

Título: Efectos adversos en pacientes mayores de 85 años vs. menores de 85 años con carcinoma basocelular avanzado tratados con sonidegib

Autores: Ana Jiménez-Sánchez¹, Óscar Muñoz Moreno-Arrones², Sonia Béa-Ardebol², Fátima Mayo-Martínez³, Gemma Pérez-Pastor⁴, Pedro Rodríguez-Jiménez

¹ ***en representación de grupo de trabajo en carcinoma basocelular avanzado****

* Ignacio Torres-Navarro⁵, Montserrat Bonfill-Ortí⁶, Verónica Ruiz-Salas⁷, Emili Masferrer⁸, Luisa Martos-Cabrera¹, Gustavo Deza⁹, Ricardo Fernandez-de-Misa Cabrera¹⁰, Carlos Feal¹¹, Lucía Turrión-Merino¹², Agustín Toll¹³, Carlos Abril Pérez⁵, Rafael Botella Estrada⁵, Mireia Yébenes⁹, Sagrario Galiano-Mejías¹⁴, David Jiménez-Gallo¹⁵, Carla Ferrandiz-Pulido¹⁶, Angeles Florez¹⁷, Noelia Hernández-Hernández¹⁰, Luis Rios-Buceta², Onofre Sanmartín³, Cristina Ciudad Blanco¹⁸, Ane Jaka¹⁹, Miquel Just-Sarobé²⁰, Alberto Conde-Taboada²¹, Matías Mayor Arenal²², Elena Vargas-Laguna²³, Inmaculada Alcaraz León²⁴, Lorena Leal⁹, Susana Medina Montalvo²⁵, Isabel Polo²⁵, Berta Hernández-Marín²⁶, Ainara Soria²⁷, Yolanda Delgado-Jiménez¹,

¹Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

²Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Universidad de Alcalá, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

³Departamento de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

⁴Departamento de Dermatología, Consorci Hospital General Universitari de Valencia, Valencia, España

⁵Departamento de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

⁶Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

⁷Departamento de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

⁸Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona, España

⁹Departamento de Dermatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

¹⁰Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

- ¹¹Departamento de Dermatología, Hospital de Pontevedra, Galicia, España
- ¹²Departamento de Dermatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España
- ¹³Departamento de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.
- ¹⁴Departamento de Dermatología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España
- ¹⁵Departamento de Dermatología Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz
- ¹⁶Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España
- ¹⁷Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, A coruña, España
- ¹⁸Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
- ¹⁹Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España
- ²⁰Departamento de Dermatología. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.
- ²¹Departamento de Dermatología, Hospital clínico San Carlos, Madrid. MD Anderson Cancer Center, Madrid
- ²²Departamento de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
- ²³Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.
- ²⁴Departamento de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid
- ²⁵Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.
- ²⁶Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.
- ²⁷Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Autor(es) de correspondencia:

Ana Jiménez-Sánchez, Departamento de Dermatología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España. Correo electrónico: anajsanchez1@gmail.com

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer cutáneo más frecuente. Una minoría de pacientes desarrolla tumores localmente avanzados o, menos frecuentemente, metástasis¹. Los inhibidores de la vía *hedgehog* (Vismodegib y Sonidegib), son el tratamiento de elección para CBC avanzados cuando está contraindicada la radioterapia o la cirugía. Sin embargo, hasta el 80% de los pacientes experimenta efectos adversos, lo que limita su uso². El aumento de la esperanza de vida ha dado lugar a un incremento de la población anciana, la cual presenta características fisiológicas y médicas que repercuten en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel³. Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en ancianos podrían influir en la efectividad y seguridad del tratamiento. Hasta ahora no se han realizado estudios que comparen si los efectos adversos del sonidegib varían entre jóvenes y ancianos en un entorno clínico real. Los datos de vida real sobre la seguridad del sonidegib pueden ayudar a personalizar los tratamientos según la edad.

El objetivo es describir y comparar los efectos adversos del sonidegib en pacientes mayores y menores de 85 años, para determinar si existen diferencias en la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos secundarios.

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico y descriptivo que incluyó pacientes con CBC avanzado tratados con sonidegib durante más de 3 meses. El período de estudio abarcó desde febrero de 2019 hasta febrero de 2024. Se recopilaron datos clínico-epidemiológicos y de seguridad, realizándose un análisis descriptivo comparando ambos grupos.

Se incluyeron 119 pacientes: 65 mayores de 85 años (51% hombres) y 54 menores de esta edad (54% hombres). La edad media fue de 90,2 y de 65,5 años respectivamente.

La localización más frecuente fue la región periocular en ambos grupos (32% de los casos en los mayores y 28% en los menores de 85 años). El diámetro tumoral medio fue de 39 mm en los mayores y 43 mm en menores de 85 años. La variante histológica más común fue la infiltrativa (77% en > 85 años y 64% en < 85 años). En cuanto a tratamientos previos, el 62% de los mayores de 85 años y el 40% de los menores de 85 años habían sido intervenidos quirúrgicamente. Un 22% de los pacientes en ambos grupos había recibido tratamiento previo con vismodegib. La posología inicial de sonidegib fue diaria en el 85% de los mayores de 85 años y en el 93% de los menores de esta edad (Tabla 1).

En términos generales, el 63% de los pacientes mayores de 85 años y el 74% de los menores experimentaron al menos un efecto adverso, lo que llevó a la interrupción del tratamiento en el 23% y el 18,5% de los casos, respectivamente. Los espasmos o el dolor muscular afectaron al 45% de los mayores de 85 años y al 54% de los

menores. El 15% de los mayores de 85 años presentó náuseas o vómitos y el 4.6% diarrea apareciendo ambos efectos adversos en un 1.85% de los pacientes menores de 85 años. La astenia afectó al 23 % de los mayores y al 29% de los menores de 85 años. La alopecia y la disgeusia fueron ligeramente más frecuentes en el grupo de los menores de 85 años (26% vs 31% y 29% vs 31%, respectivamente). La pérdida de peso afectó al 25% de los mayores de 85 años, en comparación con el 13% de los pacientes menores de 85 años. Las alteraciones analíticas fueron infrecuentes: un paciente mayor de 85 años presentó elevación de CK (1,5%) y dos pacientes menores de 85 años mostraron elevación de transaminasas (3,7%) (Tabla 2). Se realizó un análisis estadístico para evaluar diferencias, sin encontrar tendencias ni diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro estudio, ambos grupos mostraron menos efectos adversos en comparación con los estudios de fase II y de práctica clínica real ⁴⁻⁶.

Aunque no hubo grandes diferencias entre ambos grupos, la edad avanzada puede favorecer una mejor tolerancia a los efectos adversos musculares debido a su menor actividad física. Sin embargo, la pérdida de peso fue más frecuente en ancianos, posiblemente debido a otras comorbilidades o a un estado de fragilidad asociado. El porcentaje de pacientes que interrumpió el fármaco por efectos secundarios fue algo mayor en el grupo de mayores de 85 años, lo que podría atribuirse a una mayor tolerancia o disposición a continuar el tratamiento en los pacientes jóvenes.

La latencia de los diferentes efectos adversos fue similar a la reportada en estudios previos⁶, y, todos ellos, con excepción de los espasmos musculares, presentaron una latencia mayor en ancianos (Tabla 3).

Las limitaciones del estudio son su diseño retrospectivo, heterogeneidad entre los centros y número limitado de pacientes.

En conclusión, el sonidegib parece ser un fármaco con ~~buen~~ un perfil de tolerancia y seguridad similar en jóvenes y en ancianos, sin observarse diferencias relevantes en práctica clínica real. La edad avanzada no debería considerarse un factor limitante ni restrictivo para su uso.

Bibliografía

1. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C, Guminski A, et al. Position statement on classification of basal cell carcinomas. Part 2: EADO proposal for new operational staging system adapted to basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):2149-2153. doi:10.1111/jdv.17467
2. Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguín N, 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):1944-1956. doi:10.1111/jdv.16230
3. Iglesias-Pena N, Paradela S, Tejera-Vaquero A, Boada A, Fonseca E. Cutaneous Melanoma in the Elderly: Review of a Growing Problem. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110(6):434-447. doi:10.1016/j.ad.2018.11.009
4. Moreno-Arrones OM, Béa-Ardebol S, Mayo-Martínez F, et al. Sonidegib as a Locally Advanced Basal Cell Carcinoma Therapy in Real-life Clinical Setting: A National Multicentre Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(7):T565-T571. doi:10.1016/j.ad.2023.06.011
5. Ruiz-Villaverde R, Herrera-Acosta E, Ruiz de Casas A, et al. Multicenter Retrospective Andalusian Study of the Use of Sonidegib for the Treatment of Local Advanced Basal Cell Carcinoma in Real Clinical Practice. *J Clin Med*. 2023;12(17):5631. Published 2023 Aug 29. doi:10.3390/jcm12175631
6. Gutzmer R, Loquai C, Robert C, et al. Key Clinical Adverse Events in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma Treated with Sonidegib or Vismodegib: A Post Hoc Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(5):1839-1849. doi:10.1007/s13555-021-00588-8

	>85 años (N=65)	<85 años (N= 54)
SEXO (HOMBRES)	33(51%)	29(54%)
EDAD MEDIA (DE), RANGO	90.2 (3.9), 85-100	65.5 (15.1), 33-84
LOCALIZACIÓN ANATÓMICA N (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Periocular 21 (32%) • Resto cara 23 (35%) • Cuero cabelludo 8 (12.5%) • Extremidades 2 (3%) • Cuello 1 (1.5%) • Múltiples 10 (15%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Periocular 15(28%) • resto cara 20 (37%) • cuero cabelludo 5 (9.25%) • tronco 3 (5.5%) • Extremidades 3 (5.5%) • Múltiples 8 (14.8%)
DIÁMETRO MÁXIMO (MM), TUMORES SOLITARIOS	39, n= 55	43, n= 51
HISTOLOGÍA MÁS FRECUENTE N (%)	Infiltrativa 50 (77%)	Infiltrativa 32 (64%) (n= 50)
CIRUGÍAS PREVIAS N (%)	40 (62%)	22 (40%)
NUMERO DE CIRUGÍAS PREVIAS MEDIA (DE), RANGO	3.6 (5.1), 1-30	1.8 (3.48), 0-18
TRATAMIENTO PREVIO CON VISMODEGIB (%)	14 (22%)	12(22%)
POSOLOGÍA INICIAL DIARIA (%)	55 (85%)	50 (93%)

Tabla 1. Características clínicas, histológicas y epidemiológicas de los pacientes.
DE: desviación estándar

	>85 años (N=65)	<85 años (N= 54)
EFFECTOS ADVERSOS GLOBAL	41 (63%)	40 (74%)
EFFECTOS ADVERSOS QUE CAUSARON INTERRUPCIÓN	15 (23%)	10 (18.5%)
DOLOR O ESPASMOS MUSCULARES	27 (45%)	29 (54%)
NÁUSEAS/VÓMITOS	10 (15%)	1 (1.85%)
DIARREA	3 (4.6%)	1 (1.85%)
ASTENIA	15 (23%)	16 (29%)
ALOPECIA	17 (26%)	17 (31%)
PÉRDIDA DE PESO	16 (25%)	7(13%)
DISGEUSIA	19 (29%)	17(31%)
ALTERACIONES ANALÍTICAS	Elevación CK 1 (1.5%)	Elevación transaminasas 2 (3.7%)

Tabla 2. Frecuencia de efectos adversos en ambos grupos. CK: creatin quinasa

LATENCIA (Semanas)	> 85 años (N=65)	< 85 años (N= 54)
ESPASMOS MUSCULARES MEDIA (DE), RANGO	9.2 (7.0), 1-22	10.15(6.2), 2.1-25.7
DIARREA MEDIA (DE), MEDIAN [IQR]	3.3 (2.0), [1-5]	2.14*
FATIGA MEDIA (DE), MEDIAN [IQR]	12.5 (9.5),[1-30]	8.1 (7),5.85 [3.8-9.5]
ALOPECIA MEDIA (DE), MEDIAN [IQR]	24.8 (15.4), [4-50]	14.7 (9.3), 12.85 [8.5-17.1]
PERDIDA DE PESO MEDIA (DE), MEDIAN [IQR]	17.8 (8.1),[4-30]	16.1(5.9), 18.5 [10.5-21.4]
DISGEUSIA MEDIA (DE), MEDIAN [IQR] RANGO	11.2, (7.9),8.0 [4.0, 17.0] 1-3,71	10.1(9.9), 8.71[4.28-11.42] 4.28-11.42
NAUSEAS O VÓMITOS MEDIA(DE), MEDIAN [IQR]	12.2 (7.9), [2-28]	25.71*

Tabla 3. Latencia de los diferentes efectos secundarios (semanas)*n=1 DE:

Desviación estándar, IQR: rango intercuartílico