

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-96

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE

par

Cécile JUZOT

Née le 9 mai 1991 à Le Creusot (71)

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2021

Suivi au long cours des patients avec carcinomes basocellulaires localement avancés ou multiples sous vismodegib : Facteurs prédictifs de réponse au traitement, facteurs prédictifs de rechute après réponse complète

Président : Madame Le Professeur Brigitte DRENO

Directeur de thèse : Madame Le Professeur Brigitte DRENO

COMPOSITION DU JURY

Président du jury et Directeur de thèse : Madame le Professeur Brigitte Dréno

MEMBRES DU JURY :

Madame le Professeur Brigitte Dréno

Madame le Professeur Laure De Decker

Monsieur le Docteur Ugo Lancien

Monsieur le Docteur Jean-Michel Nguyen

Monsieur le Docteur Amir Khammari

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

A Madame le Professeur Brigitte Dréno.

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre implication dans ce travail, pour vos conseils et pour votre réactivité. Recevez l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Laure De Decker.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail.

A Monsieur le Docteur Ugo Lancien.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Vos compétences en chirurgie apporteront un jugement pertinent à ce travail.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel Nguyen.

Merci pour votre réactivité dans l'étude des statistiques et pour votre implication dans ce travail.

A Monsieur le Docteur Amir Khammari.

Merci pour vos conseils et pour votre pertinence, dans ce travail comme dans celui de mon mémoire.

Table des matières

Abréviations	5
I. Introduction.....	6
1) Généralités sur le carcinome basocellulaire (CBC)	6
1.1) Epidémiologie.....	6
1.2) Facteurs de risque	6
1.3) Prévention.....	7
1.4) Physiopathologie	7
1.5) Présentation clinique.....	8
1.6) Dermoscopie.....	12
1.7) Anatomopathologie	14
1.8) Evolution	15
1.9) Pronostic	15
1.10) Traitement.....	16
1.11) Notion de CBC localement avancé.....	18
1.12) Syndrome de Gorlin.....	19
2) Le VISMODEGIB.....	21
2.1) Généralités	21
2.2) Mode d'action.....	21
2.3) Efficacité.....	21
2.4) Tolérance	24
2.5) Facteurs prédictifs.....	25
3) Objectifs de l'étude	27
II. Article	28
III. Conclusion	52
IV. Références des parties I et III.....	53

Abréviations

CBC : Carcinome Basocellulaire

5FU : 5 Fluoro-Uracile

ANAES : Agence nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

UV : Ultra-violet

PTCH1 : patched homologue 1

SMO : protéine transmembranaire smoothed homologue

STEVIE (SafeTy Events in VIsmodEgib study)

I. Introduction

1) Généralités sur le carcinome basocellulaire (CBC)

1.1) Epidémiologie

Le carcinome basocellulaire est le cancer le plus fréquent en France ainsi que dans de nombreux pays. Sa fréquence est sous-évaluée en raison de l'absence de déclaration systématique. En France, l'incidence annuelle est d'environ 239/100000 habitants (1), et augmente progressivement, en lien avec les modifications des habitudes de vie et le vieillissement de la population (2).

1.2) Facteurs de risque

L'exposition aux UV (ultra-violet) est le principal facteur de risque, surtout dans l'enfance et dans l'adolescence, et surtout les expositions intenses et intermittentes (3).

Les autres facteurs de risque sont :

- Un phototype clair, cheveux roux ou blonds, yeux bleus ou verts
- L'exposition à certains agents exogènes : radiations ionisantes (radiothérapie, examens radiologiques répétés), arsenic
- Certaines maladies génétiques ou congénitales : albinisme, xeroderma pigmentosum, syndrome de Gorlin, syndrome de Bazex, syndrome de Muir et Torre
- L'immunodépression : patients transplantés, patients sous immunosuppresseurs

1.3) Prévention

La prévention primaire repose essentiellement sur la photo-protection, en particulier dans l'enfance et l'adolescence.

Concernant la prévention secondaire, il faut savoir qu'un patient présentant un CBC a 44% de risque d'en développer un second dans les 3 années suivant le diagnostic (4). Il a également un risque augmenté de présenter une autre tumeur cutanée, dont le mélanome. Il est donc important que ces patients soient surveillés attentivement et régulièrement. L'éducation est également primordiale, avec le rappel des consignes de photo-protection, et des principes de l'auto-dépistage.

1.4) Physiopathologie

La majorité des CBC contient des mutations entraînant des perturbations de la voie Sonic Hedgehog. La voie Sonic Hedgehog est activée pendant la vie embryonnaire et participe au contrôle de l'organogenèse. Cette voie est ensuite normalement inactivée grâce à la liaison de la protéine synthétisée Sonic Hedgehog à la protéine patched homologue 1 (PTCH1), qui inhibe la protéine transmembranaire smoothed homologue (SMO), permettant de bloquer la transduction du signal (figure 1). Les CBC sporadiques contiennent une mutation de PTCH1 dans 80% des cas ou une mutation activatrice de SMO dans 10% des cas, conduisant à une activation anormale de la voie Sonic Hedgehog et à une prolifération cellulaire incontrôlée (5). Le syndrome de Gorlin est causé par une délétion d'une copie du gène codant pour PTCH1.

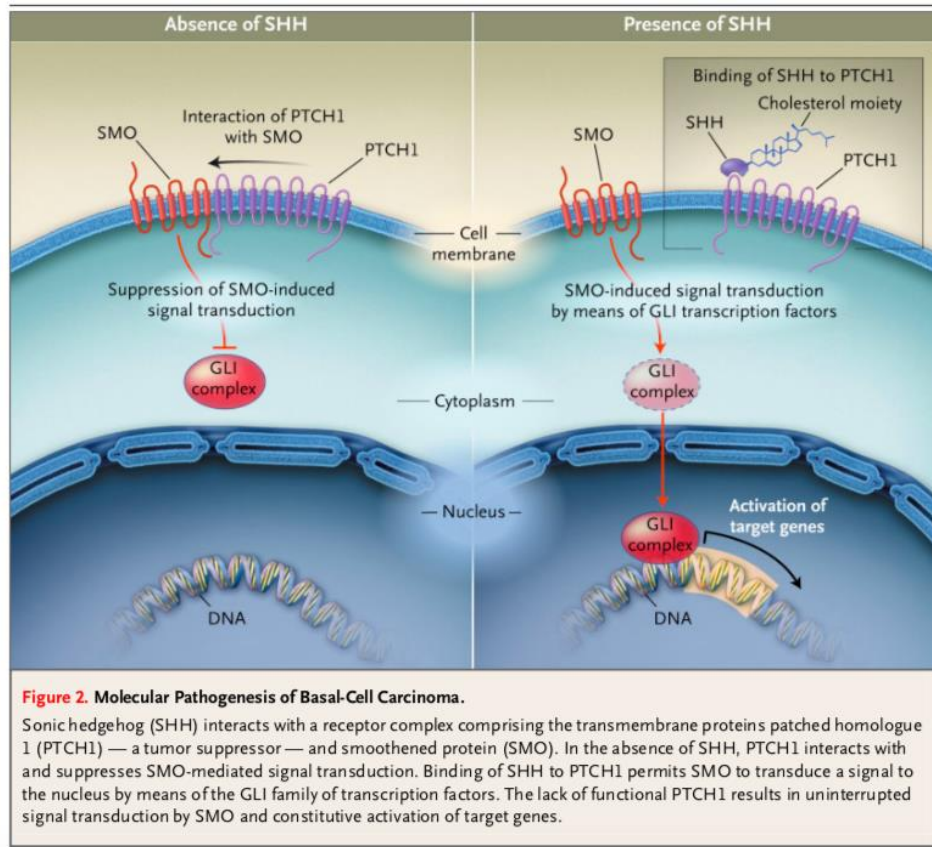


Figure 1. La voie Sonic Hedgehog (3)

1.5) Présentation clinique

L'évolution est souvent insidieuse, sans lésion précancéreuse préexistante à la différence des carcinomes épidermoïdes. Les zones photo-exposées sont les plus fréquemment atteintes. La localisation la plus fréquente est la région crano-céphalique (80% des cas d'après Rubin et al (3) puis le tronc.

L'aspect de la lésion débutante peut être aspécifique (érosion, fines télangiectasies, lésion érythémato-squameuse), retardant alors le diagnostic.

Le carcinome basocellulaire peut prendre différents aspects cliniques :

- CBC nodulaire : le plus fréquent (50 à 79 % de l'ensemble des CBC)



Figure 2. CBC nodulaire du canthus interne

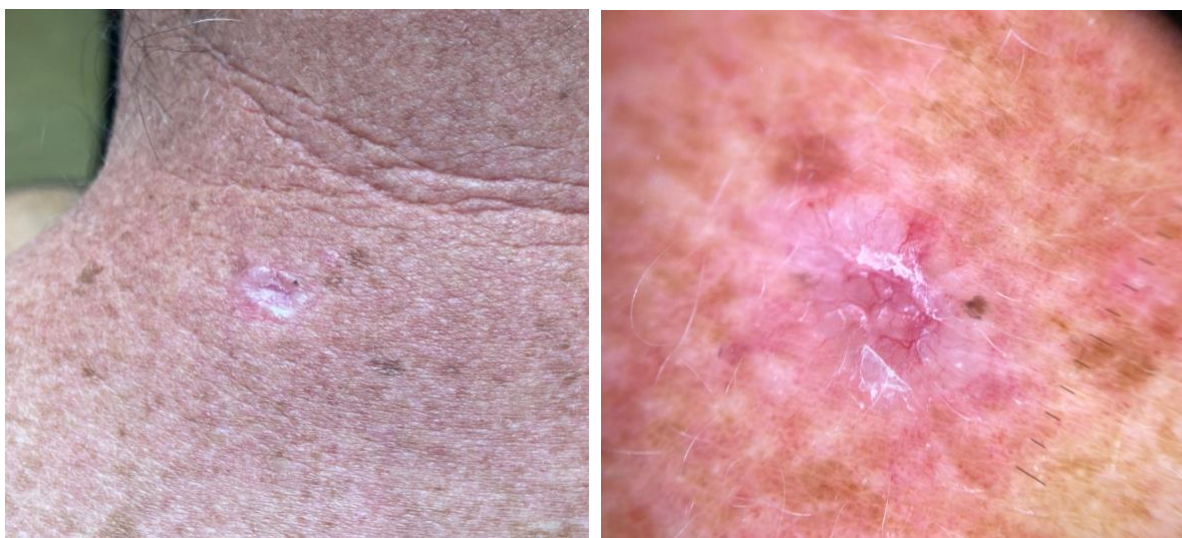


Figure 3. CBC nodulaire cervical postérieur, photographie clinique et en dermoscopie

La lésion est brillante, translucide, dite « perlée », parcourue de fines télangiectasies, avec une bordure infiltrée, et parfois une dépression centrale. Elle peut saigner au moindre traumatisme. Une ulcération peut survenir. Le CBC nodulaire siège le plus souvent sur le visage.

Les diagnostics différentiels sont : le molluscum contagiosum, l'hyperplasie sébacée, le mélanome achromique, le naevus, le carcinome de Merkel, la papule fibreuse du nez, le tricho-épithéliome, les carcinomes annexiels, le carcinome épidermoïde, le kératoacanthome.

Le CBC peut être pigmenté, dit « tatoué », posant parfois le problème du diagnostic différentiel avec un mélanome.



Figure 4. CBC nodulaire pigmenté du haut du dos, photographie clinique et en dermoscopie

- CBC superficiel : 15 % des cas

Il s'agit d'une lésion bien limitée, d'aspect cicatriciel, se présentant sous la forme d'une macule ou d'une plaque, avec parfois une fine bordure papuleuse. Il peut régresser spontanément en laissant une zone atrophique, hypopigmentée. Il peut également être pigmenté. Les CBC superficiels siègent préférentiellement sur le tronc et les extrémités, contrairement aux autres formes. Il s'agit en général de patients plus jeunes que dans les autres formes.

Les diagnostics différentiels sont : le psoriasis, l'eczéma nummulaire, les kératoses actiniques, le carcinome épidermoïde in situ, le mélanome achromique.

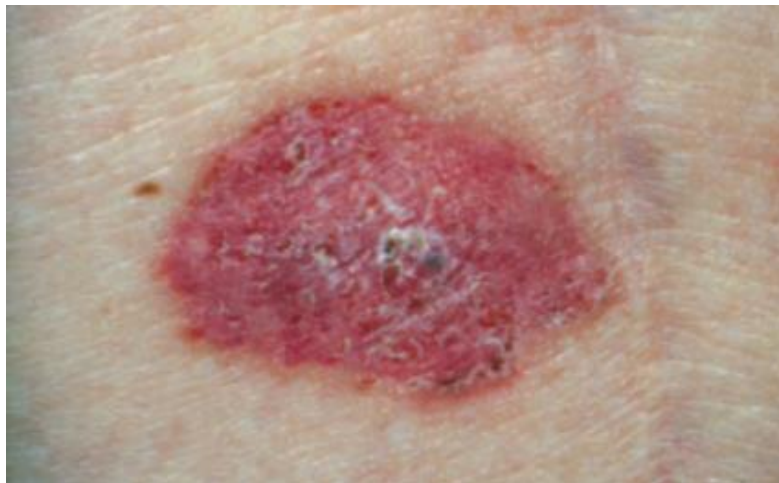


Figure 5. CBC superficiel. Photographie extraite du Saurat (12)

- CBC sclérodermiforme : 5 à 10 % des cas

Il se présente sous la forme d'une plaque indurée, rose-ivoire, lisse, brillante, d'aspect cicatriciel, avec des bordures mal définies. Il peut présenter des zones atrophiques, des télangiectasies, ou des érosions. Le diagnostic est souvent tardif en raison d'une évolution incidieuse.

Cette forme de CBC est plus agressive, avec un risque élevé d'extension locorégionale.

Les diagnostics différentiels sont : une cicatrice, une morphee, un dermatofibrosarcome.



Figure 6. CBC sclérodermiforme. Photographie extraite du Saurat (12)

1.6) Dermoscopie

Elle permet d'éliminer les diagnostics différentiels et d'orienter le diagnostic vers une forme superficielle, nodulaire ou infiltrante.

Les éléments les plus fréquemment observés sont : (6)(7)

- L'absence de réseau pigmentaire
- Des nids ovoïdes
- Des globules gris bleus
- Des structures digitiformes ou en feuilles d'érable
- Des structures en forme de roue dentée
- Des ulcérations
- Des télangiectasies en « tronc d'arbre »
- Des structures en « chrysalide »

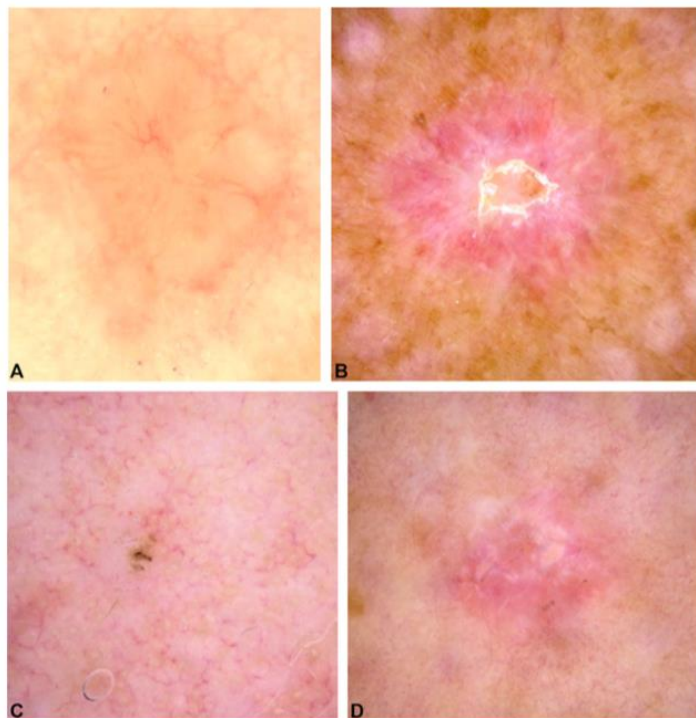


Fig 1. Vascular structures and fibrosis of basal cell carcinoma on dermoscopy. **A,** Arborizing vessels. **B,** Short white streaks (chrysalis pattern). **C,** Superficial fine telangiectasias. **D,** Shiny white-red structureless areas.

Figure 7. Dermoscopie. (6)

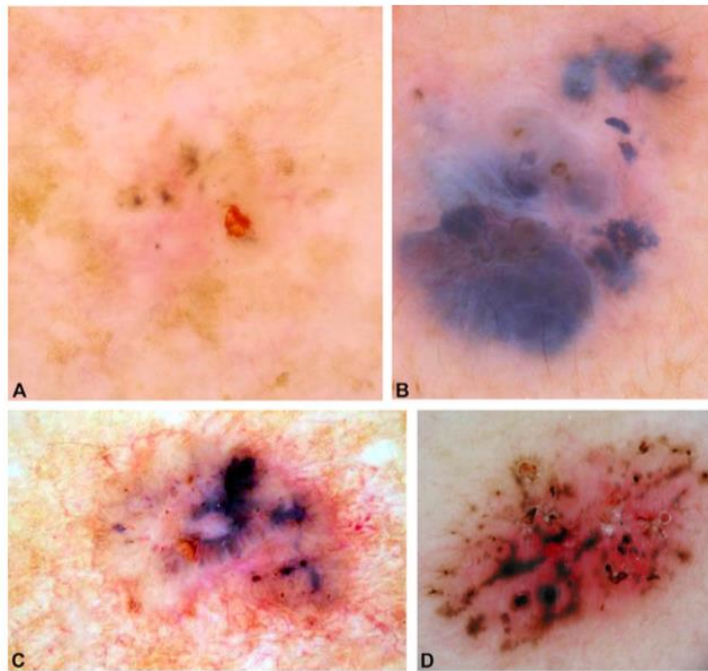


Fig 3. Dermoscopic findings associated with pigmented basal cell carcinoma. **A,** Maple leaf-like areas. **B,** Blue-gray ovoid nests. **C,** Multiple gray-blue globules. **D,** Spoke wheel areas.

Figure 8. Images dermoscopiques associées aux CBC pigmentés. (6)

1.7) Anatomopathologie

Le diagnostic de CBC est confirmé par l'analyse anatomopathologique d'une biopsie cutanée ou de la pièce d'exérèse. Il n'y a pas de corrélation systématique entre la forme clinique et la forme histologique (8).

Quatre formes histologiques principales sont :

- Les formes indolentes : nodulaire et superficielle
- Les formes agressives : sclérodermiforme et infiltrante (trabéculaire ou micronodulaire)

Ces différents sous-types peuvent s'associer au sein d'un même CBC, il faut alors retenir le sous-type de la composante de plus mauvais pronostic.

La tumeur fibro-épithéliale de Pinkus est parfois considérée comme une forme anatomoclinique rare de CBC.

D'autres formes histologiques particulières peuvent également être individualisées :

- Le CBC métatypique, qui comporte une différenciation malpighienne, considéré par certains comme une forme transitionnelle avec le carcinome épidermoïde.
- Le CBC mixte ou composite, qui est défini par l'association d'un CBC et d'un carcinome épidermoïde.

1.8) Evolution

Contrairement au carcinome épidermoïde, il n'existe pas de précurseur au CBC. L'évolution est en général lente, souvent sur plusieurs années, mais peut parfois être très rapide. Les métastases loco-régionales (ganglionnaire) ou à distance sont extrêmement rares.

1.9) Pronostic

Les recommandations françaises de l'ANAES de 2004 permettent de classer les CBC en trois groupes pronostiques en fonction du risque de récurrence, du risque d'envahissement local en cas de récurrence et de la difficulté de prise en charge en cas de récurrence (9).

Les facteurs pronostiques sont cliniques (localisation, taille, formes mal limitées ou sclérodermiformes, formes récidivées) et histologiques.

Pour la localisation, 3 zones topographiques à risque de récurrence sont retenues :

- une zone à bas risque de récurrence : tronc et membres
- une zone à risque intermédiaire de récurrence : front, joue, menton, cuir chevelu et cou
- une zone à haut risque de récurrence : nez et zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique

Ces facteurs permettent d'individualiser les groupes pronostiques suivants :

GROUPE DE MAUVAIS PRONOSTIC
<ul style="list-style-type: none">• Signes cliniques : sclérodermiforme ou CBC mal limité• Histologie : sclérodermiforme, infiltrant, métatypique• CBC récidivant (sauf CBC superficiels)• CBC nodulaires > 1 cm sur zone à haut risque de récurrence (nez et zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique)
GROUPE DE BON PRONOSTIC
<ul style="list-style-type: none">• CBC superficiels primaires et tumeur de Pinkus• CBC nodulaires primaires : <p>< 1 cm sur zone à risque intermédiaire de récurrence (front, joue, menton, cuir chevelu et cou) < 2 cm sur la zone à bas risque de récurrence (tronc et membres)</p>
GROUPE DE PRONOSTIC INTERMÉDIAIRE
<ul style="list-style-type: none">• CBC superficiels récidivés• CBC nodulaires : <p>< 1 cm sur zone à haut risque de récurrence > 1 cm sur zone à risque intermédiaire de récurrence, > 2 cm sur zone à bas risque de récurrence</p>

1.10) Traitement

- Le traitement de première intention du CBC est l'exérèse chirurgicale carcinologique, tout en préservant la fonction de la zone atteinte et l'esthétique.
- La chirurgie peut être pratiquée dans la grande majorité des cas et les marges chirurgicales sont alors définies en fonction du groupe pronostic auquel appartient le CBC (Figure 9).

FORMES PRIMAIRES

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
1 ^{er} intention	chirurgie (3- 4 mm)	chirurgie (\geq 4 mm) chirurgie + extempo chirurgie en 2 temps	chirurgie (5-10 mm ou plus) chirurgie + extempo chirurgie en 2 temps CMM
2 ^e intention	radiothérapie cryochirurgie	radiothérapie cryochirurgie	radiothérapie
3 ^e intention	curetage électrocoagulation		

EXÉRÈSE INCOMPLÈTE

Reprise thérapeutique immédiate recommandée.

	Bon pronostic et pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
1 ^{er} intention	chirurgie	chirurgie + extempo chirurgie en 2 temps CMM
2 ^e intention	radiothérapie	radiothérapie

surveillance possible pour les formes de bon pronostic

FORMES RÉCIDIVÉES

	CBC superficiel	Autres CBC
1 ^{er} intention	chirurgie (4 mm)	chirurgie + extempo chirurgie en 2 temps CMM
2 ^e intention	radiothérapie	radiothérapie

Figure 9. Tableau extrait des Recommandations pour la pratique clinique (ANAES 2004)

- La radiothérapie peut être utilisée en cas de contre-indication à la chirurgie ou en adjuvant en cas de marges d'exérèse insuffisantes.
- Certains traitements topiques peuvent être utilisés : 5FU topique, imiquimod 5%, injections intra-lésionnelles.
- La photothérapie dynamique est utilisée principalement pour les CBC superficiels.
- En cas de CBC non résecable ou métastatique, un traitement systémique doit être discuté.

1.11) Notion de CBC localement avancé

La définition du CBC localement avancé est difficile à établir.

Elle a été définie récemment par Amici et al (10) et dépend :

- De la tumeur : nombre, taille, localisation, infiltration, métastases loco-régionales ou à distance, symptômes, type histologique, antécédents de CBC
- De l'opérabilité de la tumeur : possibilité de chirurgie curative avec des marges opératoires suffisantes, possibilité de reconstruction, aspect esthétique et fonctionnel
- Du patient : état général, comorbidités, état psychologique, dépendance, troubles cognitifs



Figure 10. Exemple de CBC localement avancé de l'oreille droite

1.12) Syndrome de Gorlin

Le syndrome de Gorlin, ou naevomatose basocellulaire (Nevoid basal cell carcinoma syndrome en anglais) a été défini par Robert J. Gorlin en 1987 sur la base de 53 cas et d'une revue de la littérature (11). Ce syndrome est causé par une mutation du gène PTCH1 du chromosome 9, et est transmis sur le mode autosomique dominant, avec une pénétrance complète et une expressivité variable.

Cliniquement, les patients atteints présentent de multiples hamartomes basocellulaires qui apparaissent en général à partir de la puberté, sur la face et également sur les zones non photo-exposées, qui évolueront vers des carcinomes basocellulaires à l'âge adulte. Les autres signes cutanés sont : les puits palmoplantaires (« palmar pits » en anglais), très caractéristiques, se présentant sous la forme de petits trous de la corne palmaire (figure 12). On peut également constater plus fréquemment chez ces patients des kystes épidermoïdes, des grains de millium, des molluscums pendulums et des taches café au lait.

Les signes extracutanés sont : les kystes maxillaires, détectables sur une radiographie, responsables de malpositions dentaires, d'infections, de déformations du faciès ; les signes osseux (anomalies costales, vertébrales, métacarpophalangiennes) ; les anomalies du système nerveux central (calcifications de la faux du cerveau, méningiomes, médulloblastomes) (12).

Il n'y a pas de traitement curatif. Les patients doivent respecter une photoprotection stricte et bénéficier d'une surveillance dermatologique.



FIG. 1. Typical facies of a patient with nevoid basal-cell carcinoma syndrome. Note increased head circumference, mild hypertelorism, and several scars from removed basal-cell carcinomas.

Figure 11. Faciès caractéristique d'une patiente atteinte du syndrome de Gorlin (11).



Figure 12. Puits palmaires (12).

2) Le VISMODEGIB

2.1) Généralités

Le vismodegib est un inhibiteur de la voie sonic hedgehog, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2012 sur la base de l'étude de phase II nommée ERIVANCE incluant 104 patients (13). Il a obtenu son AMM en France en 2013. Il s'agit d'un traitement se prenant per os, sous la forme d'une gélule de 150 mg par jour.

Le sonidegib est un autre inhibiteur de la voie sonic hedgehog ayant montré son efficacité pour le traitement des CBC localement avancés ou métastatiques dans l'étude de phase II nommée BOLT (14).

2.2) Mode d'action

Le vismodegib inhibe la voie sonic hedgehog qui est anormalement activée dans le CBC, en inhibant la protéine SMO (figure 13), bloquant donc la transduction du signal.

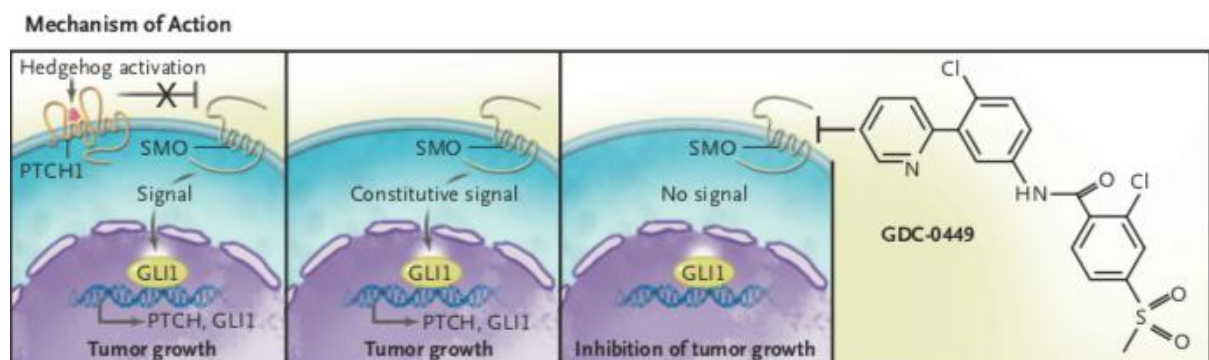


Figure 13. Mode d'action du vismodegib (15)

2.3) Efficacité

Le vismodegib a montré son efficacité pour le traitement des CBC inopérables car localement avancés ou métastatiques. Dans l'étude ERIVANCE (13), qui est une étude multicentrique, non randomisée comprenant deux cohortes (CBC localement avancés et CBC métastatiques),

le taux de réponse était de 43% pour les CBC localement avancés, et de 30% pour les CBC métastatiques. Pour les deux groupes, la durée médiane de réponse était de 7,6 mois à la fin de l'étude et la survie médiane sans progression était de 9,5 mois. L'efficacité du vismodegib a ensuite été confirmée par des études à 12 (16) puis 39 (17) mois. La figure 14 illustre l'efficacité du vismodegib chez deux différents patients atteints d'un ou de plusieurs CBC localement avancés.



Figure 14. Efficacité du vismodegib. Extraite de l'étude ERIVANCE (17)

En 2012, l'efficacité du vismodegib pour les patients porteurs du syndrome de Gorlin a été prouvée dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo (18). Cette étude incluait 41 patients et a montré que le vismodegib diminuait le nombre de nouveaux CBC (moyenne de 2 dans le groupe vismodegib versus 29/an dans le groupe placebo, $p < 0,001$) ainsi que la taille des CBC préexistants (pourcentage de réduction de taille de -65% dans le groupe vismodegib versus -11% dans le groupe placebo, $p = 0,003$) (figure 15).



Figure 2. Surgically Eligible Basal-Cell Carcinomas in Two Patients Receiving Vismodegib.
Reduction in the baseline sizes of existing superficial (back) and nodular (face) carcinomas (top row) is evident in the two patients at 5 months (bottom row).

Figure 15. Efficacité du vismodegib chez deux patients porteurs d'un syndrome de Gorlin (18).

En 2017, Dréno et al, dans l'étude de phase II, randomisée contrôlée en double aveugle MIKIE (19) incluant 229 patients avec des CBC multiples avec ou sans syndrome de Gorlin, ont montré l'efficacité de 2 schémas de traitement séquentiel par vismodegib (figure 15).

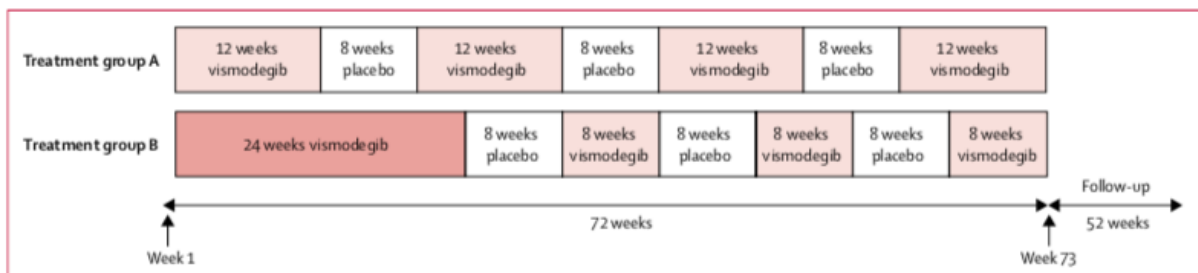


Figure 16. Schémas de traitements dans l'étude MIKIE (19)

Le pourcentage de réduction du nombre de CBC à la semaine 73 était de 62,7% dans le groupe A et 54% dans le groupe B (différence non statistiquement significative entre les deux groupes). Elle montre donc la possibilité de prescrire ce traitement de façon séquentielle, afin de permettre une meilleure tolérance, tout en restant efficace.

En 2018, Xie et al (20) ont publié une revue de la littérature avec méta-analyse étudiant l'efficacité des inhibiteurs de la voie sonic hedgehog et les comparant entre eux. Pour les CBC localement avancés, le taux de réponse était comparable entre le vismodegib et le sonidegib (69% versus 57% respectivement), mais pas le taux de réponse complète (31% versus 3% respectivement). Pour les CBC métastatiques, le taux de réponse était supérieur avec le vismodegib (39% versus 15% avec le sonidegib). Sur le plan de la tolérance, le sonidegib entraînait davantage de myalgies et de troubles digestifs que le vismodegib.

2.4) Tolérance

Les effets secondaires du vismodegib sont fréquents. L'étude internationale STEVIE (SafeTy Events in VIsmodEgib study) incluant 1215 patients de 36 pays différents a montré que 98% des patients présentent au moins un effet secondaire. Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés dans cette étude sont : les crampes (66%), l'alopécie (62%), la dysgueusie (55%), l'amaigrissement (41%), l'anorexie (25%), l'asthénie (24%). Des effets secondaires mortels (grade IV) sont survenus chez 3,8% des patients. Il est important de noter qu'une durée d'exposition longue au vismodegib (>12 mois) n'augmente pas la fréquence ni la gravité des effets secondaires. Les effets secondaires se résolvent généralement en moins de 12 mois après l'arrêt du traitement, en dehors de quelques cas d'alopécie persistante (21).

Un effet secondaire particulier est la survenue sous traitement de carcinome épidermoïdes, qui concerne 4,2 (22) à 12,5% (13) des patients selon les études.

La prise en charge des effets secondaires du vismodegib est maintenant bien codifiée (23).

2.5) Facteurs prédictifs

2.5.1) Facteurs prédictifs de la réponse au vismodegib

Chang et al (24), dans une étude incluant 119 patients, ont montré qu'une chimiothérapie antérieure était associée à un risque d'absence de réponse au traitement par vismodegib pour les patients avec un CBC localement avancé. Par contre, une radiothérapie antérieure, l'âge, le nombre de localisations n'augmentaient pas le risque d'absence de réponse.

En 2016, Castillo et al (25) ont montré que la positivité du marquage CD56 en immunohistochimie était associée à un risque significatif d'absence de réponse au vismodegib (OR=5,5, IC95% (3,4-29,8), p=0,0488).

En 2021, dans une étude incluant 80 patients traités par vismodegib entre 2011 et 2019 aux Pays-Bas, Verkouteren et al (26) ont montré que seule la taille des CBC localement avancés était associée à une probabilité plus faible de réponse complète (RR 0,77 pour chaque cm, p=0,02). Dans cette étude, la survie sans progression était de 10,3 mois pour les CBC localement avancés, de 11,7 mois pour les CBC multiples et de 19,1 mois en cas de syndrome de Gorlin. Les facteurs associés à une récurrence après réponse complète n'ont, par contre, pas été étudiés.

2.5.2) Facteurs prédictifs de récurrence après rémission complète

En 2019, dans une étude incluant 116 patients d'un âge médian de 73 ans, atteints d'un CBC localement avancé en rémission complète après vismodegib, Herms et al (27) ont démontré que le risque de récurrence était plus élevé pour les CBC du tronc et des membres (hazard ratio 2,77, IC95% 1,23-6,22). Il s'agissait du seul facteur associé au risque de récurrence en analyse multivariée. L'âge, le sexe, la radiothérapie antérieure, l'existence d'un syndrome de Gorlin, la durée totale de traitement, la durée de traitement avant et après obtention de la réponse complète n'était pas significativement associés au risque de récurrence. Concernant la survie

globale, une radiothérapie antérieure était associée à un risque plus élevé de décès (HR 10,1, IC95% 2,9-35,3).

Apalla et al (28) ont récemment publié une étude incluant 67 patients traités par vismodegib. En analyse multivariée, la localisation faciale du CBC était associée à une durée médiane d'obtention de réponse complète plus longue. Une radiothérapie antérieure était associée à un risque de récurrence plus élevé (RR 41, IC95% 2.8-597.6, p=0.007).

3) Objectifs de l'étude

Le vismodegib est un traitement efficace, entraînant un bénéfice pour la plupart des patients, mais entraînant souvent des effets secondaires, parfois difficiles à supporter pour des patients âgés et présentant des comorbidités.

La décision d'instaurer ou non ce traitement peut donc dans certains cas être difficile, et doit reposer sur un faisceau d'arguments.

Il paraît donc souhaitable d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse au vismodegib, afin de mieux cibler les patients qui risqueraient de ne pas tirer de bénéfice du traitement.

A notre connaissance, aucune publication n'avait pour l'instant étudié à la fois les facteurs prédictifs d'une réponse, mais aussi les facteurs prédictifs d'une rechute après arrêt du vismodegib pour rémission complète.

Notre objectif principal était donc de décrire le profil des patients répondeurs (réponse complète et réponse partielle) au vismodegib et la durée de la réponse.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier le lien entre la durée de traitement par vismodegib et le risque de rechute du carcinome basocellulaire, ainsi que de définir les facteurs prédictifs d'une rechute du carcinome basocellulaire.

II. Article

Accepté dans l'European Journal of Dermatology en avril 2021

Title: Predictive factors of response to vismodegib: A French study of 61 patients with multiple or locally advanced basal cell carcinoma.

Short title: No factor seems to be able to predict the response to vismodegib.

Authors:

Cécile Juzot¹, Anne Isvy-Joubert¹, Amir Khammari^{1,2}, Anne-Chantal Knol², Jean-Michel Nguyen^{2,3}, Brigitte Dréno^{1,4}

Affiliations:

¹ Department of Dermatology, Nantes University Hospital, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1, France

² CRCNA, INSERM U892, CNRS 6299, 9 Quai Moncousu, 44093 Nantes, France

³ Epidemiology and Biostatistics Department, CRCINA, INSERM1232, Nantes University Hospital, 85 Rue Saint-Jacques, 44093 Nantes, France

⁴ Department of Dermatology, CIC 1413, CRCINA, Nantes University Hospital, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1, France

Corresponding author:

Professor Brigitte Dréno, MD, PhD

Department of Dermatology, Nantes University Hospital

1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1, France

Phone : + 33 240083118

Fax : + 33 240083117

E-mail : brigitte.dreno@atlanmed.fr

Funding sources: None

Conflicts of Interest: None

Manuscript word count: 3037 words (excluding abstract, references, figures, tables)

Abstract word count: 248 words

References: 22

Figures: 1

Tables: 6

Abstract

Background

Vismodegib is indicated for the treatment of advanced or metastatic Basal Cell Carcinoma (BCC). The predictive factors of response to vismodegib have so far been poorly described.

Objectives

The primary objective was to determine the profile of patients responding to vismodegib and the duration of response. Secondary objectives were to assess whether there is a correlation between the duration of treatment and the risk of relapse, and to define factors associated with relapse.

Materials & Methods

We included 61 patients with laBCC or multiple BCC, treated by vismodegib (150 mg per day), from July 2011 to November 2015, in the oncodermatology department of Nantes University Hospital in France. Tumor response was assessed using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

Results

Thirty-nine patients had advanced BCC (64%) and 22 patients multiple BCC (36%), including 10 patients with a Gorlin syndrome. No factor was able to predict response to vismodegib. The median progression free survival (PFS) was 69.5 months for the total population (Fig.1). In multivariate analysis, multiple BCCs was the only factor associated with an increased risk of relapse (HR 13.80 (CI95%, 1.93-98.64, $p < 0.01$)). Treatment duration decreased the risk of relapse (HR 0.95 (CI95%, 0.90-0.99, $p = 0.0467$)). Among the 20 patients who experienced relapse during follow-up, 15 (75%) were re-treated by vismodegib, with a response rate of 66%.

Conclusion

This study does not allow to identify predictive factor of response to vismodegib. But for the first time, we demonstrated that treatment duration decreases the risk of relapse.

Keywords: basal cell carcinoma, Gorlin syndrome, hedgehog pathway inhibitor, long-term, vismodegib.

Introduction

Basal cell carcinoma (BCC) is the most frequent cancer worldwide (1,2) and constitutes approximately 80% of non-melanoma skin cancers (3). The majority of BCC is treated with surgery (4) and, for superficial BCC, Photodynamic therapy or imiquimod can be used (1). However, some cases are locally advanced (laBCC) or, rarely, metastatic (mBCC) (0.8% and 0.04% respectively) (5), and therefore unresectable or only accessible to radiotherapy. The definition of laBCC remains difficult to establish, and depends on several elements related to the tumour (location on a high-risk zone of recurrence, size, involvement of a functional organ, recurrent tumour, histopathology, deep invasion), to the operability (possibility of complete excision with healthy margins, of reconstruction with a wrap) and to the patient (age, comorbidities, decision of patient and/or family) (4).

Almost all sporadic BCC (90%) contain genetic mutations in the hedgehog signaling pathway (6), PTCH1 (patched homolog 1) mutation in 80%, and SMO (smoothed) mutations in 10%, leading to pathway activation and uncontrolled cellular proliferation (7). Gorlin syndrome, or basal-cell nevus syndrome, is caused by a germline deletion of a copy of PTCH1. This syndrome is associated with an increased risk of medulloblastomas and rhabdomyosarcomas, and can lead to the appearance of many BCC (8), affecting the quality of life of patients. Until recently, therapeutics options were limited for patients with multiple or locally advanced BCC.

Vismodegib, a first-in-class Hedgehog Pathway inhibitor (HPI), has been approved by FDA (Food and Drug Administration) in 2012 for the treatment of adults with advanced or metastatic BCC, based on the pivotal ERIVANCE BCC study (9) and then by EMA in 2013. It is a synthetic molecule inhibitor of smoothed homologue (SMO) which produces an objective response rate (complete and partial response) for laBCC ranging from 43% (9) to 68.5% according the trials (10). The main adverse events (AEs) of vismodegib are muscle spasms, dysgueusia, alopecia and fatigue (11). Although the majority of AEs are mild or

moderate (grade 1-2), they can lead to decreased quality of life, or treatment discontinuation. In addition, it is mainly prescribed in old patients, with comorbidities. The predictive factors of response to vismodegib have so far been poorly described in the literature (12–16). Thus, in a study including 33 patients with BCC (13), authors demonstrated that the expression of CD56 in advanced BCC was significantly associated with an increased risk of absence of response to vismodegib, making this marker a possible predictive factor.

The primary objective was to determine the clinical and biological profile (expression of CD56 by immunohistochemistry) of patients responding to vismodegib with a complete or partial remission and the duration of response. Secondary objectives were to assess whether there is a correlation between the duration of treatment and the risk of relapse, and to define factors associated with relapse.

Methods

Patients

In this retrospective study, we included all the patients with laBCC, or multiple BCC with or without Gorlin syndrome, with at least one histologically confirmed lesion, treated by vismodegib (150 mg per day), from July 2011 to November 2015 at Nantes University Hospital, France. The informations collected were: sex, age at initiation of vismodegib, number of lesions, existence or not of a Gorlin syndrome, location of the BCC, history of squamous cell carcinoma, histological type of BCC, existence of previous surgery or radiotherapy or other treatment, duration of the treatment, adverse events, cause of discontinuation, the existence of a relapse and its management, if applicable. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 (https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf). Design of our study was close to that of the STEVIE study (10).

Course of the BCC was assessed using RECIST version 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(17). Clinical measurement of the tumor was performed every 4 weeks in all cases with measurable BCC. A computed tomography (CT) or a magnetic resonance imaging (MRI) was performed every 12 weeks in case of deep invasion with a tumor not clinically measurable. Response group included Complete Responses (CR) and Partial Responses (PR) (>30% surface reduction of the target BCC). Absence of response group included Stable Disease (SD) and Progressive Disease (PD) (>20% surface progression of the target BCC). For laBCC, complete response was defined as the absence of measurable tumor residue and the disappearance of signs of deep invasion on CT or MRI scans when performed. For multiple BCCs, all BCCs must have disappeared or have a scarred appearance. In case of uncertainty, for example in the presence of persistent ulceration, a skin biopsy had to be performed.

All participants provided written informed consent for use of their clinical and biological data for the purposes of scientific research upon inclusion. The cutoff date of analysis was April 30, 2019.

Level of expression of CD56 by Immunohistochemistry

Immunohistochemistry was performed using the streptavidin/peroxidase technique as previously described (18). Specimens were fixed in formalin and embedded in paraffin. Microtome sections (5 μ m) were mounted onto glass slides, dried for 40 minutes at 60°C, deparaffinised with xylene, and then rehydrated using absolute alcohol. Target retrieval was performed by incubating the slides for 20 minutes at 95°C using citrate buffer pH6 (Diagnostic biosystems). Samples were stained for one hour at room temperature for mouse anti-CD56 monoclonal antibody (clone 123C3.D5, #Mob261, working dilution 1/25e, Diagnostic biosystems). Negative controls were performed using a mouse monoclonal

immunoglobulin-G1 (IgG1) irrelevant isotype control (clone DAK-GO1, #X0931, Dako). Slides were read using a Leica microscope (magnification $\times 10$ and $\times 25$). Each patient's BCC sample was analysed and the entire tumour area was evaluated. The score was evaluated on a 5-point scale: a lack of expression, weak (1-25% positive cells), moderate (26- 50%), intermediate (51-75%), or strong expression ($>75\%$) was represented by levels 0, 1, 2, 3, and 4, respectively. All slides were read by a blinded single independent expert. Immunohistochemistry was performed for 50 of our patients.

Statistical analysis

Prognostic factors associated with the response (partial or complete) to treatment were assessed using linear models. Factors associated with relapse among initial responder patients were assessed by Cox models. The alpha risk was set to 5%. The R statistical software 4.0 was used for all the analyses.

Results

Patient demographics and characteristics

From July 2011 to November 2015, 61 patients treated by vismodegib in our department were included in the study. Table 1 summarized the demographic and clinical data for these patients. There were 38 males (62%) and 23 females (38%). The median age at initiation of vismodegib was 71 years (range: 32-93 years). Thirty-nine patients had advanced BCC (64%) and 22 patients multiple BCC (36%), including 10 patients with a Gorlin syndrome. Among the 22 patients with multiples BCC, tumor was located on the head and neck in 6 patients (27%) and on the trunk or limbs in 16 patients (73%). The 10 patients (16%) with Gorlin syndrome had all multiple BCCs.

Among the 39 patients with laBCC, the tumor was located on the head and neck in 36 patients (92%) and on the trunk or limbs in 3 patients (8%).

The 12 patients with multiple BCCs without Gorlin syndrome had on average 3.6 target lesions (median 3, IQR 3-4), and the sum of the largest diameters of the target lesions were 53.1 mm on average. The 10 patients with Gorlin syndrome had on average 7.6 target lesions (median 6, IQR 5-7.75), and the sum of the largest diameters of the target lesions were 125.9 mm on average.

Twelve patients had primary nodular BCC (20%) and 49 (80%) infiltrating BCC. Twenty-six patients (43%) had initial surgery, 13 (21%) initial radiotherapy, and two previous chemotherapy (3%).

Level of expression of CD56 by immunohistochemistry

The score evaluation was as follows: lack of expression for 12 patients (20%), weak (1-25% positive cells) expression for 17 patients (28%), moderate (26- 50%) expression for 10 (16%), intermediate (51-75%) expression for 3 patients (18%). No patient had strong expression (>75%). Expression of CD56 was not statistically different between patients with single or multiple BCC, nor between responders and non-responders to vismodegib (Table 1).

Treatment by vismodegib

The median duration of treatment by vismodegib was 9 months (range 0,5-57 months). One patient continued his treatment without interruption at the cutoff date of analysis. Vismodegib was stopped for complete response in 30 patients, because of AE in 8 patients, progressive disease in 4 patients, appearance of a squamous-cell carcinoma (SCC) at the site of BCC during vismodegib treatment in 5 patients, and for another reason in 7 patients (Table 2). Six patients were lost to follow-up during treatment. The tumor response was as follows: 36 patients (59%) had a complete response, 10 (16%) a partial response, 5 (8%) had stable disease and 6 patients (10%) had progressive disease. This data was missing for 4 (7%) patients. The most common adverse events were deterioration of general condition (fatigue,

weight decreased or decreased appetite) in 38 patients (62%), muscle spasms in 35 patients (57%), dysgeusia in 35 patients (57%), alopecia in 31 (51%) patients (Table 3). Six patients (10%) experienced cutaneous squamous cell carcinoma (SCC). Five of these 6 cases have already been published, including one in two studies (10,19). Two of them had previous history of SCC. Among them, the SCC appeared on the site of the BCC for 5 patients, after a median duration of treatment with vismodegib of 5 months, and remotely from the BCC for 1 patient. The percentage of patients who discontinued treatment because of at least an AE was 13% (n=8): grade 2 for 5 patients, grade 3 for 1 patient, grade 4 for 2 patients. Forty-eight (79%) patients had at least one AE. There were no death occurring during treatment. Eight patients (13%) underwent complementary surgery, and 5 (8%) complementary radiotherapy. At the cutoff date of analysis, the median duration of follow-up since initiation of vismodegib was 69,7 months (range 0,6-92,6 months).

Primary outcome

The primary objective of this study was to determine the clinical profile of patients responding to vismodegib with a complete or partial remission and the duration of response. In univariate analysis, no factor was able to predict response to vismodegib (Table 4). In particular, CD56 was not associated with the response to vismodegib. The median progression free survival (PFS) was 69.5 months for the total population (Fig.1).

Secondary outcomes

The second objective was to assess whether there is a correlation between the duration of treatment and the risk of relapse.

- Relapse

Among the 46 patients with an objective response, 20 (43%) experienced a relapse of their BCC, 20 (43%) did not experienced a relapse, and six (13%) were lost to follow-up after complete response.

- Factors associated with the risk of relapse

In univariate analysis (Table 5), multiple BCCs were significantly associated with a higher risk of relapse (HR 7.7 (CI95%, 2.73-21.74, $p<0.01$)). Location on the trunk or limbs was also associated with a higher risk of relapse (HR 4.42 (CI95%, 1.72-11.39, $p<0.01$)). Existence of a Gorlin syndrome, and in this case the number and the sum of diameter of target lesions were significantly associated with a higher risk of relapse (HR 3.87 (CI95%, 1.53-9.80, $p<0.01$), HR 1.10 (CI95%, 1.03-1.18, $p<0.01$), HR 1.01 (CI95%, 1.001-1.01, $p<0.01$) respectively). Nodular subtypes were associated with a higher risk of relapse (HR 5.41 (CI95%, 2.13-13.73 $p<0.01$)). Treatment duration decreased the risk of relapse (HR 0.94 (CI95%, 0.88-0.99, $p=0.03$)). Sex, age at the onset of vismodegib, initial surgery or radiotherapy, expression of CD56 were not associated with a higher risk of relapse (Table 4).

In multivariate analysis (Table 6), multiple BCCs was the only factor associated with an increased risk of relapse (HR 13.80 (CI95%, 1.93-98.64, $p<0.01$)). Treatment duration decreased the risk of relapse (HR 0.95 (CI95%, 0.90-0.99, $p=0.0467$)).

- Management of relapse

Among the 20 patients who experienced relapse during follow-up, 15 (75%) were re-treated by vismodegib, including 10 with an intermittent treatment, and the tumor response was as follows: 5 patients (33%) had a new complete response, 5 (33%) a partial response, 4 (27%) had stable disease and one patient (7%) had progressive disease. The other 5 patients were treated with surgery in 4 cases (associated with imiquimod in 2 cases), and imiquimod associated with photodynamic therapy in one case.

Discussion

In this study, we report 61 cases of patients with multiple or locally advanced BCC, treated with vismodegib. The median age of our patients is 71 years, which is consistent with the data in the literature with median ages ranging from 62 (9) to 72 (10) years. There is a male predominance in our study, as has already been described (9)(11). The median duration of treatment is 9 months, which is comparable with the literature (10,20). In our study, the objective response rate is 75%, with complete response in 36 patients (59%), which is higher than data in the literature with overall response rates of 69% and complete response rates of 31% for laBCC in the meta-analysis of Xie et al (21).

To our knowledge, this is the only study that investigates both the predictor factors of response to vismodegib and of relapse after complete response. Another particularity is the long-term follow-up in our study (median duration of follow up of 69.7 months).

In a study including 120 patients with locally advanced or metastatic BCC, Chang et al have demonstrated that objective response rate (ORR) was not significantly associated with age, number of sites involved, or use of prior radiotherapy. However, the ORR was significantly higher in patient without previous systemic chemotherapy versus patient with (55% versus 0% respectively). In another study (16), the multivariable analysis showed a significantly decreased probability of achieving a complete response in larger tumors (HR 0.77 per increase in cm, $p=0.02$). Finally, a third study (15) showed that the facial localization of BCC was associated with a longer time to obtain CR and that previous radiotherapy was a predictor factor of a higher risk of relapse (HR 41.0, 95%CI 2.8-597.6, $p=0.007$). Our study does not allow to identify predictive factors of response to vismodegib. In particular, the expression of CD56 was not associated with an absence of response to vismodegib and therefore did not permit to confirm the data found by a previous study (13).

Concerning predictive factors of relapse after complete response, in a study including 116 patients with laBCC in complete response after vismodegib, Herms et al (14) have evaluated median relapse-free survival (RFS) and studied factors associated with relapse. In this study, the median RFS was 18.4 months and the median duration of follow-up was 34.9 months. LaBCC localized on the trunk and limbs were significantly associated with a high risk of relapse. Gorlin syndrom was associated with a high risk of relapse in univariate analysis, but not in multivariate analysis. However, sex, initial radiotherapy, size of the laBCC and duration of treatment were not predictive factors of a relapse.

In our study, in multivariate analysis, the existence of multiple BCCs is the only factor associated with an increased risk of relapse. Our study shows that treatment duration decreased the risk of relapse.

Twenty (43%) patients experienced a relapse or a progression of their BCC, 15 of them (75%) were re-treated by vismodegib, with an objective response rate of 66%, which is slightly lower than in the study of Herms et al (14) with objective response rate of 85%. This nevertheless underlines the importance of discussing to rechallenge with vismodegib in the event of a relapse after stopping it. It should be noted that among the 20 patients who were re-treated by vismodegib, 15 benefited from intermittent treatment, which seems to allow better tolerance. In a study including 229 patients with multiple BCC, Dreno et al (11) have demonstrated the effectiveness of intermittent treatment by vismodegib.

Common adverse events (AEs) observed in our study are similar to other studies (9,12,21), including deterioration of general condition (fatigue, weight decreased or decreased appetite), muscle spasms, dysgeusia, and alopecia.

The severity of the AEs is usually grade 1 or 2, but their long-term nature can lead patients to discontinue treatment.

In our study, 6 patients (10%) experienced cutaneous squamous cell carcinoma (SCC). In all cases, SCC was surgically resected. Several cases of SCC appearing during treatment by vismodegib have already been reported, with incidences of 4% in STEVIE(10) and 12.5% in ERIVANCE. The causality link is difficult to establish, in fact, BCC and SCC have common risk factors, and it is known that a patient with a history of BCC had a 4.3% risk of developing SCC (22).

It is interesting to note that of the 10 patients with Gorlin syndrome, 8 (80%) obtained a complete response, 1 (10%) a partial response, and 1 (10%) a stable disease, which seems to suggest that these patients are better responders to vismodegib. This has already been reported in the STEVIE study, with a higher rate of complete response for patient with Gorlin syndrome (45.1%) than patients without Gorlin syndrome (28.2%) (10).

Interpretation of these data is, however, limited by the fact that these patients are often younger and in better general condition. In our study, all these patients have a relapse of the target BCC or new BCC after a median duration of treatment discontinuation of 6 months, demonstrating that vismodegib in Gorlin syndrome is a suspensive but not a curative treatment. Our study has two main weaknesses. Firstly, it is a single-center retrospective study and secondly, there is no case of metastatic BCC.

In conclusion, our study does not allow to identify predictive factor of response to vismodegib.

Concerning the risk of relapse, the existence of multiple BCCs is the only factor associated with an increased risk of relapse. For the first time we demonstrate that the duration of treatment is associated with a decreased risk of relapse.

This therefore illustrates the importance of discussing this treatment in all patients with locally advanced or metastatic BCC. This decision must be made on the basis of the expected benefit for each patient, and the risk of side effects which are frequent, often mild to

moderate, but which can affect the quality of life of elderly patients with comorbidities. Patients and their families must be able to take part in this decision. To guarantee acceptable tolerance, comprehensive care is essential (nutritionist, geriatric) and intermittent treatment can be discussed.

References

1. Cameron MC, Lee E, Hibler BP et al. Basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 321–339.
2. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med* 2015; 88: 167–179.
3. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2262–2269.
4. Amici JM, Battistella M, Beylot-Barry M et al. Defining and recognising locally advanced basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 586–594.
5. Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB 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: 957-966.
6. Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA et al. Characterization and Management of Hedgehog Pathway Inhibitor-Related Adverse Events in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. *The Oncologist* 2016; 21: 1218–1229.
7. Lorusso PM, Jimeno A, Dy G et al. Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5774–5782.
8. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2180–2188.
9. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171–2179.
10. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017; 86: 334–348.
11. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 404–412.
12. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 60–69.
13. Castillo J-M, Knol A-C, Nguyen J-M, Khammari A, Saint-Jean M, Dreno B. Immunohistochemical markers of advanced basal cell carcinoma: CD56 is associated with a lack of response to vismodegib. *Eur J Dermatol EJD* 2016; 26: 452–459.
14. Herms F, Lambert J, Grob J-J et al. Follow-Up of Patients with Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3275–3282.
15. Apalla Z, Spyridis I, Kyrgidis A et al. Vismodegib in real-life clinical settings: A multicenter, longitudinal cohort providing long-term data on efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 2020. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962220330759>
16. Verkouteren BJA, Wakkee M, Reyners AKL et al. Eight years of experience with vismodegib for advanced and multiple basal cell carcinoma patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. *Br J Cancer* 2021. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41416-020-01220-w>
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
18. Chebassier N, El Houssein O, Viegas I, Dréno B. In vitro induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expression in keratinocytes by boron and manganese. *Exp Dermatol* 2004; 13: 484–490.
19. Saintes C, Saint-Jean M, Brocard A et al. Development of squamous cell carcinoma

into basal cell carcinoma under treatment with Vismodegib. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1006–1009.

20. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N 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: 332.

21. 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: 1089-1100.

22. Flohil SC, van der Leest RJT, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2365–2375.

Table 1. Demographic and characteristics of the patients

Characteristics	All patients (N=61)	Single BCC (N=39)	Multiple BCC (N=22)	Responders (N=46)	Non responders (N=11)	P-value*
Age (year)						
Median	71	75	65.5	69	75	0.53
Mean	68.9	71.6	64.1	67.8	71.5	
Sex, no. (%)						0.74
Male	38 (62)	20 (51)	18 (82)	28 (61)	6 (55)	
Female	23 (38)	19 (49)	4 (18)	18 (39)	5 (45)	
Location of BCC						0.74
Head and neck, no. (%)	42 (69)	36 (92)	6 (27)	30 (65)	8 (73)	
Trunk and limbs, no. (%)	19 (31)	3 (8)	16 (73)	16 (35)	3 (27)	
Gorlin syndrome						0.67
Yes, no. (%)	10 (16)	0 (0)	10 (45)	9 (20)	1 (9)	
No, no. (%)	51 (84)	39 (100)	12 (55)	37 (80)	10 (91)	
History of SCC						0.67
Yes, no. (%)	10 (16)	6 (15)	4 (18)	9 (20)	1 (9)	
No, no. (%)	51 (84)	33 (85)	18 (82)	37 (80)	10 (91)	
Histological type						0.56
Nodular BCC, no. (%)	12 (20)	0 (0)	12 (55)	11 (24)	1 (9)	
Infiltrating BCC, no. (%)	49 (80)	39 (100)	10 (45)	35 (76)	10 (91)	
CD56						0.54
0	12 (20)	6 (15)	6 (27)	8 (22)	4 (36)	
1	17 (28)	10 (26)	7 (18)	13 (36)	3 (27)	
2	10 (16)	7 (18)	3 (32)	7 (19)	2 (18)	
3	11 (18)	7 (18)	4 (18)	8 (22)	2 (18)	
Previous surgery						0.49
Yes, no. (%)	26 (43)	20 (51)	6 (27)	18 (39)	6 (55)	
No, no. (%)	35 (57)	19 (49)	16 (73)	28 (61)	5 (45)	
Previous radiotherapy						1
Yes, no. (%)	13 (21)	9 (23)	4 (18)	10 (22)	2 (18)	
No, no. (%)	48 (79)	30 (77)	18 (82)	36 (78)	9 (82)	
Duration of treatment						0.07
Mean (months)	12.9	13	12.7	14.8	9.5	
Median (months)	9	10	7	11	5	
Complementary surgery						0.62
Yes, no. (%)	8 (13)	6 (15)	2 (9)	6 (13)	2 (18)	
No, no. (%)	52 (85)	32 (82)	20 (91)	40 (87)	8 (73)	
Complementary radiotherapy						0.21
Yes, no. (%)	5 (8)	5 (13)	0 (0)	3 (7)	2 (18)	
No, no. (%)	55 (90)	33 (85)	22 (100)	43 (93)	8 (73)	

SCC, Squamous cell carcinoma; BCC, Basal Cell Carcinoma

*P value represents the comparison between the vismodegib responder group versus the non-responder group

Table 2. Reasons of discontinuation of treatment by vismodegib

	No. of patients (%)
Reasons	
Complete response	30 (50)
AE	8 (13) ^a
Progressive disease	4 (7)
Appearance of a SCC	5 (8) ^b
Patient decision	4 (7)
Discovery of a hepatocellular carcinoma	1 (2) ^c
Discovery of a myeloma	1 (2)
Lost view	6 (10) ^d
Progression of a metastatic breast cancer	1(2)

SCC, Squamous cell carcinoma

^a including two patients with complete response

^b including two patients with complete response

^c including one patient with complete response

^d including one patient with complete response

Table 3. Common adverse events

AE	All AEs, n (%)	Grade 1, n (%)	Grade 2, n (%)	Grade 3, n (%)	Grade 4, n (%)	Grade 5, n (%)
Deterioration of general condition	38 (62)	25 (41)	9 (15)	3 (5)	1 (2)	0
Muscle spasm	35 (57)	26 (43)	7 (11)	2 (3)	0	0
Dysgeusia	35 (57)	24 (39)	9 (15)	1 (2)	1 (2)	0
Alopecia	31 (51)	13 (21)	18 (30)	0	0	0

AE, Adverse Event

Percentages are based on the 61 patients

Table 4. Univariate analysis of predictive factors of response to vismodegib

Covariate	HR (95%CI)	p-value
Age/1-year increase	0.98 (0.93-1.03)	0.46
Sex, Female	0.77 (0.20-2.94)	0.70
Multiple BCCs	1.89 (0.44-8.33)	0.40
Location of BCC on trunk or limbs	1.43 (0.33-6.25)	0.64
Existence of Gorlin syndrome	2.44 (0.27-20)	0.42
SCC history	1.44 (0.27-3.93)	0.42
Nodular histological type	3.13 (0.36-25)	0.30
CD56	1.20 (0.64-2.27)	0.56
Previous surgery	0.53 (0.14-2)	0.36
Previous radiotherapy	1.25 (0.23-6.67)	0.80
Duration of treatment/1-month increase	1.06 (0.98-1.15)	0.18

HR, Hazard Ratio

BCC, Basal Cell Carcinoma; SCC, Squamous Cell Carcinoma

Table 5. Univariate analysis of predictive factors of relapse among patients who have achieved complete response

Covariate	HR (95%CI)	p-value
Age/1-year increase	0.98 (0.95-1.01)	0.24
Sex, Female	0.96 (0.34-2.66)	0.93
Multiple BCCs	7.70 (2.73-21.74)	0.0001
Location on the trunk or limbs	4.42 (1.72-11.39)	0.0021
Existence of Gorlin Syndrome	3.87 (1.53-9.80)	0.0043
If Gorlin syndrome, number of BCCs	1.10 (1.03-1.18)	0.0065
If Gorlin syndrome, sum of diameter of target lesion diameters/1mm increase	1.01 (1.001-1.01)	0.0098
SCC history	0.62 (0.14-2.70)	0.529
Nodular histological type	5.41 (2.13-13.73)	0.0003
Initial surgery	0.52 (0.22-1.34)	0.18
Initial radiotherapy	1.69 (0.64-4.47)	0.288
Treatment duration/1-month increase	0.94 (0.88-0.99)	0.0308
CD56	1.08 (0.67-1.75)	0.75

HR, Hazard Ratio

BCC, Basal Cell Carcinoma; SCC, Squamous Cell Carcinoma

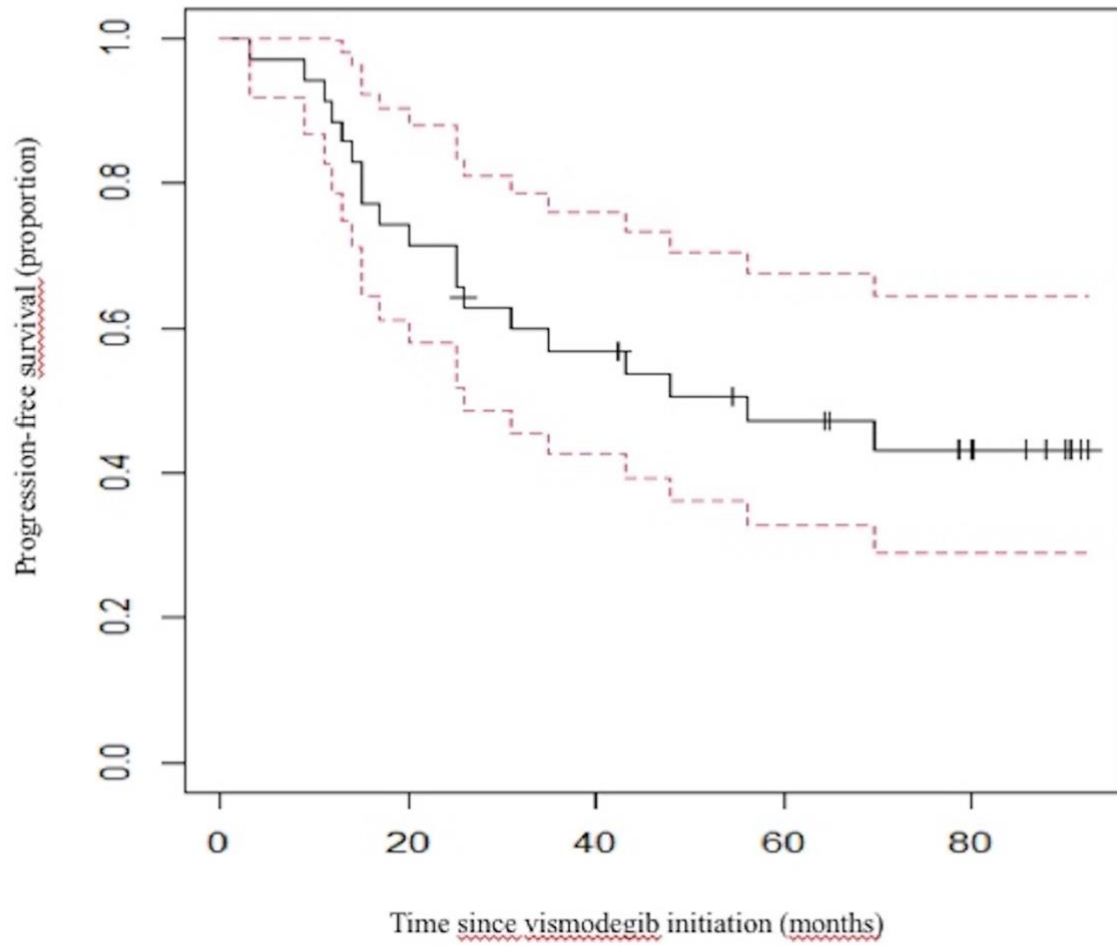
Table 6. Multivariate analysis of predictive factors of relapse among patients who have achieved complete response

Covariate	HR (95%CI)	p-value
Age	1.03 (0.99-1.08)	0.1730
Multiple BCCs	13.80 (1.93-98.64)	0.0089
Location on the trunk or limbs	0.40 (0.09-1.88)	0.2487
Existence of Gorlin Syndrome	1.04 (0.95-1.13)	0.3982
Nodular histological type	2.37 (0.52-10.78)	0.2643
Treatment duration/1-month increase	0.95 (0.90-0.99)	0.0467

HR, Hazard Ratio

BCC, Basal Cell Carcinoma

Fig. 1. Progression-free survival in the total population



III. Conclusion

Notre étude est la première, à notre connaissance, à étudier à la fois les facteurs prédictifs de réponse au vismodegib, et les facteurs prédictifs d'une rechute après réponse complète.

Elle n'a pas permis d'identifier de facteurs prédictifs de la réponse au vismodegib, en particulier, la positivité du marquage CD56 n'était pas associée à une absence de réponse tumorale contrairement à une étude précédente (25).

Ceci montre donc qu'on ne peut pas préjuger de la réponse au traitement par vismodegib et que la décision d'instaurer ou non ce traitement doit être multidisciplinaire (oncodermatologue, chirurgiens, gériatres, radiothérapeutes, nutritionnistes), reposer sur la balance entre le risque d'effets secondaires souvent légers à modérés mais se cumulant, chez des patients souvent âgés avec comorbidités, et le bénéfice attendu sur la qualité de vie du patient.

Par contre, nous avons identifié pour la première fois que le risque de récurrence après rémission complète diminue avec la durée du traitement, ce qui illustre qu'il ne faut pas précipiter l'arrêt du traitement devant une réponse complète. De plus, le risque de récurrence augmente avec le nombre de CBC, ce qui semble logique puisque les patients avec syndrome de Gorlin ont régulièrement tout au long de leur vie de nouveaux CBC. D'autres études sont nécessaires pour préciser cette donnée, et notamment sur la possibilité de traitements séquentiels qui permettent de maintenir la réponse complète tout en rendant les effets secondaires plus supportables.

IV. Références des parties I et III

1. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatol Basel Switz* 2008; 216: 194–199.
2. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1069–1080.
3. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2262–2269.
4. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1524–1530.
5. Lorusso PM, Jimeno A, Dy G, Adjei A, Berlin J, Leichman L, et al. Pharmacokinetic dose-scheduling study of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5774–5782.
6. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, et al. Basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 321–339.
7. Braun RP, Thomas L. Atlas de dermoscopie. 2013.
8. Amici J-M, Dousset L, Battistella M, Vergier B, Bailly J-Y, Cogrel O, et al. Clinical factors predictive for histological aggressiveness of basal cell carcinoma: A prospective study of 2274 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2019.
9. Agence Nationale d'Accréditation et Evaluation en Santé (ANAES). [Recommendations for the diagnostic and therapeutic management of basal cell carcinoma in adults]. *Ann Pathol* 2004; 24: 460–472.
10. Amici JM, Battistella M, Beylot-Barry M, Chatellier A, Dalac-Rat S, Dreno B, et al. Defining and recognising locally advanced basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 586–594.
11. Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine* 1987; 66 :98–113.
12. Saurat J-H. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.
13. 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: 2171–2179.
14. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 113-125.
15. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 1164–1172.
16. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 1021-1026.
17. 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: 332.
18. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2180–2188.

19. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 404–412.
20. 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: 1089-1100.
21. Alkeraye S, Maire C, Desmedt E, Templier C, Mortier L. Persistent alopecia induced by vismodegib. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1671–1672.
22. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017; 86: 334–348.
23. Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, Dummer R, Basset-Séguin N, Fife K, et al. Characterization and Management of Hedgehog Pathway Inhibitor-Related Adverse Events in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. *The Oncologist* 2016; 21: 1218–1229.
24. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day B, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 60–69.
25. Castillo J-M, Knol A-C, Nguyen J-M, Khammari A, Saint-Jean M, Dreno B. Immunohistochemical markers of advanced basal cell carcinoma: CD56 is associated with a lack of response to vismodegib. *Eur J Dermatol* 2016; 26: 452–459.
26. Verkouteren BJA, Wakkee M, Reyners AKL, Nelemans P, Aarts MJB, Rácz E, et al. Eight years of experience with vismodegib for advanced and multiple basal cell carcinoma patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. *Br J Cancer* 2021.
27. Herms F, Lambert J, Grob J-J, Haudebourg L, Bagot M, Dalac S, et al. Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3275–3282.
28. Apalla Z, Spyridis I, Kyrgidis A, Lazaridou E, Kyriakou A, Fotiadou C, et al. Vismodegib in real-life clinical settings: A multicenter, longitudinal cohort providing long-term data on efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 2020.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

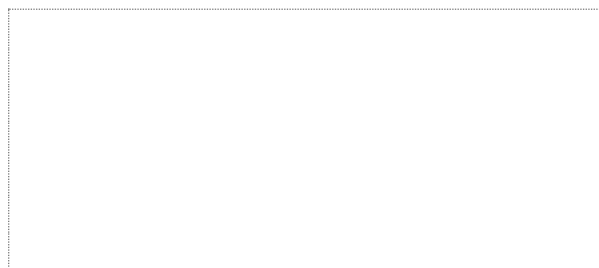
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

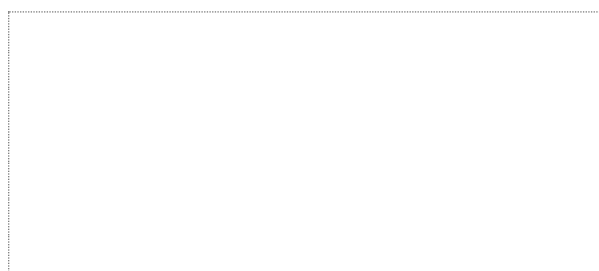
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



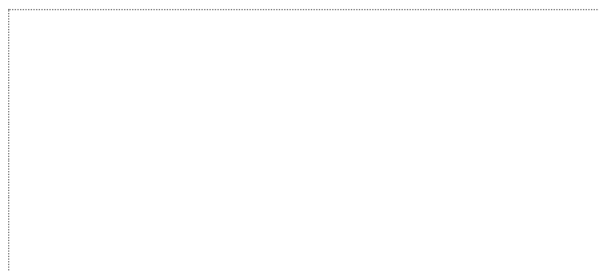
Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Suivi au long cours des patients avec carcinomes basocellulaires localement avancés ou multiples sous vismodegib : Facteurs prédictifs de réponse au traitement, facteurs prédictifs de rechute après réponse complète.

RESUME

Le vismodegib est indiqué pour le traitement des carcinomes basocellulaires (CBC) localement avancés ou métastatiques. Les facteurs prédictifs de réponse au vismodegib ont pour l'instant peu été décrits. Notre objectif principal était donc de décrire le profil des patients répondeurs au vismodegib et la durée de la réponse. Les objectifs secondaires étaient d'étudier le lien entre la durée de traitement par vismodegib et le risque de rechute du CBC, ainsi que de définir les facteurs prédictifs d'une rechute du CBC. Nous avons inclus 61 patients, d'un âge médian de 71 ans, 39 avec un CBC localement avancé et 22 avec des CBC multiples, dont 10 patients avec syndrome de Gorlin. Notre étude n'a pas permis d'identifier de facteur prédictif de la réponse tumorale. En analyse multivariée, le caractère multiple des CBC était le seul facteur associé à un plus grand risque de récurrence (HR 13.80 (CI95%, 1.93-98.64, $p < 0.01$)). Pour la première fois à notre connaissance, nous avons montré que la durée du traitement diminue le risque de récurrence ((HR 0.95 (CI95%, 0.90-0.99, $p = 0.0467$)).

MOTS-CLES

Carcinome basocellulaire, syndrome de Gorlin, vismodegib