar y del soporte psicosocial que garantice el cumplimiento de la terapia prescrita.
- **Comorbilidades:**
 - Se recomienda un análisis clínico de las comorbilidades y sus potenciales efectos sobre la terapia prescrita. Por ejemplo, en el caso de comorbilidades como la enfermedad de Alzheimer o la presencia de trastornos psiquiátricos, debe considerarse el balance riesgo-beneficio de las opciones existentes.
 - Se recomienda estudiar la opción de tratamiento en función de la presencia de dermatosis concomitantes (por ejemplo, no se recomienda la irradiación del paciente con síndrome de Gorlin).

Crterios de la terapia

- **Intención curativa frente a paliativa:** al hablar de intención curativa se hace referencia a una terapia frente al tumor en la que se logrará el control total de la neoplasia, sin evidencia de metástasis a distancia y con ausencia de tumor macroscópico residual. En el caso del CBCLA, algunos son curables y otros pueden requerir dos o tres pasos de terapia. Debe tomarse la decisión sobre cuál sería la secuencia de aplicación de las opciones terapéuticas disponibles.
- **Amputación/pérdida de la función.**

Tabla 1. Índices ECOG-IK: equivalencias

KPS	Condición	ECOG	Condición
100	Normal	0	Asintomático, actividad normal
90	Síntomas mínimos	1	Sintomático, puede deambular
80	Síntomas moderados, actividad normal		
70	Actividad disminuida, autocuidado normal	2	Encamado <50 % del día, asistencia mínima
60	Ayuda ocasional para autocuidado		
50	Ayuda constante, asistencia médica frecuente	3	Encamado >50 % del día, asistencia notable
40	Ayuda y asistencia médica		
30	Incapacidad grave, hospitalización habitual	4	Encamado todo el día, gravemente limitado
20	Hospitalizado y con tratamiento de soporte		
10	<i>Premortem</i>	5	Fallecido
0	Muerto		

Fuente: J Clin Oncol. 1984;2(3):187-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.3.187>

- Posibilidad de reconstrucción.
- Función estética.
- Efectos secundarios: deben evaluarse los efectos secundarios de acuerdo con las condiciones y características del paciente (por ejemplo, efectos de la radioterapia en el globo ocular). Si se tienen dos terapias con similares posibilidades de curación, la elección sería la que menos efectos secundarios o daño orgánico cause al paciente. El paciente, por su parte, puede rechazar la terapia cuando se le explican los efectos secundarios.

Pregunta 3: ¿Cuáles son las pruebas de diagnóstico clínico y paraclínico recomendadas para los pacientes con CBCLA?

Recomendación

El panel de expertos recomienda realizar los siguientes exámenes clínicos, de laboratorio y de diagnóstico en los pacientes con CBCLA:

- Examen clínico con revisión detallada por sistemas. Debe medirse con precisión el tumor en dos ejes y documentarse con fotografía. Valoración inicial y seguimiento mensual.
- Biopsia convencional para estudios histopatológicos (subtipo histológico) e inmunohistoquímica,

de ser requerida.

- Resonancia nuclear magnética (RNM) o tomografía axial computarizada (TAC): se recomienda su realización con contraste de la zona comprometida. Si es de la cabeza, debe hacerse con extensión al cuello. Solicitar el cálculo de RECIST al radiólogo (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).
- Exámenes de laboratorio basales: cuadro hemático, creatinina (si se eleva, se recomienda depuración de creatinina), glucemia, perfil hepático (fosfatasas y transaminasas), sodio, potasio, magnesio y creatina-fosfocinasa (CPK).
- Radiografía de tórax.
- Electrocardiograma.
- En caso de alteraciones en la radiografía de tórax, considerar la TAC de tórax.

Pregunta 4: ¿Los pacientes con CBCLA deben ser llevados a junta médica multidisciplinaria?

Discusión

Idealmente, en las patologías oncológicas y especialmente en casos complejos, como un carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico, las decisiones deben ser tomadas por una junta médica

multidisciplinaria que permita que se tome la mejor decisión para el paciente acerca de la conducta que deberá implementarse. Por otra parte, las decisiones conjuntas evitan los sesgos resultantes de los diferentes enfoques de los especialistas y ayudan a identificar diferentes perspectivas que pueden escapar a las apreciaciones de un solo profesional.

En el contexto colombiano, dado que la disponibilidad de tiempo y de especialistas es reducida, es importante tener en cuenta que no necesariamente todos los pacientes requieren ser discutidos en junta médica, especialmente cuando la indicación y el tipo de tratamiento son absolutamente claros.

Aunque durante la discusión debe tenerse en cuenta la opinión de todos los participantes, el eje debe ser el paciente. La junta definirá cuáles son las opciones de manejo, pero estas opciones deben ser presentadas y discutidas con el paciente, con quien se tomará una decisión definitiva. Esta decisión debe ser respetada, pues es el paciente quien va a asumir sus consecuencias. Las decisiones tomadas en la junta pueden cambiar con el tiempo debido a que la condición del paciente es dinámica por el curso clínico y por los problemas de índole administrativo del sistema de salud.

Recomendación

- Se recomienda que, en los casos en los que sea factible por disponibilidad de tiempo y recurso humano, los pacientes con CBCLA sean llevados a una junta médica multidisciplinaria.
- Si para la condición del paciente la indicación y el tipo de tratamiento son claros, es discreción del médico tratante prescindir de llevar el caso a la junta médica multidisciplinaria.
- Cuando no se cuenta con el recurso humano requerido o la oportunidad de atención de la junta médica multidisciplinaria es prolongada en tiempo, y esta situación puede afectar el pronóstico del paciente, el médico tratante deberá discutir con el paciente la mejor alternativa disponible y proceder con el tratamiento.

Pregunta 5: ¿Cuál es la composición recomendada para la junta médica multidisciplinaria?

Discusión

La composición de la junta médica puede variar de acuerdo con la disponibilidad de recursos y de los especialistas en cada institución. A continuación, se hacen recomendaciones sobre la composición ideal de

la junta en instituciones que cuentan con los recursos y el recurso humano requerido.

Recomendaciones

- Se recomienda que la junta médica interdisciplinaria cuente con los siguientes perfiles:
 - Dermatólogo-oncólogo: puede ser el coordinador o moderador de la junta, ya que es el especialista que conoce mejor el comportamiento de la enfermedad.
 - Oncólogo clínico: es el especialista con mayor conocimiento sobre el manejo farmacológico;
 - cirujano de cabeza y cuello: es quien conoce más del manejo quirúrgico de estos pacientes.
 - Dermatólogo general (si no se cuenta con un dermatólogo-oncólogo).
 - Radioterapeuta.
 - Cirujano plástico.
- De ser posible, se sugiere que la junta médica multidisciplinaria vincule, además, a los siguientes profesionales:
 - Cirujano oncólogo.
 - Experto en imágenes diagnósticas.
 - Patólogo-oncólogo.
 - Oftalmólogo-oncólogo.
 - Nutricionista.
- Se recomienda que incluso en ausencia de alguno de los profesionales sugeridos o recomendados, las instituciones cuenten con una junta médica multidisciplinaria, según su recurso humano disponible.
- Se recomienda que el médico tratante o quien presente al paciente conduzca la discusión.
- Se recomienda que todos los médicos participantes conozcan previamente la historia del paciente en detalle.

Pregunta 6: ¿Existen otras opciones no presenciales para la realización de la junta médica multidisciplinaria?

Discusión

Cuando la junta médica multidisciplinaria no pueda realizarse en forma presencial o no haya disponibilidad de los especialistas para realizarla en la institución, pueden considerarse otras formas de obtener su opinión sobre un caso específico. A continuación, se presentan una serie de opciones que fueron discutidas por el panel de expertos sobre este tópico, sin que representen las únicas opciones viables para su desarrollo.

Recomendaciones

- Se recomienda crear una red de especialistas de diferentes instituciones, especialidades y ámbitos de práctica, incluidas las redes institucionales o privadas.
- Estos grupos pueden reunirse para la junta de forma virtual, empleando medios disponibles para tal fin (Meet, Hangouts, Skype, Webex, entre otros).
- Puede crearse una junta que se reúna virtualmente empleando canales como WhatsApp.
- Pueden realizarse juntas asincrónicas, en las que se envía la documentación por correo electrónico y los miembros se pronuncian por esta vía.
- La opinión de la junta médica multidisciplinaria constituye un soporte para la toma de decisión, pero no es vinculante.
- La decisión final deberá ser tomada por el médico tratante y será discutida con el paciente.

Pregunta 7: ¿Cuál es la indicación de vismodegib?

Discusión

En Colombia, el vismodegib tiene registro sanitario aprobado por el ente regulador (Invima) para el tratamiento de pacientes adultos con CBCLA, en los que la cirugía no es adecuada. Pueden obtenerse respuestas completas en un 30 % de los pacientes. El panel recomienda su uso para la indicación aprobada y adicionalmente discute algunos casos que podrían considerarse usos no indicados en el registro sanitario (UNIRS) y que se plasman en recomendaciones a continuación.

Recomendaciones

El panel recomienda indicar vismodegib en las siguientes situaciones:

- Tratamiento de pacientes adultos con CBCLA en los que la cirugía no es adecuada.
- Tratamiento de un paciente con un CBCLA considerado inicialmente como quirúrgico pero que, al ser estadificado nuevamente, se convierte en irreseccable y puede ser candidato al uso de vismodegib, en los siguientes casos:
 - La necesidad de una gran amputación con una importante pérdida de la funcionalidad (ojo o conducto auditivo).
 - En el momento de la cirugía se confirma que no hay márgenes suficientes.
 - Una complicación durante la cirugía.
 - En un paciente con síndrome de Gorlin, en el que se tienen varios tumores muy cerca unos de

otros en un sitio crítico, como el párpado, con márgenes que se unen, puede considerarse un tumor localmente avanzado, y en el que la cirugía generaría una gran amputación con importante pérdida de la funcionalidad en el ojo y riesgo de que no se logre la intención curativa.

Pregunta 8: ¿Cuál sería la opción de manejo en un paciente con un CBCLA en el cual la cirugía no es una opción?

Discusión

La decisión entre hacer cirugía, radioterapia o administrar tratamiento farmacológico puede ser difícil. Antes de contar con opciones farmacológicas, para el cirujano de cabeza y cuello la primera opción de tratamiento en un CBCLA en órbita era la exanteración con fines curativos. Sin embargo, luego de conocer la respuesta al tratamiento con vismodegib y los resultados de efectividad^(21, 22), en la actualidad, la decisión en la mayoría de los casos será administrar vismodegib.

Recomendación

En pacientes con CBCLA, en los cuales la cirugía no es una opción, se recomienda que el paciente sea tratado con vismodegib en un primer tiempo.

Pregunta 9: ¿Qué factores deben considerarse para definir la terapia con vismodegib?

Discusión

El panel considera que cada paciente debe ser sujeto de una evaluación completa y su manejo debe ser individualizado, ya que sus características son diferentes y su estadificación es dinámica.

Cuando el médico considera que el paciente es candidato para ser tratado con vismodegib, es necesario que se asegure que el paciente podrá tener un adecuado seguimiento y que este se adherirá al tratamiento.

De acuerdo con el panel, deben considerarse los siguientes factores para definir la terapia con vismodegib.

Recomendación

Se recomienda tener en cuenta los siguientes factores para definir la terapia con vismodegib.

Condiciones del sistema

- Posibilidad de monitorización y seguimiento adecuado: por ejemplo, realización de imágenes diag-

nósticas adecuadas, comparativas y revisadas por el especialista.

- Accesibilidad al departamento de urgencias, en caso de ser requerido.
- Posibilidad de evaluación rápida y adecuada cuando hay progresión, con el fin de ofrecerle al paciente alguna alternativa de tratamiento.
- Posibilidad de acceso del paciente al medicamento.

Características del paciente

- Lugar de residencia: posibilidad de acceso a la consulta/seguimiento.
- Características del paciente y la familia que permitan evaluar la posible adherencia al plan terapéutico. Por ejemplo, el nivel educativo necesario para que el paciente pueda evaluar sus síntomas y detectar y reportar la aparición de eventos adversos.
- Importancia de la preservación de la función de los órganos (por ejemplo, la visión en un paciente joven).
- Tiempo de aparición de la lesión.
- Criterios de inoperabilidad.
- Antecedentes de cirugía o radioterapia.
- Evaluación por cirugía de cabeza y cuello o por dermatología oncológica.
- Edad.
- Comorbilidades.
- Posibilidad de embarazo.
- Estado psiquiátrico.

Pregunta 10: ¿Se requiere el uso previo de radioterapia para prescribir vismodegib? ¿Cuándo administrar vismodegib y cuándo radioterapia?

Discusión

El estudio STEVIE, que evaluó la seguridad del vismodegib en el tratamiento del CBCLA, dejó la idea en los médicos tratantes de que un paciente que no había recibido radioterapia no era candidato al uso del vismodegib⁽²¹⁾. Sin embargo, la evaluación de la efectividad del vismodegib no está determinada por la realización de radioterapia previa; en consecuencia, el panel concluye que un paciente puede ser tratado con vismodegib sin que previamente se le haya realizado radioterapia⁽²²⁾.

Cuando se tiene un paciente con CBCLA inoperable, se cuenta con dos opciones de tratamiento: administrar vismodegib o radioterapia. En general, los expertos recomiendan administrar inicialmente vismodegib y

luego radioterapia de consolidación, ya que el radio-terapeuta trabaja mejor con menos volumen tumoral. Por otra parte, la fibrosis, la cicatriz y la alteración vascular que produce la radioterapia no permiten que el medicamento llegue adecuadamente.

Actualmente se está desarrollando un estudio fase III en el que se administra simultáneamente vismodegib y radioterapia durante siete semanas. Preliminarmente, un estudio fase II ha concluido que inhibir la vía de señalización *hedgehog* incrementa la respuesta a la radioterapia en pacientes con CBCLA⁽²³⁾.

Recomendación

En cuanto a las consideraciones de radioterapia, el panel recomienda:

- En pacientes con CBCLA, candidatos a tratamiento con vismodegib, no es necesario administrar radioterapia previa.
- Se recomienda administrar terapia de consolidación con radioterapia luego del tratamiento con vismodegib.

Pregunta 11: ¿Quién debe formular el vismodegib?

Recomendación

El panel de expertos recomienda que el vismodegib sea formulado por médicos que tengan una especialidad oncológica (oncólogo clínico y dermatoncólogos) o como resultado de una junta médica en la que participen dichos especialistas.

Pregunta 12: ¿Cuál es la dosis y la duración del tratamiento con vismodegib?

Recomendaciones

- 150 mg/d. Ciclos de 28 días.
- No se recomienda hacer ajustes de dosis.

Pregunta 13: ¿Cuáles son los tiempos de tratamiento en ciclos, de acuerdo con la respuesta del paciente?

Discusión

Con base en la experiencia de los expertos y los resultados de los ensayos clínicos controlados, los pacientes que son buenos respondedores empiezan a mostrar respuesta desde el primer ciclo^(21, 22, 24, 25). Las respuestas normalmente son evidentes a los cuatro meses, pero se consolidan a los siete meses (ciclo 8). Con base en lo anterior, el panel recomienda:

Recomendaciones

- Si el paciente está respondiendo, no debe suspenderse el tratamiento antes de los nueve ciclos.
- Nunca debe administrarse vismodegib por menos de seis ciclos, a menos que haya progresión.
- Si hay progresión al tercer ciclo, debe retirarse el medicamento.
- Número mínimo de ciclos para decidir que hay respuesta completa: nueve.
- Número de ciclos para definir que no hay respuesta y se presenta progresión: tres.

Pregunta 14: ¿Durante cuánto tiempo se administra el vismodegib luego de haber obtenido respuesta completa?

Discusión

El panel plantea que esta decisión está soportada en la experiencia de los expertos, dado que no hay información publicada que permita responder la pregunta.

Recomendaciones

- Luego de la respuesta completa, debe continuarse la administración del vismodegib hasta que haya progresión, intolerancia al medicamento o que el paciente decida suspender el tratamiento.
- Cuando se presenta intolerancia (eventos adversos severos), puede suspenderse el tratamiento y reintentarse la terapia nuevamente luego de ocho semanas. Esta suspensión temporal del tratamiento debida a toxicidad se aplicó en el estudio STEVIE sin que se hubiera afectado el tratamiento ⁽²¹⁾.
- La posibilidad de que con el manejo continuo se genere resistencia no es una razón para la suspensión de la terapia.
- El panel recomienda administrar radioterapia en los pacientes con respuesta completa después de nueve a diez ciclos. En ningún caso se recomienda suspender el vismodegib antes de finalizar la radioterapia. Luego de la radioterapia, puede considerarse la suspensión de la terapia con vismodegib, pero se recomienda que esta sea una decisión de junta médica.
- También puede plantearse consolidación con cirugía si esta es adecuada posterior al tratamiento con vismodegib y la radioterapia puede ocasionar efectos secundarios importantes (por ejemplo, tumores en la órbita).

Pregunta 15: ¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento con vismodegib en caso de respuesta parcial o enfermedad estable?

Recomendaciones

- Se recomienda como mínimo la administración de al menos tres ciclos para evaluar si hay respuesta.
- En el ciclo nueve se define si la respuesta es parcial o el paciente está en enfermedad estable (enfermedad clínica sin progresión).
- Si el paciente tiene una respuesta parcial o está en enfermedad estable y se considera que el beneficio clínico supera los riesgos, la conducta es continuar el tratamiento.
- Si el paciente es operable o susceptible de radioterapia en ese momento, debe realizarse una nueva junta para plantear dichas opciones.
- Si hay toxicidad, se suspende el menor tiempo posible, mientras se supera la toxicidad.

Pregunta 16: ¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento con vismodegib en caso de resistencia secundaria o progresión?

Discusión

La resistencia primaria al vismodegib se espera en un 10 % de los pacientes, y de acuerdo con la experiencia del panel, la progresión por resistencia secundaria se presenta entre los 18 y los 20 meses en el 20 % de los pacientes que han presentado cualquier tipo de respuesta. Esta situación es mayor en el caso de la administración intermitente de la terapia. Por lo tanto, cuando se suspende el tratamiento por razones médicas, la intermitencia no debería ser larga (mayor de ocho semanas). El panel deja constancia de que las recomendaciones están basadas en la experiencia de los expertos ante la ausencia de resultados de estudios clínicos que muestren cómo debe manejarse la resistencia. Para los expertos del panel, la resistencia secundaria indica progresión y es un criterio de suspensión de la terapia.

Recomendaciones

- Se recomienda suspender la terapia en casos de resistencia secundaria.
- Se recomienda nueva junta para plantear otras opciones terapéuticas con cirugía o radioterapia en caso de que sean factibles. Si se hace cirugía, debe ser resección local amplia, incluida la cicatriz.

Pregunta 17: ¿Cómo debe ser el seguimiento clínico y con exámenes paraclínicos de un paciente en tratamiento con vismodegib?

Recomendaciones

- Se recomienda que el paciente tenga un segui-

- miento clínico mensual.
- La periodicidad de los controles puede ajustarse dependiendo de la respuesta, la tolerancia al tratamiento y el lugar de residencia.
- Los exámenes paraclínicos sanguíneos se solicitan de manera mensual inicialmente, y según tolerancia pueden pedirse cada dos o tres meses para evaluar la toxicidad.
- Para evaluar la respuesta al tratamiento, deben pedirse imágenes diagnósticas a los tres meses (respuesta inicial) y a los nueve meses. También pueden solicitarse imágenes según los hallazgos clínicos en el curso de la enfermedad (por ejemplo, documentar la sospecha de progresión de la enfermedad).
- La biopsia puede estar indicada para documentar la progresión de la enfermedad en casos que lo ameriten.
- Se recomienda solicitar pruebas de función hepática mensualmente.

Pregunta 18: ¿Cuál es el perfil de seguridad del vismodegib para el tratamiento de pacientes con CBCLA?

Discusión

Existen dos revisiones sistemáticas que han evaluado

la seguridad de vismodegib ^(15, 26). La más reciente, publicada en el año 2018, incluyó los resultados de 1250 pacientes ⁽¹⁵⁾.

En la **Tabla 2** se presenta el porcentaje de eventos estimado y su respectivo intervalo de confianza.

De acuerdo con la experiencia reportada por los expertos del panel, en el contexto local los principales eventos adversos asociados con el tratamiento con vismodegib son:

- Espasmo muscular/calambres: principalmente nocturnos y que, en general, no requieren tratamiento (80 %-85 % de los pacientes).
- Ageusia, hipogeusia y disgeusia: aparece generalmente luego de los tres primeros ciclos, cuando la hipogeusia progresa a ageusia.
- Alopecia.

Recomendaciones

Después de la discusión, el panel propone las siguientes recomendaciones para el manejo de determinados eventos adversos ⁽²⁷⁾:

- Para el tratamiento de los espasmos musculares

Tabla 2. Frecuencia de eventos adversos reportada en la revisión sistemática de Xie y colaboradores, 2018 (síntesis de 14 ensayos clínicos) ⁽¹⁵⁾

Evento adverso	Porcentaje (%)	IC 95 %
Espasmos musculares	68,2	49,4-87,1
Disgeusia	55,2	36,3-74,1
Alopecia	58,9	39,5-78,3
Pérdida de peso	31,3	10,9-51,8
Fatiga	24,5	4-45,1
Náuseas	21,2	0,1-42,3
Mialgias	9,6	0-38,3
Vómito	3,7	0-43,5
Carcinoma escamocelular	4	0-27
Incremento de la creatinina	11,5	No reportado
Diarrea	17,1	0-39,1
Disminución del apetito	21	0-44,8
Amenorrea	35	0-95

Fuente: Construcción propia de los autores basados en Xie y colaboradores ⁽¹⁵⁾

o los calambres, los expertos recomiendan que el médico tratante contemple las siguientes alternativas para su manejo: terapia física (estiramientos), acetaminofeno, amlodipino, pregabalina, marihuana medicinal (3-5 gotas, dos a tres veces al día), levocarnitina e interrupción del tratamiento por dos a cuatro semanas.

- Para el tratamiento de la ageusia, hipogeusia o disgeusia, los expertos recomiendan que el médico tratante contemple las siguientes alternativas para su manejo: consumo de comidas picantes, marinar la carne, comida fría, dulces artificiales, limón en la comida, uso de cubiertos plásticos, uso de pitillo, lavado de dientes y lengua previamente a las comidas, enjuagues antibacterianos y con bicarbonato, marihuana medicinal, suplemento de zinc y valoración por nutrición.
- Frente al evento adverso de alopecia no existe evidencia acerca de su tratamiento.

Pregunta 19: de acuerdo con la experiencia del panel, ¿cómo consideran que es la adherencia al tratamiento de los pacientes con CBCLA en el contexto local?

Discusión

El panel considera que, cuando hay respuesta evidente al tratamiento y los efectos de la terapia son notorios, se logra una adherencia cercana al 100 %.

El panel considera que en el contexto local los principales problemas de adherencia derivan de las barreras de acceso al tratamiento. Estas barreras son de origen administrativo y se hacen más evidentes en el régimen subsidiado.

Recomendación

El panel de expertos no formuló recomendaciones específicas en este apartado.

SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

Definición de CBCLA

El CBCLA es un tumor mayor de 2 centímetros, con compromiso de las estructuras profundas. En áreas funcionalmente importantes, de alto riesgo o críticas, tales como los párpados, la nariz y los periorificiales (zona H), deben considerarse los tumores mayores de 1 centímetro.

El panel consideró tener en cuenta las siguientes defi-

niciones complementarias:

- Considerar un CBCLA cuando por el tamaño, la localización o el nivel de invasión una intervención quirúrgica completa es técnicamente imposible o significa la generación de secuelas estéticas o funcionales severas o inaceptables.
- Tumor recidivante.
- Tumor con bordes mal definidos.
- Tumor agresivo desde el punto de vista histológico.
- Tumor con invasión perineural.

Criterios para definir las opciones de manejo

Criterios del tumor

- Localización y tamaño del tumor:
 - Tumor >2 centímetros: se clasifica como *de alto riesgo* porque usualmente presenta patrones mixtos, aunque en la biopsia se encuentre un solo patrón. En tumores de mayor tamaño, es mayor la probabilidad de que tenga un patrón agresivo.
 - La importancia del tamaño depende también de la localización.
 - Áreas funcionalmente importantes/de alto riesgo/críticas: párpados, nariz y periorificiales (zona H): >1 centímetro.
 - Áreas no críticas (para el resto del cuerpo): >2 centímetros.
- Histología:
 - La histología es fundamental para la cirugía y la radioterapia, tanto en términos del patrón (trabecular, morfeiforme, nodular o micronodular) como de la dispersión.
 - En los tratamientos con vismodegib no se han notado diferencias de acuerdo con la histología del tumor.
- Riesgo de recidiva: este es el factor pronóstico más importante. La respuesta a la radioterapia o a la cirugía en tumores recidivantes es menor en comparación con la respuesta de un tumor primario.
- Persistencia:
 - La persistencia está ligada a la localización. Puede afectar la decisión sobre la radioterapia y la cirugía.
 - Debe diferenciarse entre persistencia macroscópica del tumor o compromiso masivo frente a un compromiso focal o perineural.
- Invasión periférica: hace referencia a la invasión de estructuras críticas como el ojo, el conducto auditivo y la nariz.

- Invasión perineural:
 - La invasión perineural ayuda a definir el tipo y la extensión de la terapia. Es importante en cirugía y radioterapia para definir si el tumor es localmente avanzado.
 - Los tumores con invasión perineural tienen mayor tasa de recidiva. Después del tratamiento quirúrgico, debe considerarse la radioterapia complementaria.
 - No se ha determinado si la invasión perineural es importante para definir la terapia con vismódegib. Es posible que lo sea porque este es un sitio de escape del tumor.
- Estado de la enfermedad:
 - Puede decirse que la importancia de este factor para el CBC es baja.
 - La estadificación que se aplica para el carcinoma escamocelular (CEC) no aplica al CBC, dado su bajo potencial metastásico.
 - No se recomienda el uso del TNM para el CBC.
- Plano anatómico/profundidad: en el CBCLA, el “plano crítico” se define cuando el tumor supera el tejido celular subcutáneo.

Crterios del paciente

- Debe tenerse en cuenta la autonomía del paciente y sus preferencias.
- Debe proporcionarse al paciente información completa y exacta para que pueda tomar una decisión. El paciente debe tener la posibilidad de rechazar la terapia propuesta.
- Edad: la edad es importante, aunque no determinante, en la definición de opciones terapéuticas como la radioterapia. Los pacientes jóvenes no son buenos candidatos pues tienen mayor expectativa de vida y pueden desarrollar tumores inducidos por radio o presentar efectos secundarios a largo plazo. Por otra parte, en un paciente mayor puede aplicarse radioterapia en lugar de cirugía, de acuerdo con su edad y comorbilidades. El criterio de un umbral de edad puede ser arbitrario y ocasionar la negación de una opción de tratamiento en un paciente de edad avanzada, asumiendo la presencia de comorbilidades, sin que medie una evaluación de sus reales condiciones de salud.
- Funcionalidad (ECOG/KPS): se recomienda evaluar la funcionalidad del individuo con la escala ECOG de estado de desempeño (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*)⁽¹⁵⁾ o con el índice de Karnovsky-KPS⁽¹⁶⁾. Para el tratamiento con radioterapia, habitualmente se recomienda el

uso del KPS.

- Entorno (soporte) psicosocial y familiar (cuidadores): se recomienda un análisis del entorno familiar y del soporte psicosocial que garanticen el cumplimiento de la terapia prescrita.
- Comorbilidades:
 - Se recomienda un análisis clínico de las comorbilidades y sus potenciales efectos sobre la terapia prescrita. Por ejemplo, en el caso de comorbilidades como la enfermedad de Alzheimer o la presencia de trastornos psiquiátricos, debe considerarse el balance riesgo-beneficio de las opciones existentes.
 - Se recomienda estudiar la opción de tratamiento en función de la presencia de enfermedades concomitantes (por ejemplo, no se recomienda la irradiación del paciente con síndrome de Gorlin).

Crterios de la terapia

- Intención curativa frente a paliativa: algunos CBCLA son curables y otros pueden requerir dos o tres pasos de terapia. Debe tomarse la decisión sobre cuál sería la secuencia de aplicación de las opciones terapéuticas disponibles.
- Amputación/pérdida de la función.
- Posibilidad de reconstrucción.
- Función estética.
- Efectos secundarios: deben evaluarse los efectos secundarios de acuerdo con las condiciones y características del paciente. Si se tienen dos terapias con similares posibilidades de curación, la elección sería la que menos efectos secundarios o daño orgánico cause al paciente. El paciente, por su parte, puede rechazar la terapia cuando se le explican los efectos secundarios.

Pruebas de diagnóstico clínico y paraclínico para el paciente con CBCLA

- Examen clínico con revisión detallada por sistemas. Debe medirse con precisión el tumor en dos ejes y documentarse con fotografía. Valoración inicial y seguimiento mensual.
- Biopsia convencional para estudios histopatológico (subtipo histológico) e inmunohistoquímica, de ser requerida.
- Resonancia nuclear magnética (RNM) o tomografía axial computarizada (TAC): se recomienda su realización con contraste de la zona comprometida. Si es de la cabeza, debe hacerse con extensión

- al cuello. Solicitar cálculo de RCIST al radiólogo;
- Exámenes de laboratorio basales: cuadro hemático, creatinina (si se eleva, se recomienda depuración de creatinina), glucemia, perfil hepático (fosfatasa y transaminasas), sodio, potasio, magnesio y creatina-fosfoquinasa (CPK).
- Radiografía de tórax.
- Electrocardiograma.
- En caso de alteraciones en la radiografía de tórax, considerar la TAC de tórax.

Junta médica multidisciplinaria

- Se recomienda que, en los casos en los que sea factible por disponibilidad de tiempo y recurso humano, los pacientes con CBCLA sean llevados a una junta médica multidisciplinaria.
- Si para la condición del paciente la indicación y el tipo de tratamiento son claros, es discreción del médico tratante prescindir de llevar el caso a la junta médica multidisciplinaria.
- Cuando no se cuenta con el recurso humano requerido o la oportunidad de atención de la junta médica multidisciplinaria es prolongada en tiempo y esta situación puede afectar el pronóstico del paciente, el médico tratante debe discutir con el paciente la mejor alternativa disponible y proceder con el tratamiento.

Composición de la junta médica multidisciplinaria

- Dermatólogo-oncólogo: puede ser el coordinador o moderador de la junta, ya que es el especialista que conoce mejor el comportamiento de la enfermedad.
- Oncólogo clínico: es el especialista con mayor conocimiento sobre el manejo farmacológico.
- Cirujano de cabeza y cuello: es quien conoce más del manejo quirúrgico de estos pacientes.
- Dermatólogo general (si no se cuenta con dermatólogo-oncólogo).
- Radioterapeuta.
- Cirujano plástico.

De ser posible, se sugiere que la junta médica multidisciplinaria vincule, además, los siguientes profesionales:

- Cirujano oncólogo.
- Experto en imágenes diagnósticas.
- Patólogo-oncólogo.
- Oftalmólogo-oncólogo.

- Nutricionista.
- Se recomienda que incluso en ausencia de alguno de los profesionales sugeridos o recomendados, las instituciones cuenten con una junta médica multidisciplinaria, según su recurso humano disponible.
- Se recomienda que el médico tratante o quien presente al paciente conduzca la discusión.
- Se recomienda que todos los médicos participantes conozcan previamente la historia del paciente en detalle.

Opciones para la realización de la junta médica multidisciplinaria

- Se recomienda crear una red de especialistas de diferentes instituciones, especialidades y ámbitos de práctica, incluidas las redes institucionales o privadas.
- Estos grupos pueden reunirse para la junta de forma virtual, empleando medios disponibles para tal fin (Meet, Hangouts, Skype, Webex, entre otros).
- Puede crearse una junta que se reúna virtualmente empleando canales como WhatsApp.
- Pueden realizarse juntas asincrónicas en las que se envía la documentación por correo electrónico y los miembros se pronuncian por esta vía.
- La opinión de la junta médica multidisciplinaria constituye un soporte para la toma de decisión, pero no es vinculante.
- La decisión final deberá ser tomada por el médico tratante y será discutida con el paciente.

Indicaciones de vismodegib

- Tratamiento de pacientes adultos con CBCLA en los que la cirugía no es adecuada.
- Tratamiento de un paciente con un CBCLA considerado inicialmente como quirúrgico, pero que al ser estadificado nuevamente se convierte en irreseccable y puede ser candidato al uso de vismodegib, en los siguientes casos:
 - La necesidad de una gran amputación con una importante pérdida de la funcionalidad (ojo o conducto auditivo).
 - En el momento de la cirugía se confirma que no hay márgenes suficientes.
 - Una complicación durante la cirugía.
 - En un paciente con síndrome de Gorlin, en el que se tienen varios tumores muy cerca unos de otros en un sitio crítico, como el párpado, con

márgenes que se unen, puede considerarse un tumor localmente avanzado, y en el que la cirugía generaría una gran amputación con importante pérdida de la funcionalidad en el ojo y riesgo de que no se logre la intención curativa.

Opción de tratamiento en un paciente con un CBCLA en el cual la cirugía no es una opción

En pacientes con CBCLA, en los cuales la cirugía no es una opción, se recomienda que el paciente sea tratado con vismodegib en un primer tiempo.

Factores para definir la terapia con vismodegib

Condiciones del sistema

- Posibilidad de monitorización y seguimiento adecuado: por ejemplo, realización de imágenes diagnósticas adecuadas, comparativas y revisadas por el especialista.
- Accesibilidad al departamento de urgencias en caso de ser requerido.
- Posibilidad de evaluación rápida y adecuada cuando hay progresión, con el fin de ofrecerle alguna alternativa de tratamiento al paciente.
- Posibilidad de acceso del paciente al medicamento.

Características del paciente

- Lugar de residencia: posibilidad de acceso a la consulta/seguimiento.
- Características del paciente y la familia que permitan evaluar la posible adherencia al plan terapéutico. Por ejemplo, el nivel educativo necesario para que el paciente pueda evaluar sus síntomas y detectar y reportar la aparición de eventos adversos.
- Importancia de la preservación de la función de los órganos (por ejemplo, la visión en un paciente joven).
- Tiempo de aparición de la lesión.
- Criterios de inoperabilidad.
- Antecedentes de cirugía o radioterapia.
- Evaluación por cirugía de cabeza y cuello o por dermatología oncológica.
- Edad.
- Comorbilidades.
- Posibilidad de embarazo.
- Estado psiquiátrico.

Consideraciones de radioterapia y uso de vismodegib

- En pacientes con CBCLA, candidatos a tratamiento con vismodegib, no es necesario administrar radioterapia previa.
- Se recomienda administrar terapia de consolidación con radioterapia luego del tratamiento con vismodegib.

Profesional que debe prescribir el vismodegib

Médicos que tengan una especialidad oncológica (oncólogo clínico y dermatoncólogo) o como resultado de una junta médica en la que participen estos especialistas.

Dosis y duración del tratamiento con vismodegib

- 150 mg/d. Ciclos de 28 días.
- No se recomienda hacer ajustes de dosis.

Tiempos de tratamiento en ciclos de acuerdo con la respuesta

- Si el paciente está respondiendo, no debe suspenderse el tratamiento antes de los nueve ciclos.
- Nunca debe administrarse vismodegib por menos de seis ciclos, a menos que haya progresión.
- Si hay progresión al tercer ciclo, debe retirarse el medicamento.
- Número mínimo de ciclos para decidir que hay respuesta completa: nueve.
- Número de ciclos para definir que no hay respuesta y se presenta progresión: tres.

Duración del tratamiento con vismodegib luego de respuesta completa

- Luego de respuesta completa, debe continuarse la administración de vismodegib hasta que haya progresión, intolerancia al medicamento o que el paciente decida suspender el tratamiento.
- Cuando se presenta intolerancia (eventos adversos severos), puede suspenderse el tratamiento y reintentarse la terapia nuevamente luego de ocho semanas.
- La posibilidad de que con el manejo continuo se genere resistencia no es una razón para la suspensión de la terapia.
- El panel recomienda administrar radioterapia en los pacientes con respuesta completa, después de

Puntos clave

- El CBCLA es un tumor mayor de 2 centímetros, con compromiso de las estructuras profundas. En áreas funcionalmente importantes, de alto riesgo o críticas, tales como los párpados, la nariz y los periorificiales (zona H), deben considerarse los tumores mayores de 1 centímetro.
- En los casos en los que sea factible por disponibilidad de tiempo y recurso humano, los pacientes con CBCLA deben ser llevados a una junta médica multidisciplinaria.
- En pacientes con CBCLA, en los cuales la cirugía no es una opción, se recomienda que el paciente sea tratado con vismodegib en un primer tiempo.
- Los pacientes en tratamiento con vismodegib deben tener un seguimiento clínico mensual y la periodicidad podrá ajustarse dependiendo de la respuesta, la tolerancia al tratamiento y el lugar de residencia.

nueve a diez ciclos. En ningún caso se recomienda suspender el vismodegib antes de finalizar la radioterapia. Luego de la radioterapia, puede considerarse la suspensión de la terapia con vismodegib, pero se recomienda que esta sea una decisión de junta médica.

- También puede plantearse consolidación con cirugía si esta es adecuada posterior al tratamiento con vismodegib y la radioterapia puede ocasionar efectos secundarios importantes (por ejemplo, tumores en la órbita).

Tratamiento con vismodegib en caso de respuesta parcial o enfermedad estable

- Se recomienda como mínimo la administración de al menos tres ciclos para evaluar si hay respuesta.
- En el ciclo nueve se define si la respuesta es parcial o el paciente está en enfermedad estable (enfermedad clínica sin progresión).
- Si el paciente tiene una respuesta parcial o está en enfermedad estable y se considera que el beneficio clínico supera los riesgos, la conducta es continuar el tratamiento.
- Si el paciente es operable o susceptible de radioterapia en ese momento, debe realizarse una nueva junta para plantear dichas opciones.
- Si hay toxicidad, se suspende el menor tiempo posible, mientras se supera la toxicidad.

Tratamiento con vismodegib en caso de resistencia secundaria o progresión

- Se recomienda suspender la terapia en casos de

resistencia secundaria.

- Se recomienda nueva junta para plantear otras opciones terapéuticas con cirugía o radioterapia en caso de que sean factibles. Si se hace cirugía, debe ser resección local amplia, incluida la cicatriz.

Seguimiento clínico y exámenes paraclínicos de un paciente en tratamiento con vismodegib

- Se recomienda que el paciente tenga un seguimiento clínico mensual.
- La periodicidad de los controles puede ajustarse dependiendo de la respuesta, la tolerancia al tratamiento y el lugar de residencia.
- Los exámenes paraclínicos sanguíneos se solicitan de manera mensual inicialmente, y según tolerancia pueden pedirse cada dos o tres meses para evaluar la toxicidad.
- Para evaluar la respuesta al tratamiento, deben pedirse imágenes diagnósticas a los tres meses (respuesta inicial) y a los nueve meses. También pueden solicitarse imágenes según los hallazgos clínicos en el curso de la enfermedad (por ejemplo, documentar sospecha de progresión de la enfermedad).
- La biopsia puede estar indicada para documentar la progresión de la enfermedad en casos que lo ameriten.
- Se recomienda solicitar pruebas de función hepática mensualmente.

Eventos adversos con vismodegib

- Espasmo muscular/calambres: principalmente

nocturnos y que en general no requieren tratamiento (80 %-85 % de los pacientes).

- Ageusia, hipogeusia y disgeusia: aparece generalmente luego de los tres primeros ciclos, cuando la hipogeusia progresa a ageusia.
- Alopecia.

Manejo de los eventos adversos con vismodegib

- Para el tratamiento de los espasmos musculares o los calambres, los expertos recomiendan que el médico tratante contemple las siguientes alternativas para su manejo: terapia física (estiramientos), acetaminofeno, amlodipino, pregabalina, marihuana medicinal (3-5 gotas, de dos a tres veces al día), levocarnitina e interrupción del tratamiento por dos a cuatro semanas.
- Para el tratamiento de la ageusia, hipogeusia o disgeusia, los expertos recomiendan que el médico tratante contemple las siguientes alternativas para su manejo: consumo de comidas picantes, marinar la carne, comida fría, dulces artificiales, limón en la comida, uso de cubiertos plásticos, uso de pitillo, lavado de dientes y lengua previamente a las comidas, enjuagues antibacterianos y con bicarbonato, marihuana medicinal, suplemento de zinc y valoración por nutrición.
- Frente al evento adverso de alopecia no existe evidencia acerca de su tratamiento.

REFERENCIAS

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x>
2. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):283-7. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.19>
3. Sánchez G, Nova J, de la Hoz F, Castañeda C. Incidencia de cáncer de piel en Colombia. Años 2003-2007. *Piel*. 2011;26(4):171-7. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2010.10.028>
4. Nova-Villanueva J, Sánchez-Vanegas G, Porras De Quintana L. [Skin cancer: A Colombian reference centre's epidemiological profile 2003-2005]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2007;9(4):595-601. <https://doi.org/10.1590/s0124-00642007000400012>
5. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ*. 2003;327(7418):794-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7418.794>
6. Peris K, Tambone S, Kostaki D, Varrassi E, Fargnoli MC. Treatments of advanced basal cell carcinoma: a review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151(1):77-86.
7. Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O'Neill C, Kisa R, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):957-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.06.020>
8. Gaulin C, Sebaratnam DF, Fernández-Peñas P. Quality of life in non-melanoma skin cancer. *Australas J Dermatol*. 2015;56(1):70-6. <https://doi.org/10.1111/ajd.12205>
9. Acosta A, Nova J, Sánchez, Rueda X, Rodríguez A, Valbuena M. Guía de atención integral con evaluación económica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2015;23(4):258-96. <https://doi.org/10.29176/2590843X.282>
10. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.003>
11. Peris K, Licitra L, Ascierto PA, Corvo R, Simonacci M, Picciotto F, et al. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus. *Future Oncol*. 2015;11(4):703-12. <https://doi.org/10.2217/fon.14.281>
12. Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguin N, Dréno B, Garbe C, Gutzmer R, et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1944-56. <https://doi.org/10.1111/jdv.16230>
13. Dubey AK, Dubey S, Handu SS, Qazi MA. Vismodegib: the first drug approved for advanced and metastatic basal cell carcinoma. *J Postgrad Med*. 2013;59(1):48-50. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.109494>
14. Axelson M, Liu K, Jiang X, He K, Wang J, Zhao H, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: vismodegib for recurrent, locally advanced, or metastatic basal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(9):2289-93. <https://doi.org/10.1158/1078->

- 0432.CCR-12-1956
15. Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1089-100.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.004>
 16. Maly TJ, Sligh JE. Defining locally advanced Basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(5):528-9.
 17. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, Stratigos AJ, Lear JT. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2018;64:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.009>
 18. Amici JM, Battistella M, Beylot-Barry M, Chatellier A, Dalac-Ra S, Dreno B, et al. Defining and recognising locally advanced basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol.* 2015;25(6):586-94. <https://doi.org/10.1684/ejd.2015.2641>
 19. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
 20. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol.* 1984;2(3):187-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.3.187>
 21. Basset-Seguín N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer.* 2017;86:334-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022>
 22. 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: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):332. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>
 23. Hehlhans S, Booms P, Güllülü Ö, Sader R, Rödel C, Balermipas P, et al. Radiation Sensitization of Basal Cell and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2485. <https://doi.org/10.3390/ijms19092485>
 24. Chang AL, Lewis KD, Arron ST, Migden MR, Solomon JA, Yoo S, et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients aged ≥ 65 years with advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(46):76118-24. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12660>
 25. 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>
 26. Juhasz ML, Marmur ES. Systematic review of vismodegib toxicity profile in the treatment of advanced basal cell carcinomas compared to other systemic therapies in dermatology. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(6):729-33.
 27. Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, Dummer R, Basset-Seguín N, Fife K, et al. Characterization and Management of Hedgehog Pathway Inhibitor-Related Adverse Events in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. *Oncologist.* 2016;21(10):1218-29. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0186>