

TRATAMIENTO MEDICO DEL CANCER  
DEL CANCER CUTANEO:EL PRINCIPIO  
DE UN SUEÑO

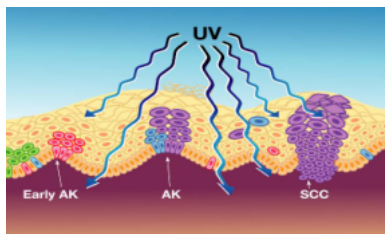
**Carlos Guillén**  
Servicio de Dermatología IVO



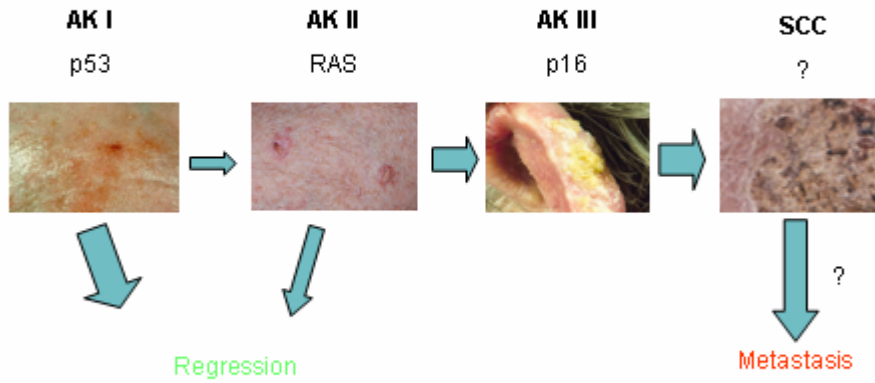


## Introducción

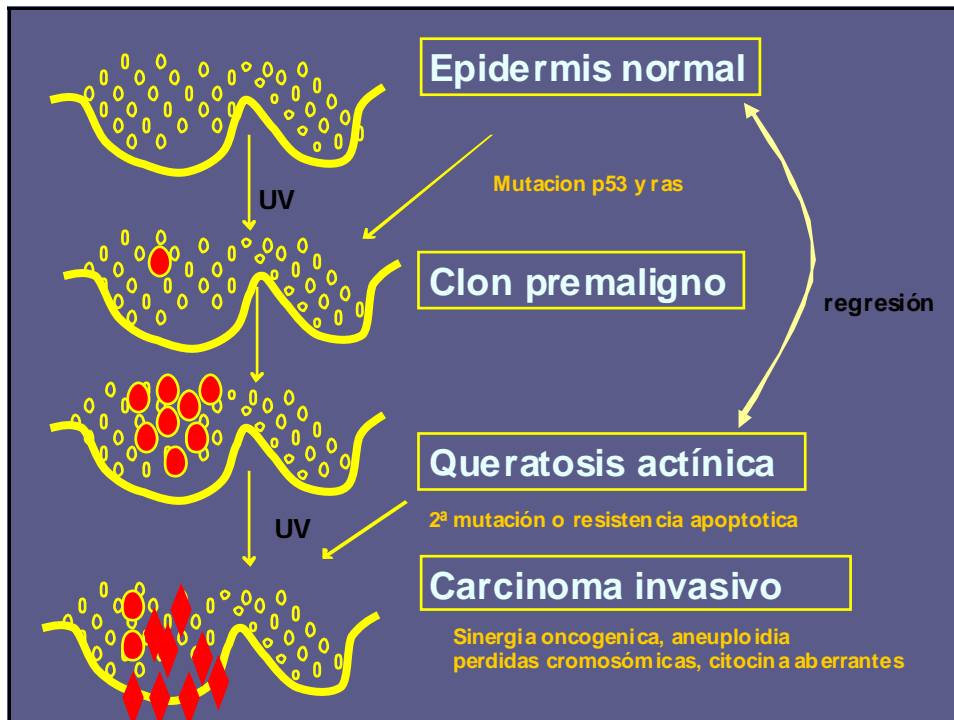
- Queratosis actínicas: creciente interés
- Campo de cancerización
- 10% Q.Acts a los 10 años: C. epidermoide
- Importancia de tratamiento
- Espectacular desarrollo terapéutico

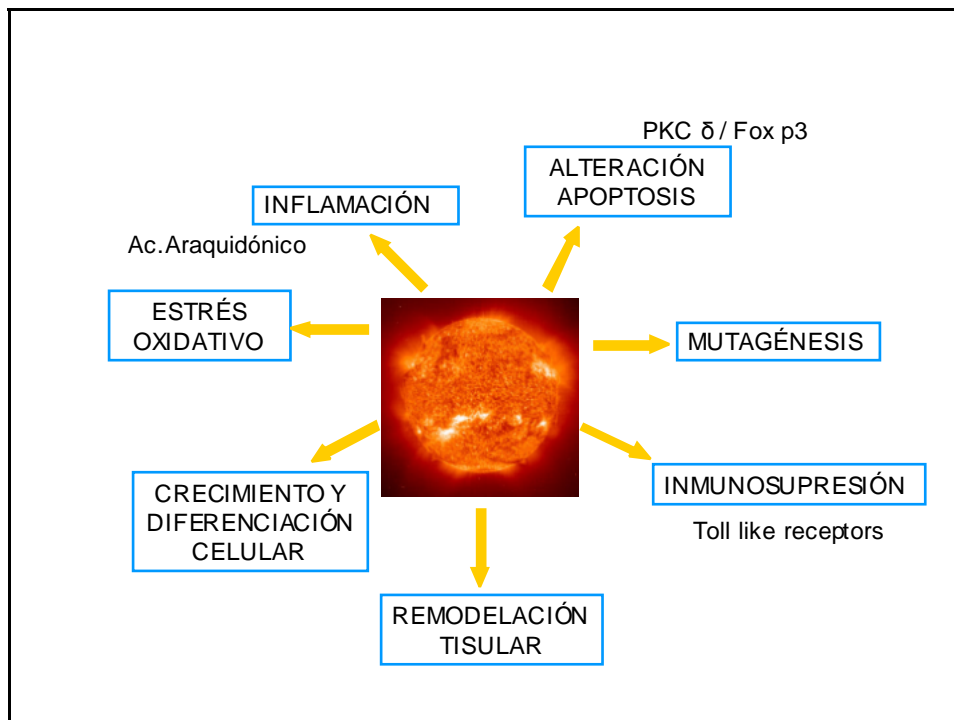


## Fisiopatología de las queratosis actínicas



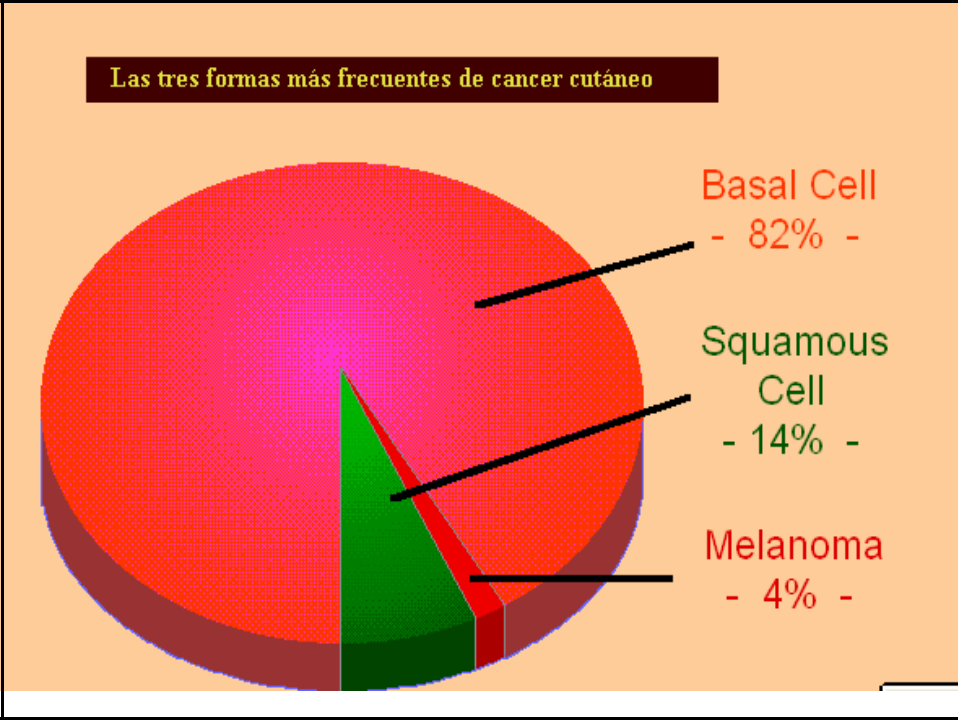
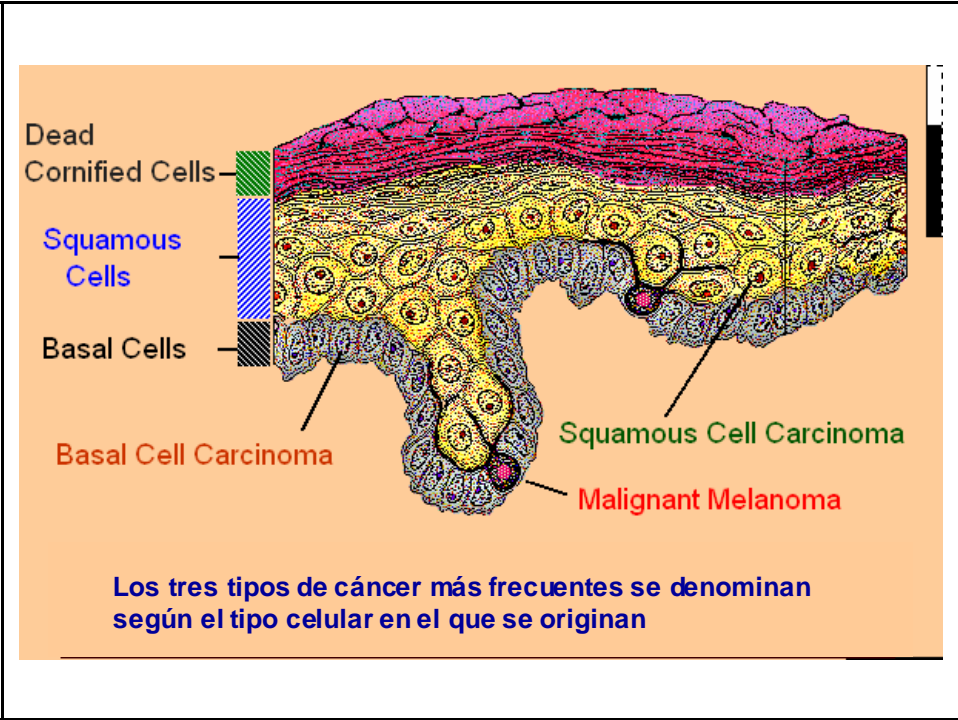
Nindl, Stockfleth, Mol Cancer, 2006





## Tipos de cáncer cutáneo

- Neoplasias Queratinocíticas:
  - Queratosis actínicas
  - carcinoma basocelular
  - carcinoma espinocelular
- Melanoma
- Otras neoplasias:
  - dermatofibrosarcoma protuberans
  - carcinoma de células de Merkel
  - linfomas cutáneos
  - sarcoma de Kaposi
  - otras

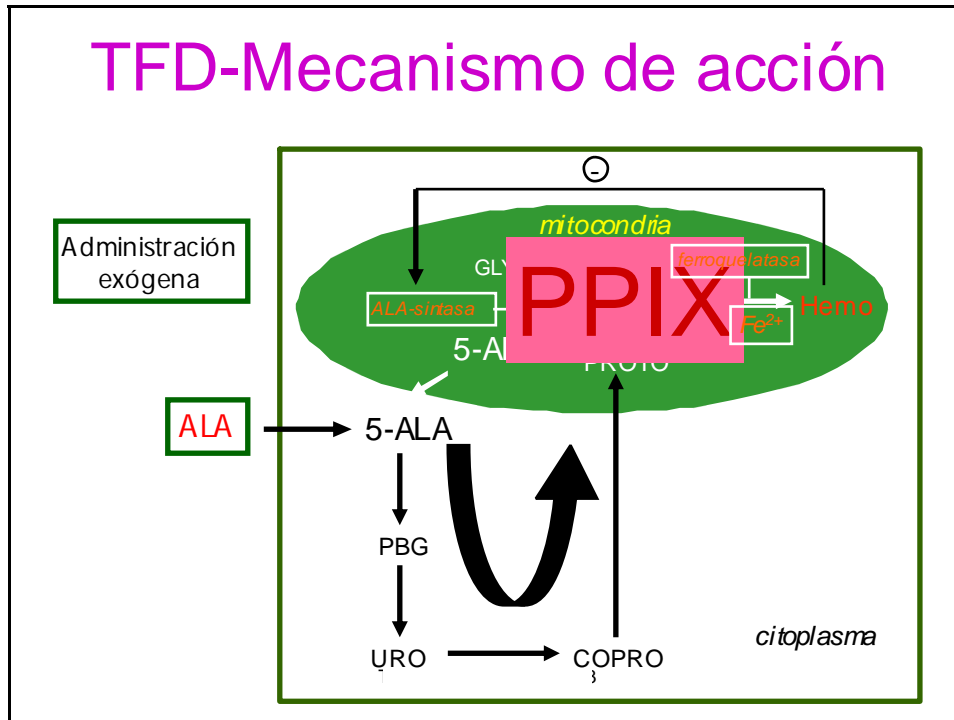


## Evolucion de tratamientos

- 1990: Cirugía, Rt y 5-FU
- 1995 Imiquimod
- 2005: MAL-TFD
- 2010: Imatinib
- 2012: Diclofenaco
- 2013: Ingenol mebutato
- 2013: Vismodegib
- 2014: ALA nanosomado
- 2014: 5-FU+salicilico

## Terapia Fotodinámica

## TFD-Mecanismo de acción



## Experiencia IVO – TFD

Inicio 1996

Total 2062 Casos

440 con ALA

1622 con MAL

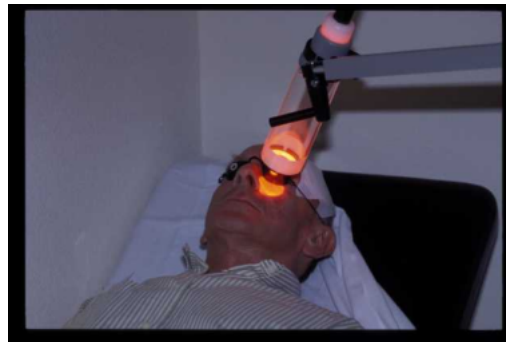
Metvix® 2005

1 SESION 50%

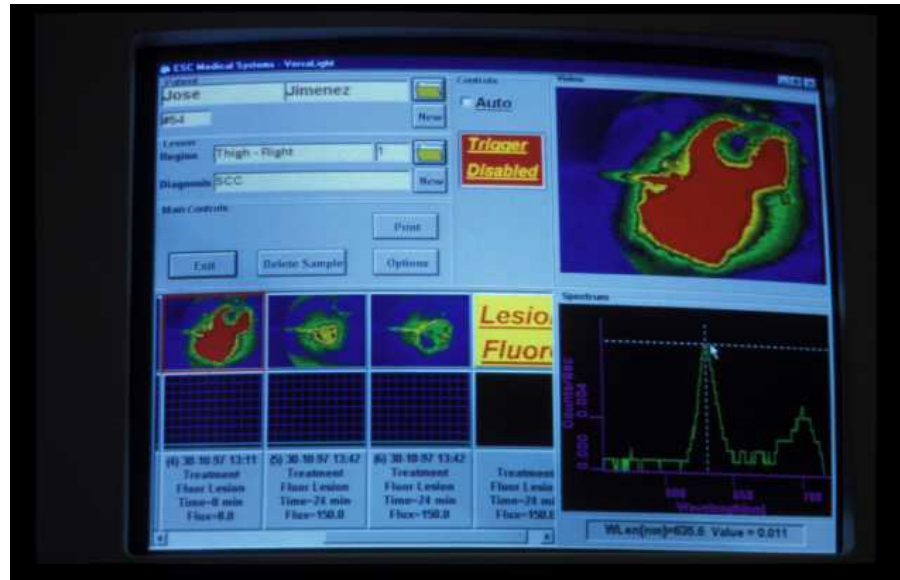
2 SESIONES 70%

RESPUESTA PARCIAL

80%



## Presencia de fluorescencia



## TFD-Mecanismo de acción

Administración  
exógena de

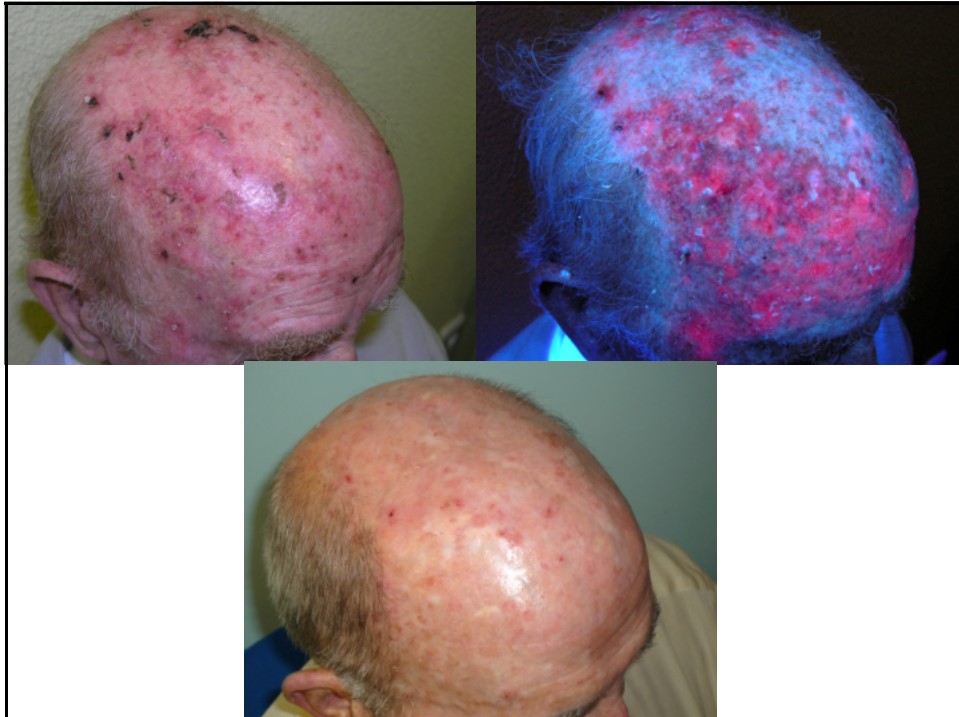
ALA

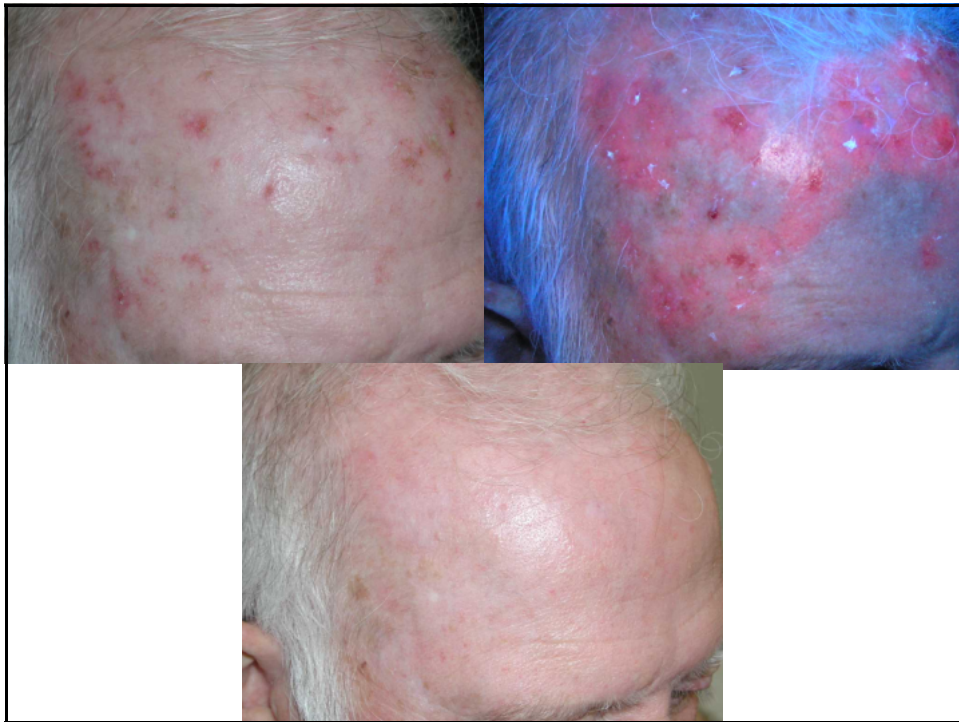
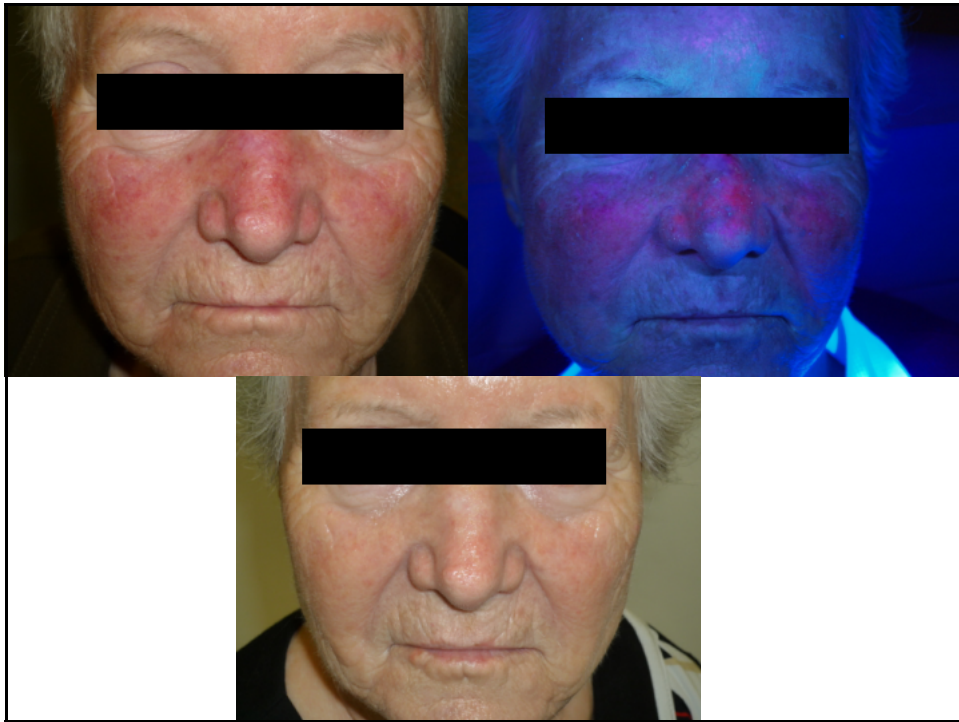
- Daño directo:
  - Radicales de Oxígeno → Daño de membranas celulares
  - Apoptosis
- Daño indirecto
  - Regulación de la matriz extracelular → MTPS
  - Efecto inmunológico
    - Complemento
    - Proteinasa
    - Producción de clones específicos de Linf T



## TFD – Queratosis actínicas

- Experiencia en cuanto a estudios publicados
  - 2000: Lanzamiento ALA-PDT en USA (hidrofílico)
  - 2005: Lanzamiento MAL-PDT en Europa (lipofílico)
  - 2013: Lanzamiento ALA-nanoemulsión (liposolubilidad + sistema conservante)
- 69-93% de respuestas completas
- Alto grado de satisfacción





## TFD - Dolor

DERMATOLOGICAL SURGERY AND LASERS

British Journal of Dermatology 2009 161, pp353–356

### Comparative study between cold air analgesia and supraorbital and supratrochlear nerve block for the management of pain during photodynamic therapy for actinic keratoses of the frontotemporal zone

C. Serra-Guillen, L. Hueso, E. Nagore, M. Vila,\* B. Llombart, C. Requena Caballero, R. Botella-Estrada, O. Sanmartin, A. Alfaro-Rubio and C. Guillen

Department of Dermatology, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia 46009, Spain



## TFD - Dolor

DERMATOLOGICAL SURGERY AND LASERS

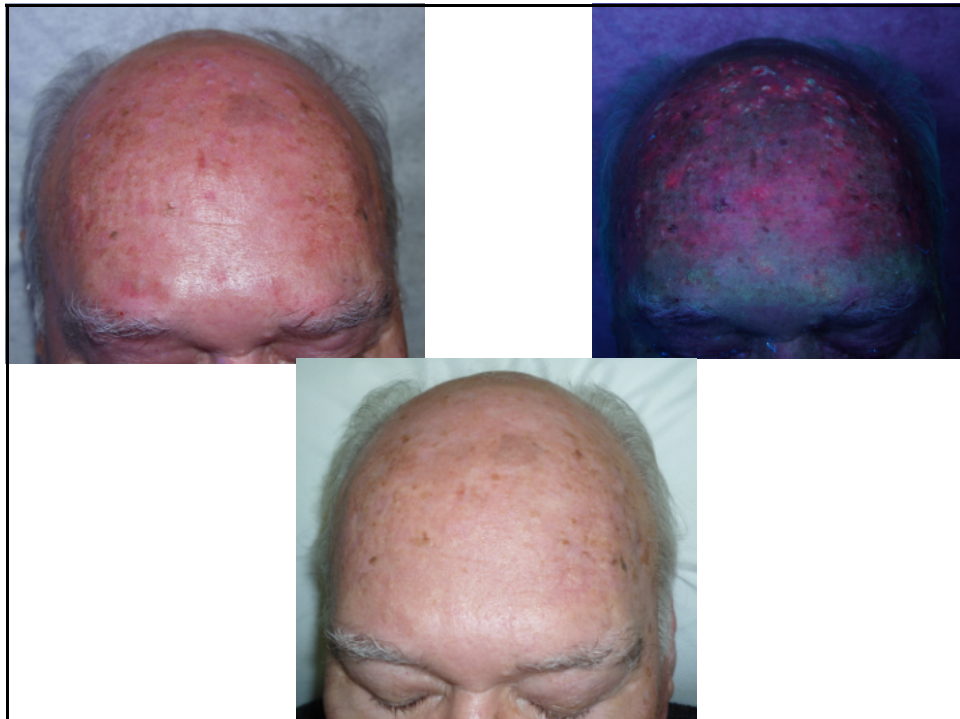
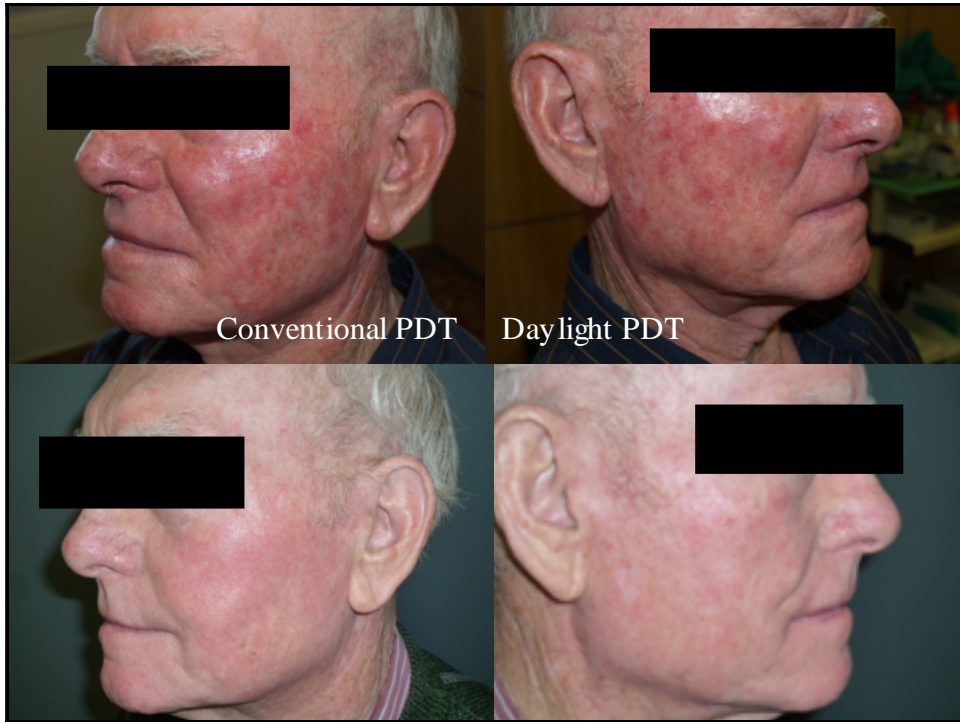
British Journal of Dermatology 2008 158, pp740–746

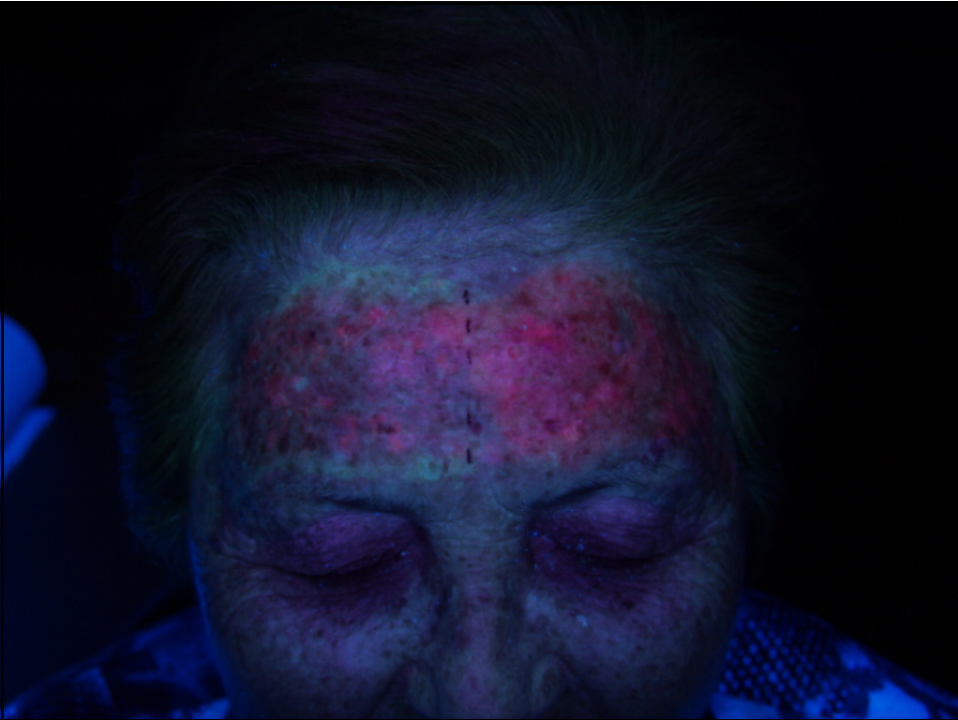
### Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study

S.R. Wiegell, M. Hædersdal, P.A. Philipsen, P. Eriksen,\* C.D. Enk† and H.C. Wulf

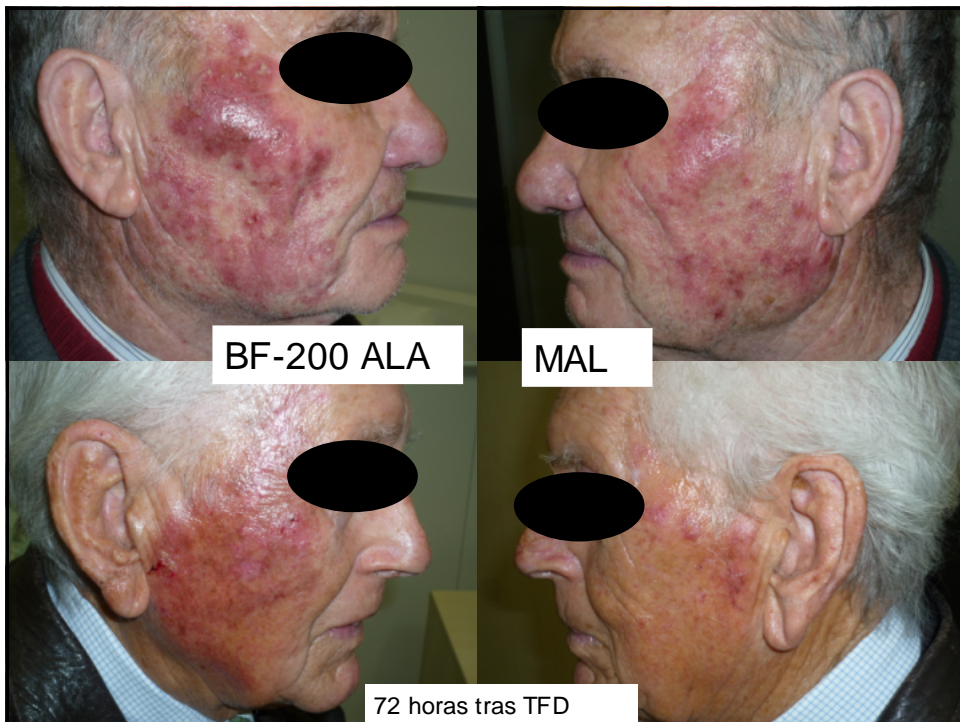
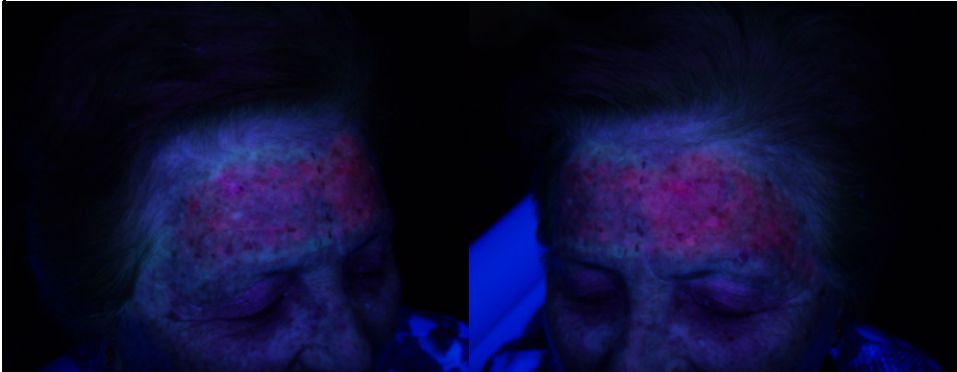
Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Bispebjerg Bakke 23, 2400 Copenhagen NV, Denmark







Fluorescencia  
> Selectividad MAL



## A Network Meta-Analysis of the Relative Efficacy of Treatments for Actinic Keratosis of the Face or Scalp in Europe

Stefan Vegter<sup>1,2\*</sup>, Keith Tolley<sup>3</sup>

**1** University of Groningen, Department of Pharmacy, Groningen, the Netherlands, **2** Vegter Health Economic Research, Groningen, the Netherlands, **3** Tolley Health Economics Consultancy Ltd, Buxton, United Kingdom

**Methods:** A network meta-analysis (NMA) was performed on the outcome "complete patient clearance". Ten treatment modalities were included: two 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapies (ALA-PDT), applied as gel (BF-200 ALA) or patch; methyl-aminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT); three modalities with imiquimod (IMI), applied as a 4-week or 16-week course with 5% imiquimod, or a 2–3 week course with 3.75% imiquimod; cryotherapy; diclofenac 3% in 2.5% hyaluronic acid; 0.5% 5-fluorouracil (5-FU); and ingenol mebutate (IMB). The only data available for 5% 5-FU was from

**Results:** 25 trials on 5,562 patients were included in the NMA. All active treatments were significantly better than placebo. BF-200 ALA showed the highest efficacy compared to placebo to achieve total patient clearance. BF-200 ALA had the highest probability to be the best treatment and the highest SUCRA score (64.8% and 92.1%), followed by IMI 5% 4 weeks (10.1% and 74.2%) and 5-FU 0.5% (7.2% and 66.8%).

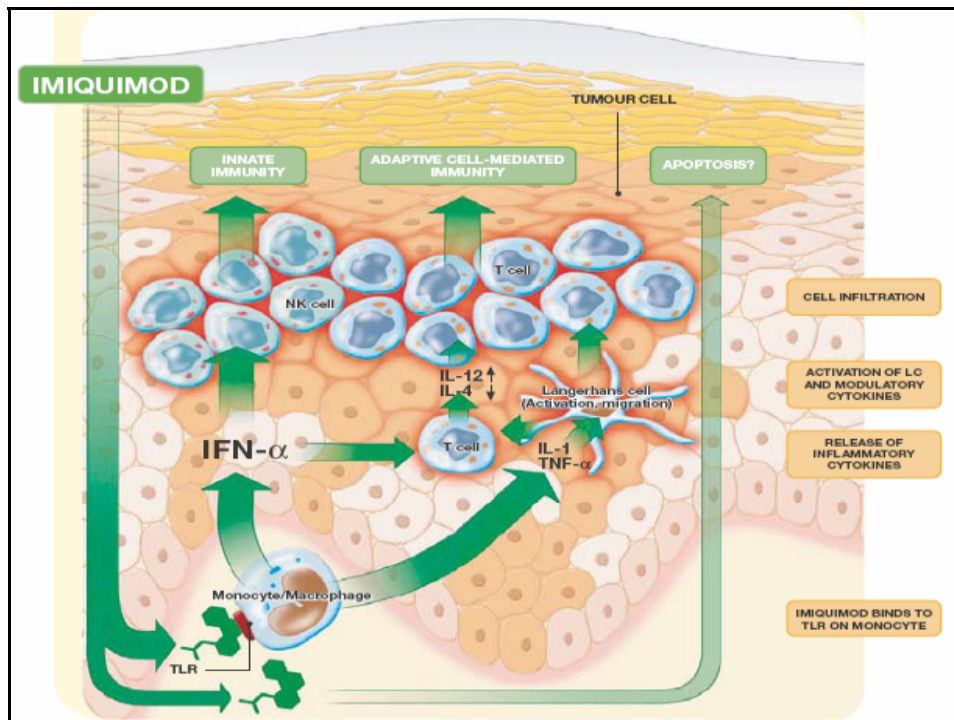
**Conclusions:** This NMA showed that BF-200 ALA, using narrow-band lights, was the most efficacious treatment for mild to moderate AK on the face and scalp. This analysis is relevant for clinical decision making and health technology assessment, assisting the improved management of AK.

**Competing Interests:** The research was funded by Biofrontera, Germany. The authors have no other conflict of interests that are directly relevant to the content of this paper.

## Conclusiones TFD

- Indicado especialmente en pacientes poco cumplidores
- Alta eficacia
- Satisfacción
- Day-light TFD

# Imiquimod





## Imiquimod – Q. actínicas

- Mayor número de trabajos publicados
- Muy eficaz: 50-70% respuestas completas
- Menor número de recidivas: 8%-12% al año
- Control histológico

## Alto valor predictivo negativo

**Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head**

A. Alomar, J. Bichel\* and S. McRae† *British Journal of Dermatology* 2007 157, pp133–141

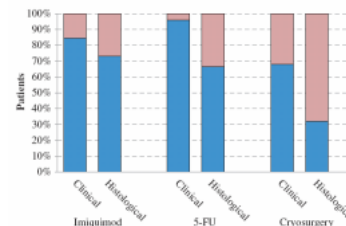
with respect to AK lesion clearance. At both 8-week post-treatment visits, the negative predictive value of the investigator assessment was 92.2% for clinical assessments vs. histological results.

**A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up**

N. Krawtchenko, J. Roewert-Huber, M. Ulrich, I. Mann, W. Sterry and E. Stockfleth

*British Journal of Dermatology* 2007, 157 (Suppl. 2), 34–40

The NPVs of the clinical clearance based on histology were 86% in the IMIQ group, 70% in the 5-FU group, and 47% in the cryotherapy group (Fig. 1).



**A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinic photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: Clinical and histologic outcomes**

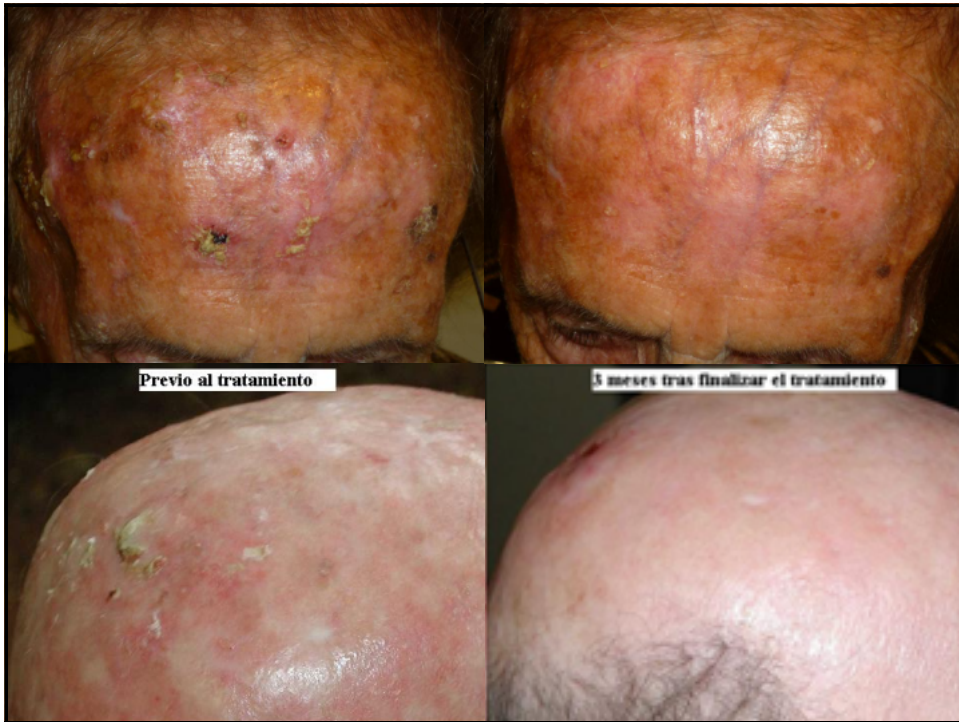
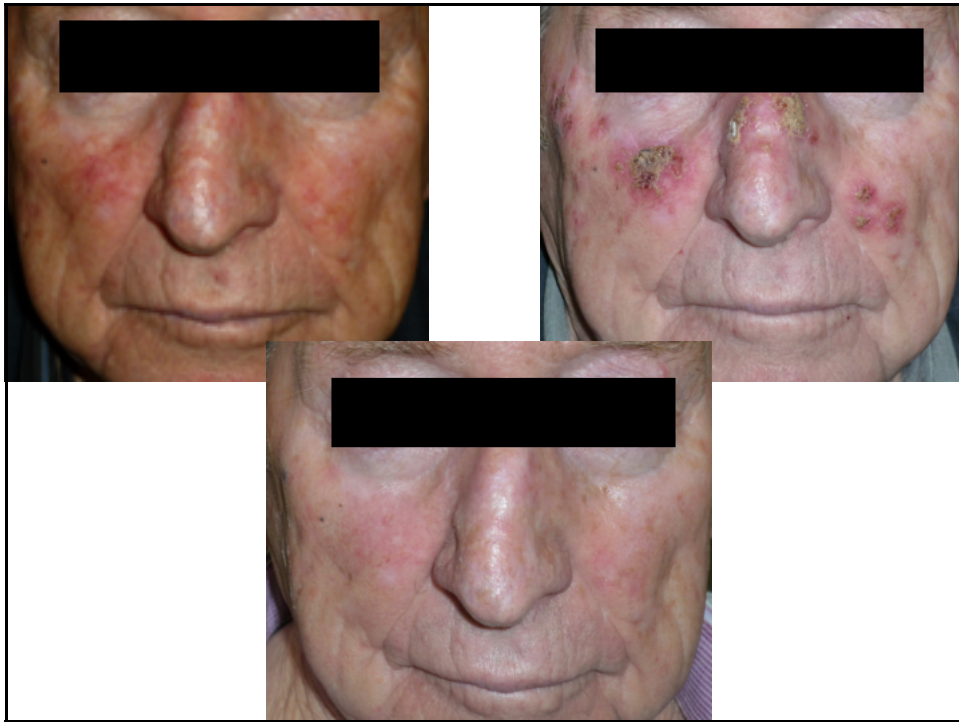
Carlos Serra-Guillén, MD,<sup>a</sup> Eduardo Nagore, MD,<sup>a</sup> Luis Hueso, MD,<sup>a</sup> Victor Traves, MD,<sup>b</sup>  
Francesc Messeguer, MD,<sup>a</sup> Onofre Sanmartín, MD,<sup>a</sup> Beatriz Llombart, MD,<sup>a</sup> Celia Requena, MD,<sup>a</sup>  
Rafael Botella-Estrada, MD,<sup>a</sup> and Carlos Guillén, MD<sup>a</sup>  
*Valencia, Spain*

	PDT (n = 40)	Imiquimod (n = 33)	PDT vs Imiquimod
Clinical response			NS
Partial	30 (75%)	19 (58%)	
Complete	4 (10%)	9 (27%)	
Histologic response			.033
Presence of AK	18 (45%)	7 (21%)	
Absence of AK	22 (55%)	26 (79%)	
Clinicopathologic response			.055
Incomplete	36 (90%)	24 (73%)	
Complete	4 (10%)	9 (27%)	

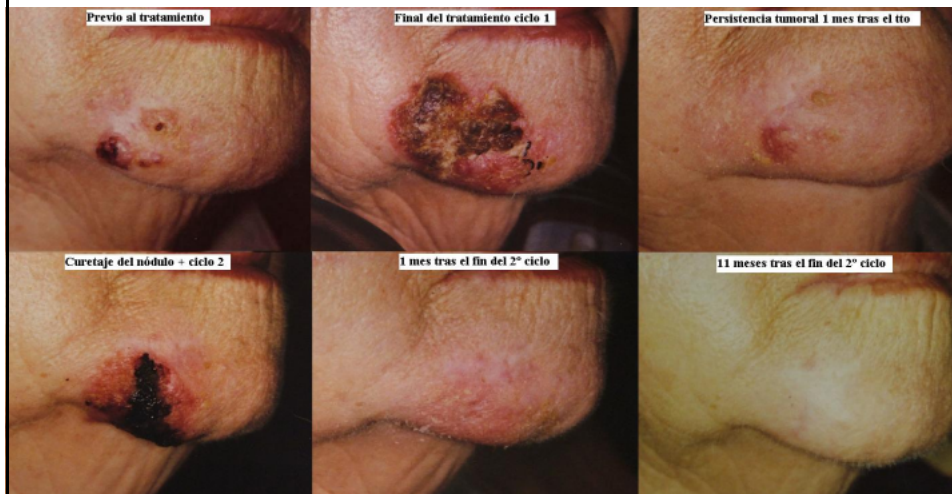
## Imiquimod

- 3 veces a la semana durante 4 semanas
- Evidentes efectos secundarios locales!!!
- 10% de cuadro pseudogripal





### CBC de localización complicada



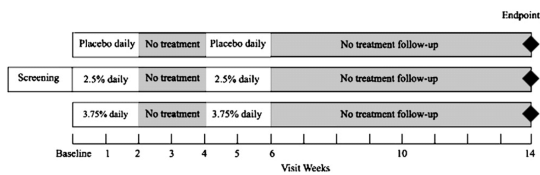
Mujer, 85 años. Basocelular recidivado.  
Poca predisposición a la intervención.



## Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles

Neil Swanson, MD,<sup>a</sup> William Abramovits, MD,<sup>b</sup> Brian Berman, MD,<sup>c</sup> James Kulp, BS,<sup>d</sup>  
Darrell S. Rigel, MD,<sup>c</sup> and Sharon Levy, MD<sup>d</sup>  
*Portland, Oregon; Dallas, Texas; Miami, Florida; Exton, Pennsylvania; and New York, New York*

J Am Acad Dermatol 2010;62:582-90.



**Table IV.** Incidence of local skin reaction of severe intensity by treatment group

Patients	Placebo 159	Imiquimod 2.5% 160	Imiquimod 3.75% 160
Severe intensity			
Any LSR	2 (1.3)	33 (20.6)	54 (33.8)
Erythema, n (%)	0 (0.0)	23 (14.4)	40 (25.2)
Edema, n (%)	0 (0.0)	6 (3.8)	9 (5.7)
Weeping/ exudate, n (%)	0 (0.0)	2 (1.3)	9 (5.7)
Flaking/scaling/ dryness, n (%)	2 (1.3)	7 (4.4)	13 (8.2)
Scabbing/ crusting, n (%)	0 (0.0)	15 (9.4)	22 (13.8)
Erosion/ ulceration, n (%)	0 (0.0)	15 (9.4)	17 (10.7)

**Conclusions:** Both imiquimod 2.5% and 3.75% creams were more effective than placebo and were well tolerated when administered daily as a 2-week on/off/on regimen to treat actinic keratoses.

## Imiquimod neoadyuvante: IVO

- Estudio en 35 pacientes.
- Previo a cirugía de Mohs:
  - reducción del defecto resultante (citorreducción tumoral)
  - regímenes eficaces, bien tolerados, 5/sem x 6 semanas

## Imiquimod neoadyuvante

- Comparación con resto de pacientes tratados con cirugía de Mohs:
  - Tronco y periorcular excluidos.
- 35 pacientes con imiquimod previo.
- 420 pacientes de la base de datos.



## Imiquimod neoadyuvante

- No es infrecuente la **DESAPARICIÓN COMPLETA** del tumor. ¿No Mohs?, si vigilancia clínica estrecha y eficaz posible:
  - palpación (labio, mejilla)
  - ecografía.
- Falsa respuesta si es una recidiva **COMPONENTE PROFUNDO.**



# Crioterapia + imiquimod: Crioimmunoterapia

DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04177.x

*JEADV*

## ORIGINAL ARTICLE

### **A pilot study of clinical efficacy of imiquimod and cryotherapy for the treatment of basal cell carcinoma with incomplete response to imiquimod**

F. Messeguer, C. Serra-Guillen, B. Echeverria, C. Requena, O. Sanmartin, B. Llombart, C. Guillen E. Nagore\*

Department of Dermatology, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

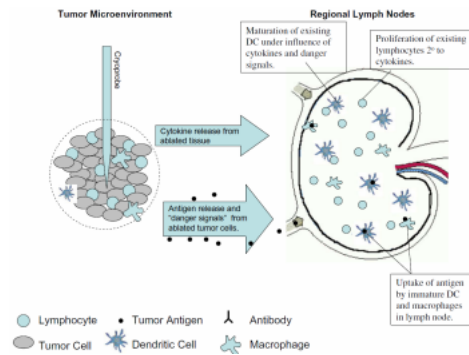
**Conclusions** Cryotherapy applied to treat imiquimod-refractory basal cell carcinoma seems to sensitize the tumour to the effect of the drug, thus reducing the percentage of patients who need surgery after an incomplete response to imiquimod. Further studies are necessary to confirm these findings.

Received: 24 February 2011; Accepted: 20 June 2011



## CRIOIMNUNOTERAPIA

- La respuesta inmune desencadenada por la **criocirugía** se debe a la liberación de antígenos, capaces de **estimular a las células presentadoras de antígenos**.



- Estudio abierto en el que recogemos 24 C. basocelulares de 21 pacientes refractarios a Imiquimod.
- La crioterapia se aplicó a 3 cm del tumor, en forma de 1 ciclo de 20 segundos antes del inicio de una nueva pauta de imiquimod (5 veces a la semana 6 semanas)



•CRIOINMUNOTERAPIA:  
Alternativa interesante en  
metástasis cutáneas por  
MM

## CONCLUSIONES

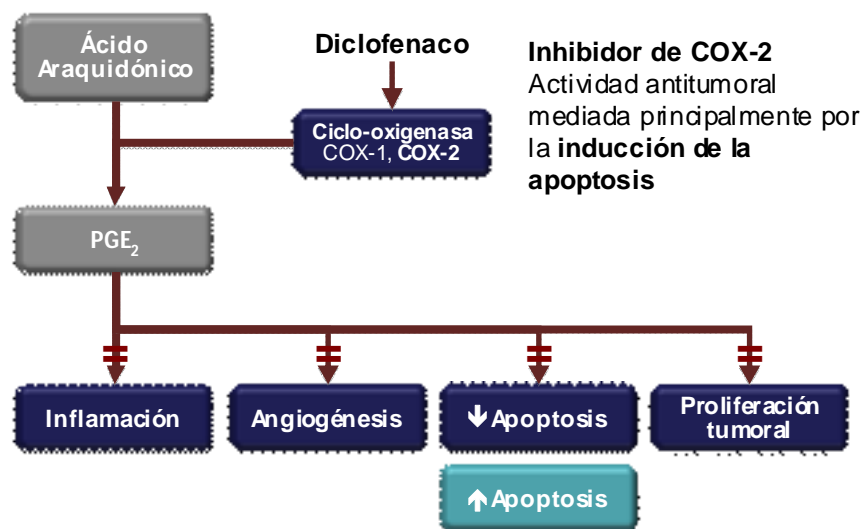
1. Una alternativa a tumores con poca respuesta al IMQ realizarles crioterapia y acabar un ciclo
2. Valorar este tratamiento de las metastasis cutaneas de mm
3. 75% de respuestas en c.basocelulares.

## Conclusiones Imiquimod

- Tratamiento muy eficaz clínicamente e histológicamente
- Efectos secundarios evidentes que condicionan su uso
- Paciente + entorno familiar adecuados
- Alternativas a posología

# Diclofenaco

## Mecanismo de acción Diclofenaco

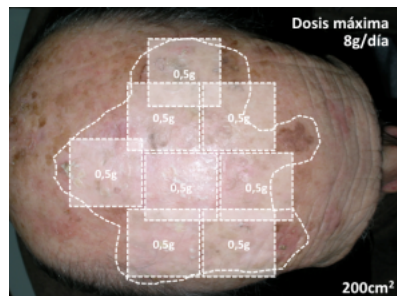
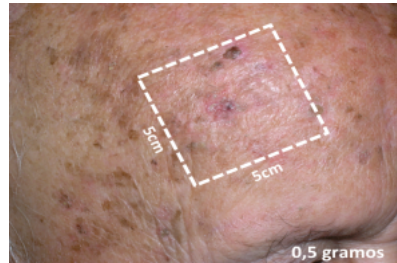


## Diclofenaco 3% en ácido hialurónico al 2,5% gel

**Diclofenaco**  
3% en gel

**Ácido hialurónico**  
Incrementa la concentración  
de diclofenaco en la  
epidemis

- 2 aplicaciones al día
- Durante 3 meses
- Amplia zona de tratamiento

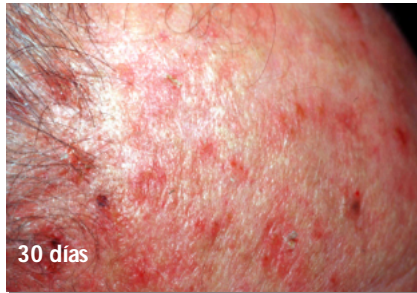
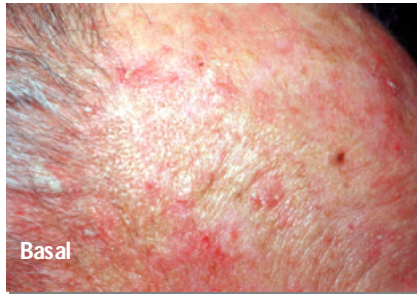


D. Pirard · P. Vereecken · C. Mélot · M. Heenen Arch Dermatol Res (2005) 297: 185–189

**Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies**

- 3 estudios comparado con placebo
- 364 pacientes
- Eficacia:  
40% de respuestas clínicas completas

	Diclofenac n=58 n (%)	Placebo n=59 n (%)
<b>Most common skin-related adverse events</b>		
<i>Application site reaction</i>		
Dry skin	21 (36)	10 (17)
Rash	19 (33)	9 (15)
Erythema	15 (26)	4 (7)
Rash vesiculobullous	3 (5)	0 (0)
Skin exfoliation	3 (5)	0 (0)
Ulcerated skin	3 (5)	0 (0)



Wolf. Int J Dermatol 2001





## Conclusiones Diclofenaco

- Eficacia limitada
- Tratamiento incómodo (posología y reacción local)
- Tratamiento de segunda línea

Mantenimiento, en pacientes con poca cantidad de lesiones asociado a un fotoprotector

# 5-Fluoracilo

## Características 5-Fluoracilo

- (5-FU): análogo de la pirimidina que reduce la síntesis de ADN mediante la inhibición de la encima *timidil sintetasa* → *apoptosis*
- Heterogeneidad de los estudios clínicos
- Concentración y duración del tratamiento
- Desde hace años fórmula magistral



## Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis – a systematic review of randomized controlled trials

Deborah A. Askew, PhD, Sharon M. Mickan, PhD, H. Peter Soyer, MD, FACD, and David Wilkinson, BSc(H), MBChB, MSc, MD, PhD, DSc, FRCP, FRACGP, FAFPHM

13 estudios

-8 estudios 5-FU al 5%

-5 estudios 5-FU al 0,5%

### *Patients achieving clearance of 100% of lesions*

Across the studies, an average of 49.0% (range, 0%–96%) of patients treated with 5% 5-FU<sup>5,11,13,14,17</sup> and 34.8% (14.9–57.8%) of patients treated with 0.5% 5-FU<sup>5,12,20–22</sup> were reported as achieving clearance of 100% of lesions.

## Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results

E. Stockfleth, H. Kerl,\* T. Zwingers† and C. Willers‡

Department of Dermatology, Venerology and Allergy, Berlin University Medical Centre, Charité Skin Cancer Centre, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin, Germany

British Association of Dermatologists 2011 165, pp1101–1108

**Methods** This was a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, multicentre trial. Patients received topical low-dose 5-FU/SA once daily, its vehicle or diclofenac HA twice daily for a maximum of 12 weeks. The final evaluation was at week 20. The primary objectives were to demonstrate the histological clearance rate of one predefined lesion. The secondary objectives were the improvement of treated lesions, tolerability and safety.

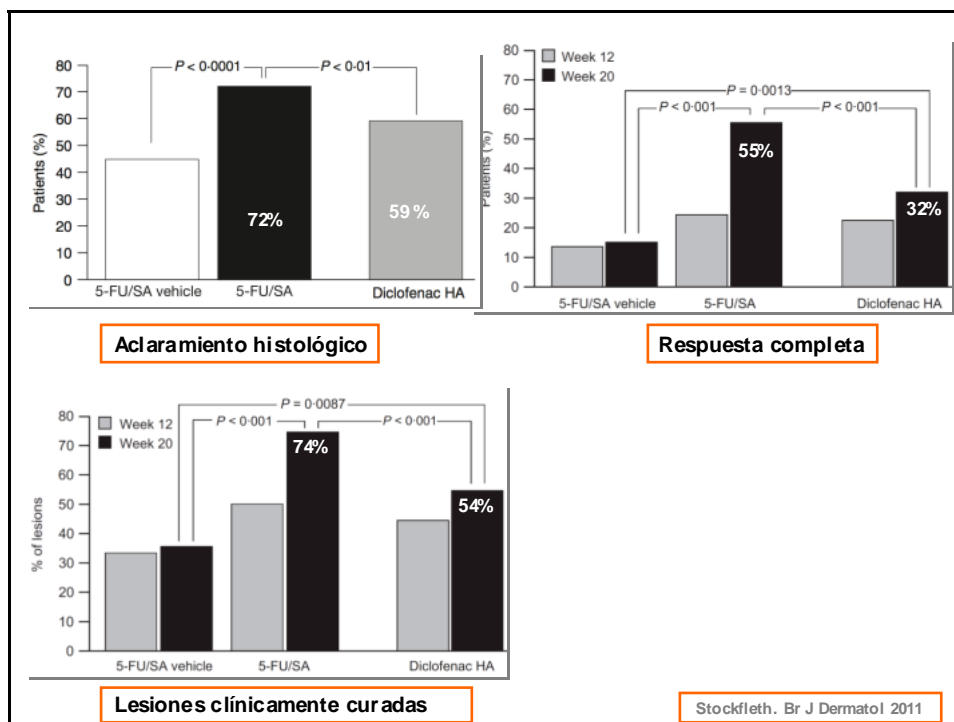
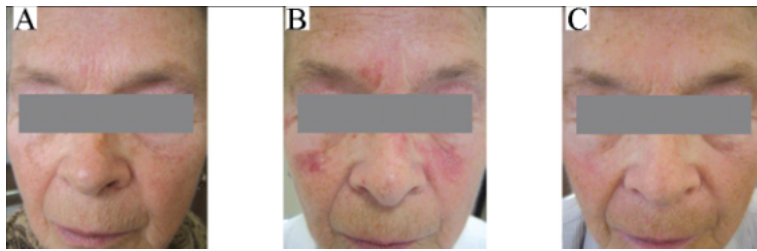


Table 4 Summary of treatment-emergent adverse events (incidence > 5%) by system organ class (safety set)

Treatment group	5-FU/SA vehicle	Low-dose 5-FU/SA	Diclofenac HA
Total TEAEs, n (%)	83 (84.7)	178 (95.2)	142 (76.8)
General disorders and administration-site reactions	74 (75.5)	174 (93.0)	118 (63.8)
Administration-site reactions, related (total)	74 (75.5)	172 (92)	116 (62.7)
Application-site irritation	60 (61.2)	161 (86.1)	71 (38.4)
Application-site inflammation	35 (35.7)	137 (73.3)	71 (38.4)
Application-site pruritus	40 (40.8)	84 (44.9)	72 (38.9)
Infections and infestations	8 (8.2)	19 (10.2)	19 (10.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (6.1)	5 (2.7)	4 (2.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	9 (9.2)	10 (5.3)	13 (7.0)
Nervous-system disorders	7 (7.1)	5 (2.7)	7 (3.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (7.1)	24 (12.8)	34 (18.4)

HA, hyaluronic acid; 5-FU/SA, 5-fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10.0%; TEAE, treatment-emergent adverse event.



## Conclusiones 5 Fluoracilo

- Respuesta clínica muy buena
- Reacción local evidente
- Fórmula magistral
- Evaluar-Experiencia de nueva fórmula

# Ingenol Mebutato

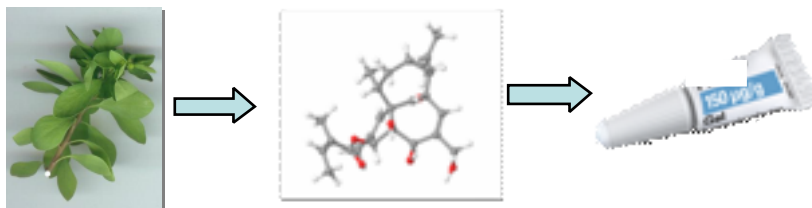
## Ingenol mebutato

- Euphorbia peplus

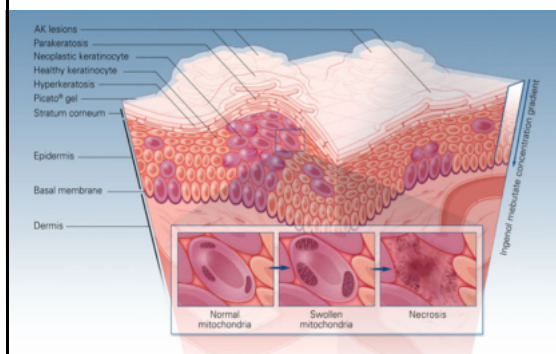


## Ingenol mebutato

El procesamiento químico de la savia de *Euphorbia peplus* ha permitido aislar a ingenol mebutato (PEP005), como el agente activo frente a determinadas dermatosis.



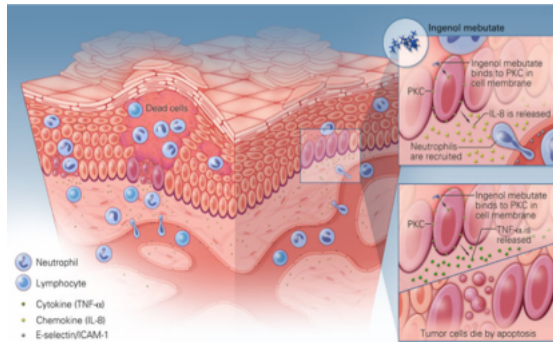
## Ingenol Mebutato: Mecanismo de acción I



1. Rosen RH, et al. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 486-493.

- La muerte celular primaria se produce en un periodo de **3-5 horas** tras la aplicación del fármaco en la epidermis con concentraciones altas de ingenol mebutato
- Las concentraciones altas de ingenol provocan una hinchazón mitocondrial, alteración de otros orgánulos celulares y la desintegración de la membrana celular, que finalmente conduce a la necrosis celular<sup>1</sup>

## Ingenol Mebutato: Mecanismo de acción II



- La respuesta inmune se desencadena a concentraciones bajas de ingenol mebutato en la dermis.

- Ingenol activa a la **protein kinasa C**, ( $\delta$ , más expresada en células dañadas por RUV) liberación específica de citoquinas y la activación de las células endoteliales conduciendo a la infiltración de neutrófilos y otras células inmunitarias que destruyen en las células tumorales.

1. Berman B. Clin Cosmet Invest Dermatol 2012; 5: 111-122.
2. Rocaen RH, et al. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 486-498.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis

Mark Lebwohl, M.D., Neil Swanson, M.D., Lawrence L. Anderson, M.D.,  
Anita Melgaard, M.Sc.Stat., Zhenyi Xu, M.D., and Brian Berman, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 366;11 NEJM.ORG MARCH 15, 2012

## Estudios en cara o cuero cabelludo: respuesta por localización anatómica

	Aclaramiento completo (día 57)		Aclaramiento parcial $\geq 75\%$ (día 57)	
	Ingenol 150 mcg/g gel (n=277)	Placebo (n=270)	Ingenol 150 mcg/g gel (n=277)	Placebo (n=270)
<b>Cara</b>	104/220 47%	9/220 4%	157/220 71%	18/220 8%
<b>Cuero cabelludo</b>	13/57 23%	1/50 2%	20/57 35%	2/50 4%

N ENGL J MED 366;11 NEJM.ORG MARCH 15, 2012

## Estudios del tronco o extremidades: respuesta por localización anatómica

	Aclaramiento completo		Aclaramiento parcial $\geq 75\%$	
	Ingenol 500 mcg/g gel (n=226)	Placebo (n=232)	Ingenol 500 mcg/g gel (n=226)	Placebo (n=232)
<b>Brazos</b>	49/142 35%	7/149 5%	75/142 53%	11/149 7%
<b>Dorso manos</b>	10/54 19%	0/56 0%	16/54 30%	1/56 2%
<b>Tórax</b>	11/14 79%	2/11 18%	12/14 86%	2/11 18%
<b>Otros<sup>a</sup></b>	7/16 44%	2/16 13%	8/16 50%	2/16 13%

a. Espalda, muslos y  
hombros.

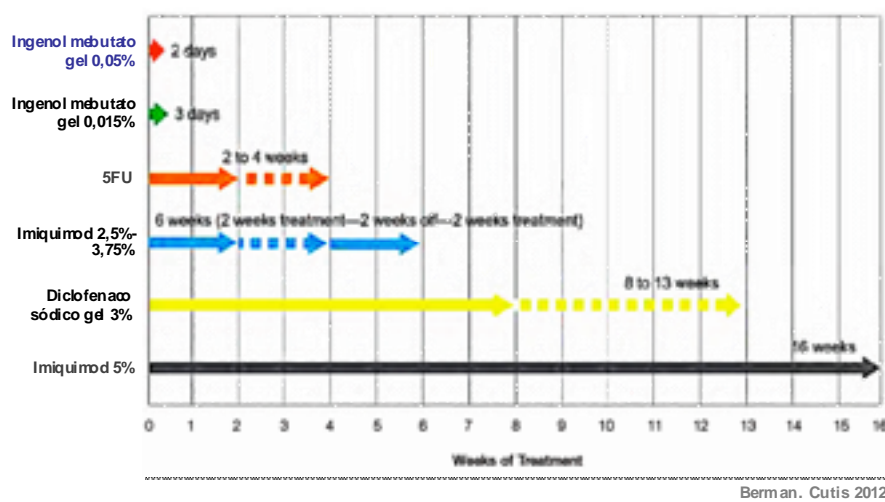
N ENGL J MED 366;11 NEJM.ORG MARCH 15, 2012

## Ingenol mebutato: tratamiento

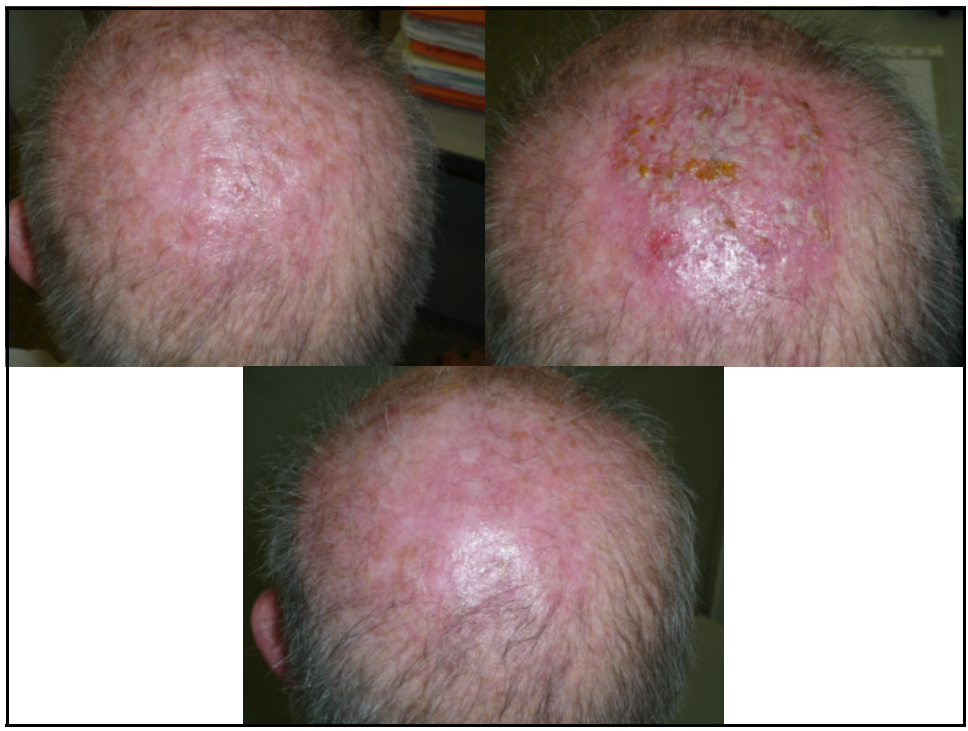
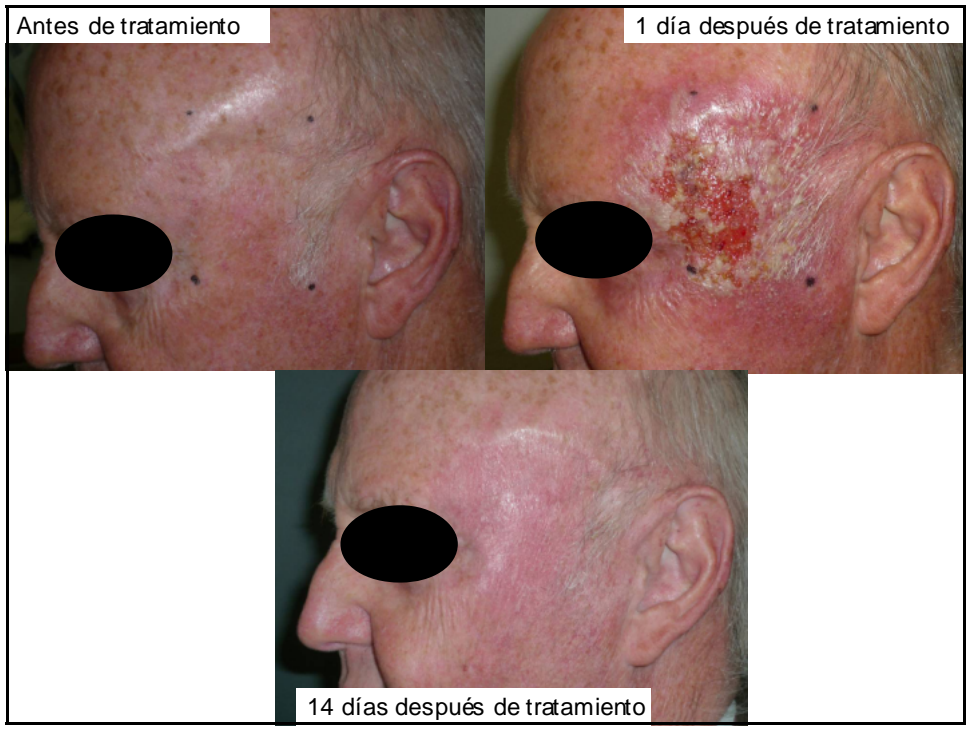
- **Cara y cuero cabelludo**
  - gel 0,015%
  - 1v/d x 3 días
- **Tronco y extremidades**
  - gel 0,05%
  - 1v/d x 2 días

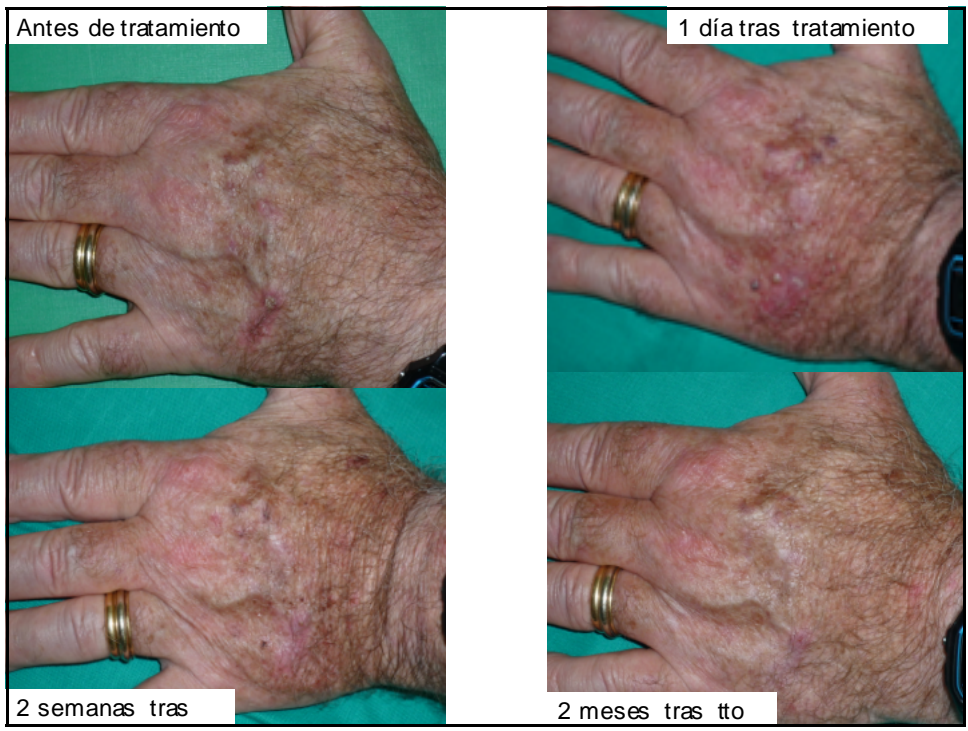
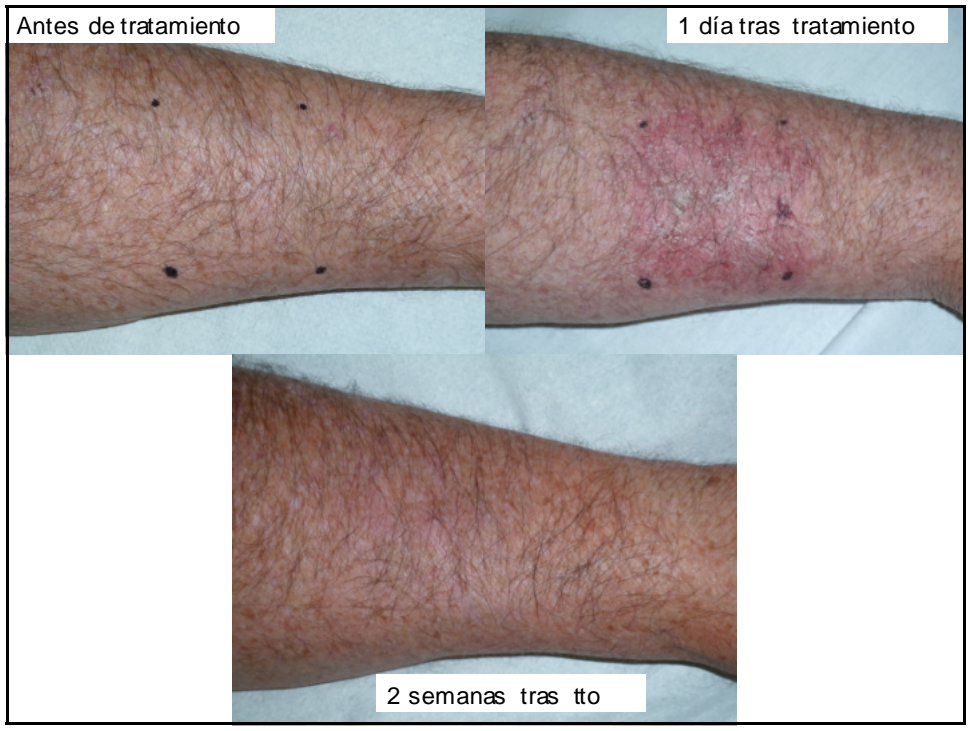


## Duración del tratamiento de las Q. actínicas











## Reacción local de Ingenol Mebutato

- Inmediata
- Más intensa en la cara > cuero cabelludo > el tronco y extremidades
- Bien tolerada
- En dos semanas se resuelve

## Conclusiones Ingenol mebutato

- Esquema de aplicación más sencillo y corto
- Respuesta clínica buena
- Efectos secundarios generalmente bien tolerados
- Recomendable en pacientes que han sido sometidos previamente a otros tratamientos

REVIEW ARTICLE

BJD  
British Journal of Dermatology

### **Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review**

British Journal of Dermatology (2013) 169, pp250–259

A.K. Gupta<sup>1,2</sup> and M. Paquet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Dermatology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

<sup>2</sup>MediProbe Research Inc., London, ON, Canada

Evalúan: Imiquinod, 5-fluoracilo, MAL-TFD, ALA-TFD, Diclofenaco, crioterapia, ingenol mebutato

Concluyen en un ranking de eficacia

## Ranking de Eficacia

- 8° Placebo
- 7° Diclofenaco/Hialuronico
- 6° Crioterapia
- 5° MAL-PDT
- 4° Ingenol Mebutato
- 3° Imiquimod
- 2° ALA-PDT (no nanoemulsion)
- 1° 5FU

Br J Dermatol 2013, 169

## Conclusiones

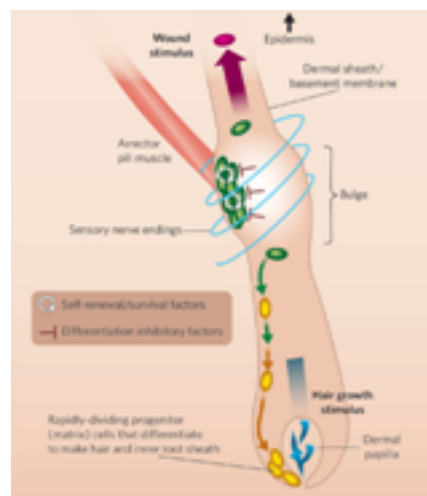
- No existe un tratamiento perfecto para las queratosis actínicas
- Cada caso es distinto: edad, condiciones.....
- Muchos de los pacientes reciben varios tratamientos

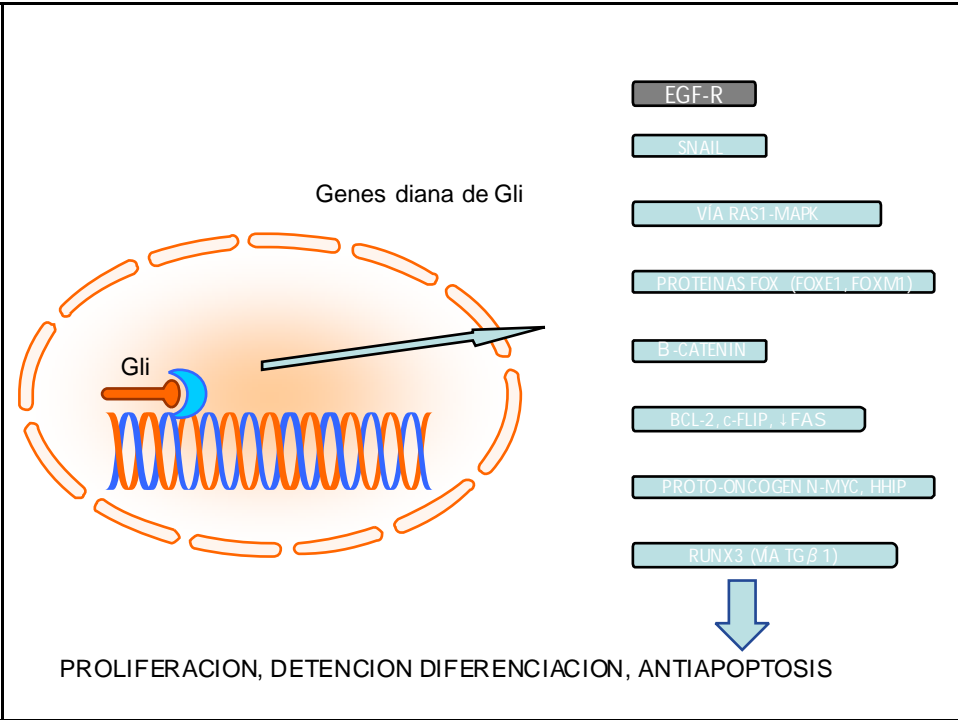
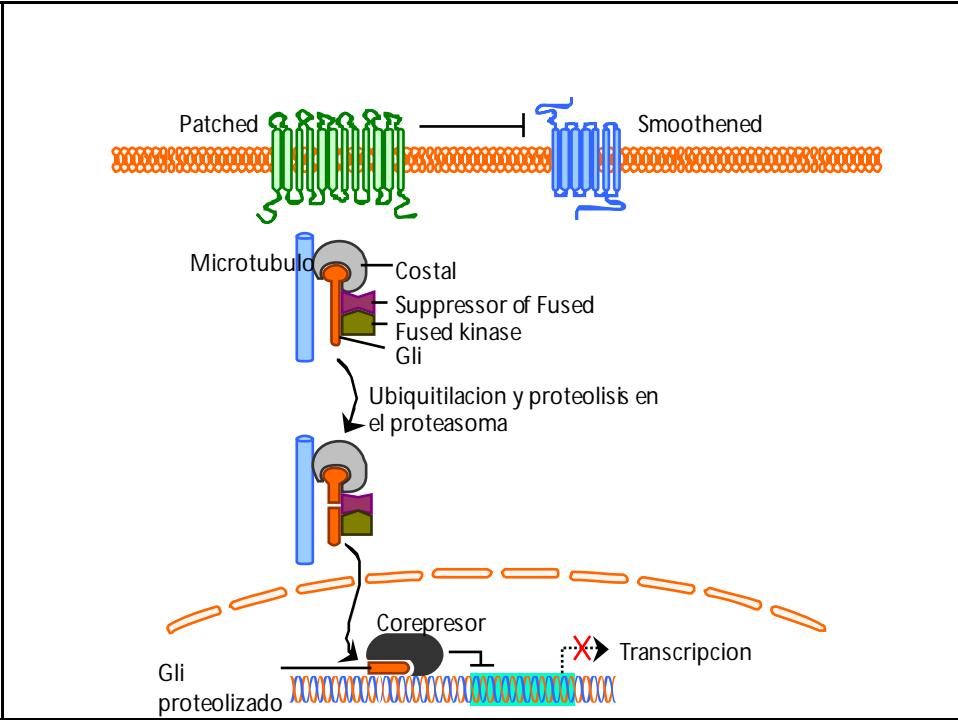
# CARCINOMA BASOCELULAR

Nueva terapéutica sistémica  
VISMODEGIB

## Origen Celular del CBC

- **Stem cells** multipotentes del foliculo piloso
- Localizadas en la protuberancia del foliculo (bulge)
- Su mantenimiento y proliferación se encuentra regulada por la vía Hedgehog
- Originan tanto progenitores epiteliales de la epidermis que se diferencian en epitelio estratificado como progenitores del foliculo piloso
- Sufren mutaciones por UVA que afectan a la via Hedgehog, induciendo proliferación



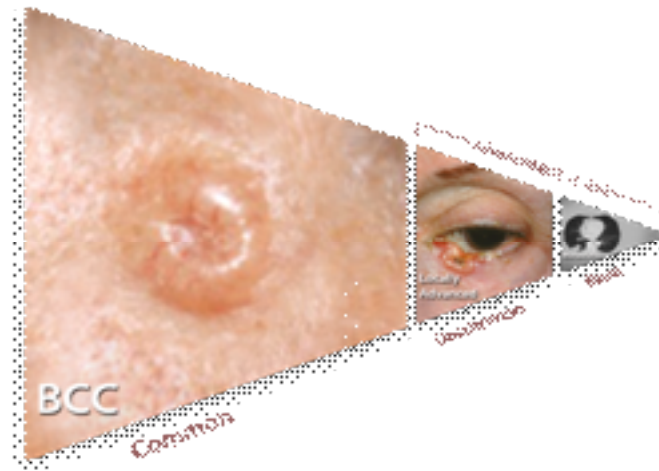








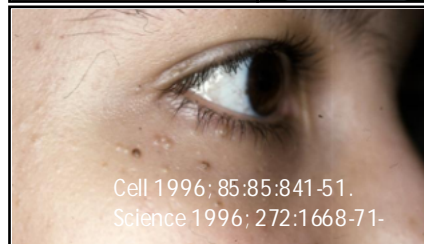
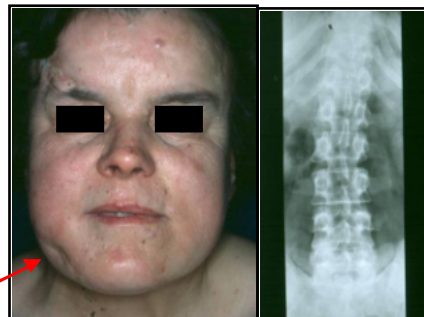
Pocos CBC progresan a formas de difícil tto



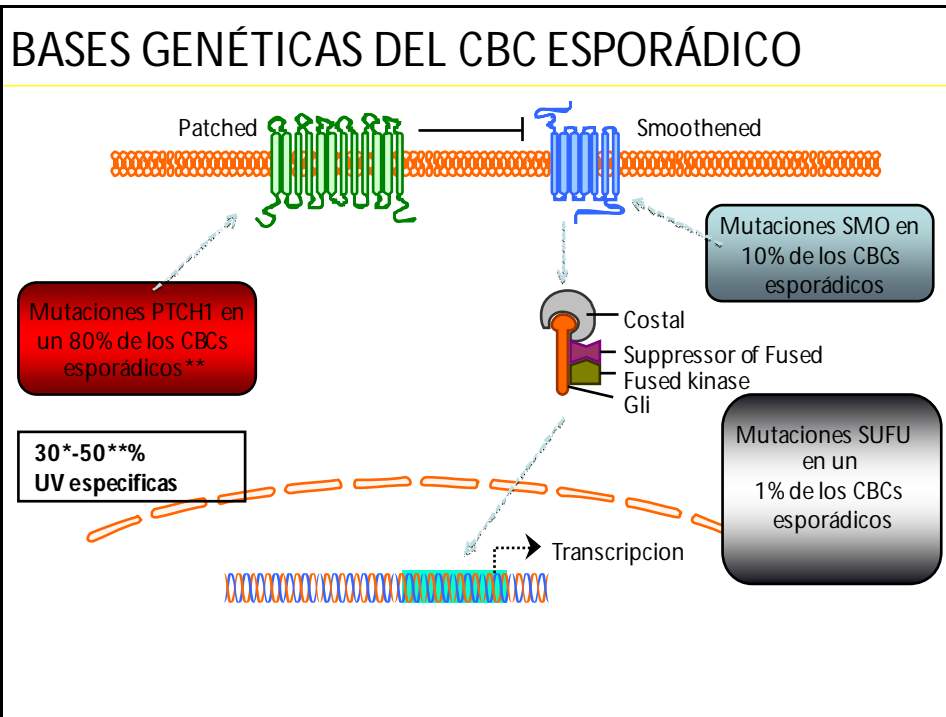
## BASES GENÉTICAS DEL CBC DEL GORLIN

### SINDROME DEL NEVUS BASOCELULAR

- Pérdida frecuente de 9q.
- Gen responsable localizado en 9q22.31
- Mutations of the Human Homolog of *Drosophila patched* in the Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome
- Codifica PTCH1
- Codifica PTCH, un receptor de la vía de señalización Hedgehog.



Cell 1996; 85:85:841-51.  
Science 1996; 272:1668-71-



## Estudio Fase 1

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Inhibition of the Hedgehog Pathway in Advanced Basal-Cell Carcinoma






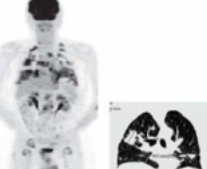
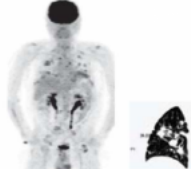
Daniel D. Von Hoff, M.D., Patricia M. LoRusso, D.O.,  
 Charles M. Rudin, M.D., Ph.D., Jasina C. Budge, M.D., Ph.D.,  
 Robert L. Yauch, Ph.D., Raoul Tibes, M.D., Glen J. Weiss, M.D.,  
 Mitesh J. Borad, M.D., Christine L. Harro, M.D., Ph.D., Julie E. Brahmer, M.D.,  
 Howard M. Mackey, Ph.D., Benjamin L. Lunn, Pharm.D., Walter C. Darbonne, M.S.,  
 James C. Mansters, Jr., Ph.D., Frederic J. de Sauvage, Ph.D.,  
 and Jennifer A. Low, M.D., Ph.D.

**Basal**

**5 meses**

N Engl J Med 2009;361:1164-72.  
 Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

- Vismodegib: inhibidor oral selectivo de SMO
- Concentración fija independiente de dosis
- Sin Toxicidad limitante de dosis
- Dosis diaria de 150 mg/d elegida para posterior desarrollo clínico
- **Tasa de respuesta global: 58%**
- **Mediana de duración de respuesta: 12.8+ meses (3.7–26.4+ meses)**

<p><b>A</b> Before treatment</p> 	<p>After treatment</p> 	<p>A.- CBCla Varón 60 años Síndrome de Gorlin Lesiones en cuero cabelludo Evaluado como Respuesta parcial<sup>1</sup></p>	
<p><b>B</b> Before treatment</p> 	<p>After treatment</p> 	<p>5 meses<sup>2</sup></p> 	<p>B.- CBCla Mujer 41 años<sup>1</sup></p>
		<p>C.- CBCm (metástasis en pulmón, hueso y tejido blanco) Varón 67 años Evaluado como Respuesta parcial<sup>1</sup></p>	

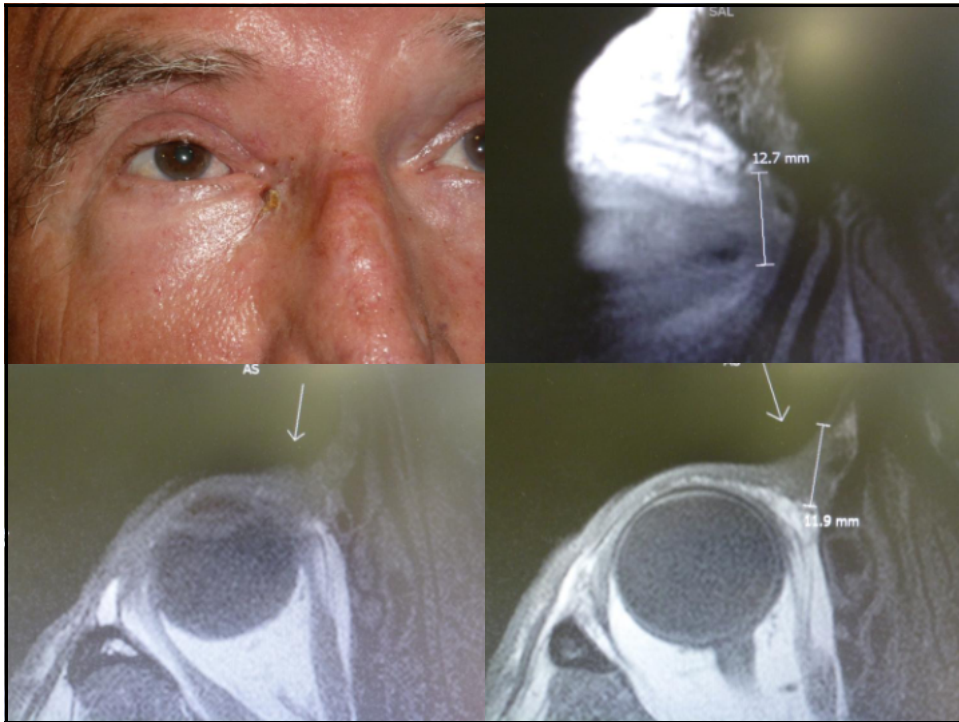
1 - Von Hoff N Engl J Med 2009; 2 - Skulic et al FADO 2011

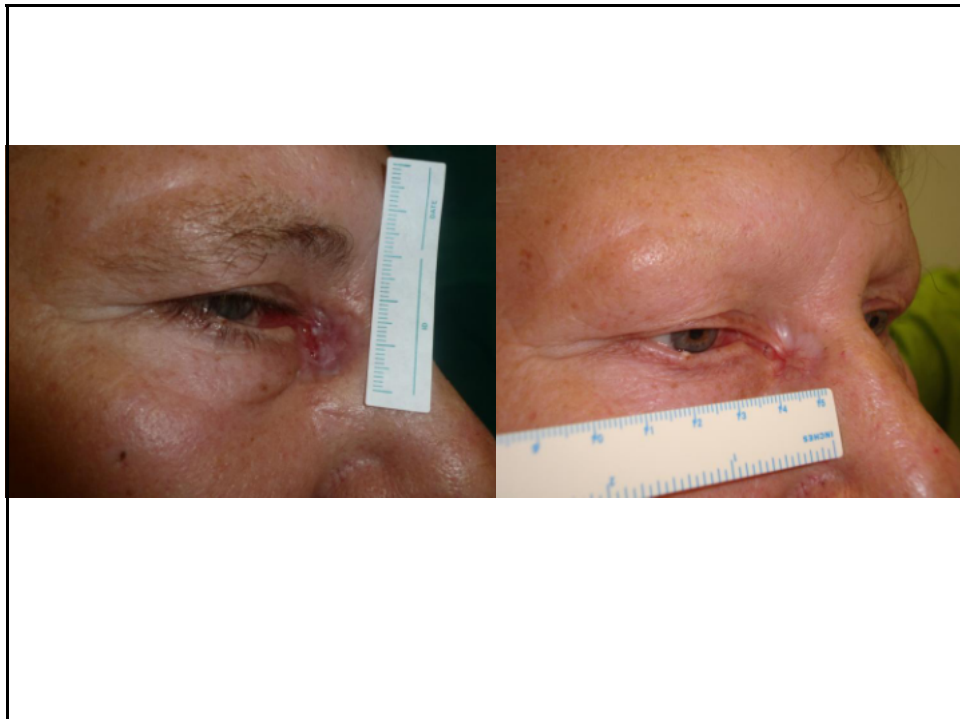


## EFECTOS SECUNDARIOS MAS FRECUENTES

- Espasmos musculares
- Alopecia
- Disgeusia
- Astenia, anorexia y pérdida ponderal (posiblemente sea la TLD). Aparece a los 6-8 meses de tto, más compleja en pacientes de edad avanzada













3er MES

## Preguntas a responder

- Uso neoadyuvante?
- Influencia del tipo histológico en la respuesta?
- Desarrollo de resistencias al tratamiento?
- Alternativas en los casos sin respuesta?

