

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

**Autores:** Ana Jiménez-Sánchez<sup>1</sup>, Óscar Muñoz Moreno-Arrones<sup>2</sup>, Sonia Béa-Ardebol<sup>2</sup>, Fátima Mayo-Martínez<sup>3</sup>, Gemma Pérez-Pastor<sup>4</sup>, Pedro Rodríguez-Jiménez<sup>1</sup> ***en representación de grupo de trabajo en carcinoma basocelular avanzado\****

\* Ignacio Torres-Navarro<sup>5</sup>, Montserrat Bonfill-Ortí<sup>6</sup>, Verónica Ruiz-Salas<sup>7</sup>, Emili Masferrer<sup>8</sup>, Luisa Martos-Cabrera<sup>1</sup>, Gustavo Deza<sup>9</sup>, Ricardo Fernandez-de-Misa Cabrera<sup>10</sup>, Carlos Feal<sup>11</sup>, Lucía Turrión-Merino<sup>12</sup>, Agustín Toll<sup>13</sup>, Carlos Abril Pérez<sup>5</sup>, Rafael Botella Estrada<sup>5</sup>, Mireia Yébenes<sup>9</sup>, Sagrario Galiano-Mejías<sup>14</sup>, David Jiménez-Gallo<sup>15</sup>, Carla Ferrandiz-Pulido<sup>16</sup>, Angeles Florez<sup>17</sup>, Noelia Hernández-Hernández<sup>10</sup>, Luis Rios-Buceta<sup>2</sup>, Onofre Sanmartín<sup>3</sup>, Cristina Ciudad Blanco<sup>18</sup>, Ane Jaka<sup>19</sup>, Miquel Just-Sarobé<sup>20</sup>, Alberto Conde-Taboada<sup>21</sup>, Matías Mayor Arenal<sup>22</sup>, Elena Vargas-Laguna<sup>23</sup>, Inmaculada Alcaraz León<sup>24</sup>, Lorena Leal<sup>9</sup>, Susana Medina Montalvo<sup>25</sup>, Isabel Polo<sup>25</sup>, Berta Hernández-Marín<sup>26</sup>, Ainara Soria<sup>27</sup>, Yolanda Delgado-Jiménez<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

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

<sup>3</sup>Departamento de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>4</sup>Departamento de Dermatología, Consorci Hospital General Universitari de Valencia, Valencia, España

<sup>5</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>6</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Hосpitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>7</sup>Departamento de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>8</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona, España

<sup>9</sup>Departamento de Dermatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>10</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>11</sup>Departamento de Dermatología, Hospital de Pontevedra, Galicia, España

<sup>12</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>13</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>14</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>15</sup>Departamento de Dermatología Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

<sup>16</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>17</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, A coruña, España

<sup>18</sup>Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

<sup>19</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>20</sup>Departamento de Dermatología. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

<sup>21</sup>Departamento de Dermatología, Hospital clínico San Carlos, Madrid. MD Anderson Cancer Center, Madrid

<sup>22</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

<sup>23</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

<sup>24</sup>Departamento de Dermatología, Fundación Jiménez Diaz, Madrid

<sup>25</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

<sup>26</sup>Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

<sup>27</sup>Departamento 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](mailto:anajsanchez1@gmail.com)

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer cutáneo más frecuente. Una minoría de pacientes desarrolla tumores localmente avanzados o, menos frecuentemente, metástasis<sup>1</sup>. 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 uso<sup>2</sup>. 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 piel<sup>3</sup>. 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<sup>4-6</sup>.

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 previos<sup>6</sup>, 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, Gumiński 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-Seguin 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-Peña N, Paradela S, Tejera-Vaquerizo 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

|  | <b>&gt;85 años (N=65)</b>   | <b>&lt;85 años (N= 54)</b>  |
|--|---|---|
| <b>SEXO (HOMBRES)</b>                                  | 33(51%)   | 29(54%)   |
| <b>EDAD</b><br>MEDIA (DE), RANGO                       | 90.2 (3.9), 85-100  | 65.5 (15.1), 33-84  |
| <b>LOCALIZACIÓN ANATÓMICA N (%)</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periocular 21 (32%)</li> <li>• Resto cara 23 (35%)</li> <li>• Cuero cabelludo 8 (12.5%)</li> <li>• Extremidades 2 (3%)</li> <li>• Cuello 1 (1.5%)</li> <li>• Múltiples 10 (15%)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periocular 15(28%)</li> <li>• resto cara 20 (37%)</li> <li>• cuero cabelludo 5 (9.25%)</li> <li>• tronco 3 (5.5%)</li> <li>• Extremidades 3 (5.5%)</li> <li>• Múltiples 8 (14.8%)</li> </ul> |
| <b>DIÁMETRO MÁXIMO (MM), TUMORES SOLITARIOS</b>        | 39, n= 55   | 43, n= 51   |
| <b>HISTOLOGÍA MÁS FRECUENTE N (%)</b>                  | Infiltrativa 50 (77%)   | Infiltrativa 32 (64%) (n= 50)   |
| <b>CIRUGÍAS PREVIAS N (%)</b>                          | 40 (62%)  | 22 (40%)  |
| <b>NUMERO DE CIRUGÍAS PREVIAS</b><br>MEDIA (DE), RANGO | 3.6 (5.1), 1-30   | 1.8 (3.48), 0-18  |
| <b>TRATAMIENTO PREVIO CON VISMODEGIB (%)</b>           | 14 (22%)  | 12(22%)   |
| <b>POSOLOGÍA INICIAL DIARIA (%)</b>                    | 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)                 |
|--|-----------------------|----------------------------------|
| <b>EFFECTOS ADVERSOS GLOBAL</b>                    | 41 (63%)              | 40 (74%)                         |
| <b>EFFECTOS ADVERSOS QUE CAUSARON INTERRUPCIÓN</b> | 15 (23%)              | 10 (18.5%)                       |
| <b>DOLOR O ESPASMOS MUSCULARES</b>                 | 27 (45%)              | 29 (54%)                         |
| <b>NÁUSEAS/VÓMITOS</b>                             | 10 (15%)              | 1 (1.85%)                        |
| <b>DIARREA</b>                                     | 3 (4.6%)              | 1 (1.85%)                        |
| <b>ASTENIA</b>                                     | 15 (23%)              | 16 (29%)                         |
| <b>ALOPECIA</b>                                    | 17 (26%)              | 17 (31%)                         |
| <b>PÉRDIDA DE PESO</b>                             | 16 (25%)              | 7(13%)                           |
| <b>DISGEUSIA</b>                                   | 19 (29%)              | 17(31%)                          |
| <b>ALTERACIONES ANALÍTICAS</b>                     | 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)                         |
|---|--|---|
| <b>ESPASMOS MUSCULARES</b><br>MEDIA (DE), RANGO       | 9.2 (7.0), 1-22                          | 10.15(6.2), 2.1-25.7                      |
| <b>DIARREA</b><br>MEDIA (DE), MEDIAN [IQR]            | 3.3 (2.0), [1-5]                         | 2.14*                                     |
| <b>FATIGA</b><br>MEDIA (DE), MEDIAN [IQR]             | 12.5 (9.5),[1-30]                        | 8.1 (7),5.85 [3.8-9.5]                    |
| <b>ALOPECIA</b><br>MEDIA (DE), MEDIAN [IQR]           | 24.8 (15.4), [4-50]                      | 14.7 (9.3), 12.85 [8.5-17.1]              |
| <b>PERDIDA DE PESO</b><br>MEDIA (DE), MEDIAN [IQR]    | 17.8 (8.1),[4-30]                        | 16.1(5.9), 18.5 [10.5-21.4]               |
| <b>DISGEUSIA</b><br>MEDIA (DE), MEDIAN [IQR]<br>RANGO | 11.2, (7.9),8.0<br>[4.0, 17.0]<br>1-3,71 | 10.1(9.9), 8.71[4.28-11.42]<br>4.28-11.42 |
| <b>NAUSEAS O VÓMITOS</b><br>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