

VISMODEGIB ET CARCINOMES BASOCELLULAIRES LOCALEMENT AVANCÉS

E. LEBAS (1), A. RORIVE (2), L. EL HAYDERI (3) F. LIBON (4), B. DEZFOULIAN (5), G. JERUSALEM (6)
A.F. NIKKELS (7)

RÉSUMÉ : Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent des cancers cutanés. Même s'il ne métastase quasiment pas, il peut parfois montrer une agressivité locale importante. La voie de signalisation Hedgehog joue un rôle déterminant dans sa pathogénèse, et constitue, donc, une cible thérapeutique potentielle. Le vismodegib est un inhibiteur sélectif de la voie Hedgehog; il est administré par voie orale. Son indication principale est le carcinome basocellulaire avancé, quand les autres possibilités thérapeutiques sont épuisées ou contre-indiquées. Il peut également être utilisé préventivement dans une génodermatose comme le syndrome de Gorlin ou naevomatose basocellulaire. Les effets secondaires principaux sont les spasmes musculaires, l'alopecie et une dysgueusie. Ils sont souvent modérés, mais fréquents, et peuvent représenter un frein à la poursuite de la thérapie. Nous étudierons, au travers de deux cas cliniques, l'efficacité et la tolérance cliniques de ce nouveau traitement.

MOTS-CLÉS : Carcinome basocellulaire - Voie de signalisation Smo/Hedgehog - Vismodegib

INTRODUCTION

Les carcinomes basocellulaires (CBC) font partie des cancers cutanés de type «NMSC» (non-melanoma skin cancer). Le CBC est le plus fréquent des cancers cutanés. Il est formé à partir des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme. Les principaux types sont le CBC nodulaire (60% des cas) (fig. 1) et le CBC superficiel ou pagétoïde (20% des cas) (fig. 2). Des sous-types plus rares, mais également plus agressifs, sont les basocellulaires micronodulaires, plexiformes et sclérodermiformes.

Les CBC se localisent le plus souvent au niveau des zones photo-exposées (visage, cuir chevelu, oreilles, cou). Les anciennes cicatrices (brûlures, zona), les hamartomes sébacés, les radiodermites et plaies chroniques constituent des zones à risque. Le danger de développer ce type de cancer est lié à l'âge, au phototype, à l'exposition solaire (cumulative et intermittente avec brûlures dans l'enfance), à la situation géographique, à la profession, aux activités pratiquées à l'extérieur, au terrain génétique,

VISMODEGIB AND LOCALLY ADVANCED BASOCELLULAR CARCINOMAS SUMMARY : Basal cell carcinoma is the most frequent skin cancer. Even though metastases are exceptional, these cancers may be locally highly aggressive. The Hedgehog signaling pathway plays a significant role in the pathogenesis of basal cell carcinoma. Vismodegib is a selective inhibitor of this pathway and may be administered orally. Its main indication is locally advanced basal cell carcinoma, when other therapeutic options have failed or are contra-indicated. Vismodegib can also be used as prophylactic therapy in the Gorlin syndrome or basal cell nevomatosis. Its principal adverse effects are muscle spasms, alopecia and altered taste. They are frequent, but often moderate in intensity; they sometimes restrict continuation of treatment. Two clinical cases are presented, relating the efficacy and tolerance of this new therapeutic option.

KEYWORDS : Basal cell carcinoma - Smo/Hedgehog signaling pathway - Vismodegib

aux génodermatoses (xeroderma pigmentosum, albinisme, naevomatose basocellulaire), à l'immunosuppression et à l'exposition à certaines substances chimiques (goudron, hydrocarbures aromatiques, arsenic, etc) (1-3). L'incidence des CBC est toujours en croissance.

Le pronostic reste excellent, surtout des types nodulaire et superficiel, étant donné l'extrême rareté du développement de métastases loco-régionales (< 0,003%) et la croissance lente. Néanmoins, les CBC, et en particulier certains de leurs sous-types, peuvent exhiber une agressivité locale importante, pouvant envahir les structures sous-jacentes, comme les fascia, périoste et périchondre. Le pronostic est donc majoritairement dépendant du type et de la taille du CBC.

Différents traitements sont proposés, mais la chirurgie garde toujours une place préférentielle. Pour les types superficiels et les toutes petites lésions nodulaires, on peut aussi envisager la cryothérapie, l'immunothérapie locale par imiquimod en topique, la chimiothérapie locale (5-fluorouracil en topique), la thérapie photodynamique avec utilisation d'une substance photosensibilisante comme l'acide aminolévulannique, ou encore le laser CO₂ (2, 3). Dans certains cas inopérables, on peut encore se tourner vers une radiothérapie superficielle, des injections intralésionnelles d'interféron ou, selon une récente publication, de l'itraconazole par voie orale, ce dernier ayant une action inhibitrice sur la voie de signalisation Smo/Hedgehog (4).

(1) Etudiante, (3) Chef de clinique adjoint, (4) Assistant clinique, (5) Professeur de clinique (7) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatologie, CHU de Liège.

(2) Chef de clinique, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.



Figure 1. Carcinome basocellulaire nodulaire et érodé du front.



Figure 2. Carcinome basocellulaire superficiel du dos.

Même si l'arsenal thérapeutique moderne fournit une réponse satisfaisante dans la plupart des cas, il persiste des situations pour lesquelles il n'y a parfois pas d'alternative de traitement et d'autres où trop de contre-indications sont rencontrées.

VISMODEGIB

INDICATIONS

Le vismodegib (Erivedge® Roche) est une nouvelle thérapie administrée par voie orale et approuvée, depuis 2012 par la FDA et octobre 2014 par la Belgique, dans le traitement de certains carcinomes basocellulaires. En premier lieu, elle est utilisée pour les CBC dont l'invasion locale est telle qu'aucune résection chirurgicale n'est envisageable sans morbidité excessive ou préjudice esthétique. Ensuite, elle sera utile pour certains CBC en zones sensibles ne pouvant supporter une radiothérapie ou ayant récidivé après radiothérapie. Finalement, le vismodegib pourra être une solution pour les CBC métastatiques même s'ils sont extrêmement rares. Ces trois types de cancers basocellulaires peuvent être qualifiés de CBC avancés ou inopérables (3). Aucune chimiothérapie cytotoxique n'a été approuvée pour cette catégorie de CBC avancés.

MÉCANISME D'ACTION

Le vismodegib agit sur la voie de signalisation Smo/Hedgehog. Cette voie régule la croissance et la différenciation cellulaires durant l'embryogénèse (5, 6). Elle n'est plus active dans la plupart des tissus à l'âge adulte, sauf au sein des cellules souches, des follicules pileux et des kératinocytes où elle joue un rôle dans

l'homéostasie cellulaire (3). Elle agit par l'intermédiaire de ligands, appelés Sonic, Indian et Desert Hh, qui se fixent sur le récepteur PATCHED 1 (PTCH). Deux mécanismes physiopathologiques sont décrits comme étant à la base du développement tumoral. Le premier fait intervenir des mutations génétiques qui rendent cette voie continuellement active. En l'absence de ligand, le récepteur PTCH inhibe la protéine Smoothened homologue (SMO) dont le rôle est d'activer des facteurs de transcription comme les protéines Gli 1 et Gli 2. Lorsque le récepteur PTCH est muté, l'inhibition sur le SMO est levée. Il en résulte l'activation d'un certain nombre de gènes par les facteurs de transcription et un effet cellulaire oncogénétique (angiogénèse, antiapoptose) (3, 7, 8). Il existe deux types de tumeurs dont le lien avec des mutations de la voie Hedgehog a été démontré : le CBC et le médulloblastome. Le deuxième mécanisme est lié à une production anormale de ligands Hh par les cellules tumorales stimulant ainsi la cancérogénèse de façon paracrine et/ou autocrine (9). Le vismodegib est un inhibiteur sélectif de la voie de signalisation Hedgehog qui agit en se liant à la protéine SMO impliquée dans la transduction (fig. 3).

CAS CLINIQUES

CAS CLINIQUE N°1

La patiente, âgée actuellement de 75 ans, présente depuis 2005 un carcinome basocellulaire récidivant de la région temporale droite. Elle avait, à l'époque, déjà bénéficié d'une chirurgie micrographique de Mohs avec plastie large. Les analyses anatomo-pathologiques ont d'abord mis en évidence un CBC micronodu-

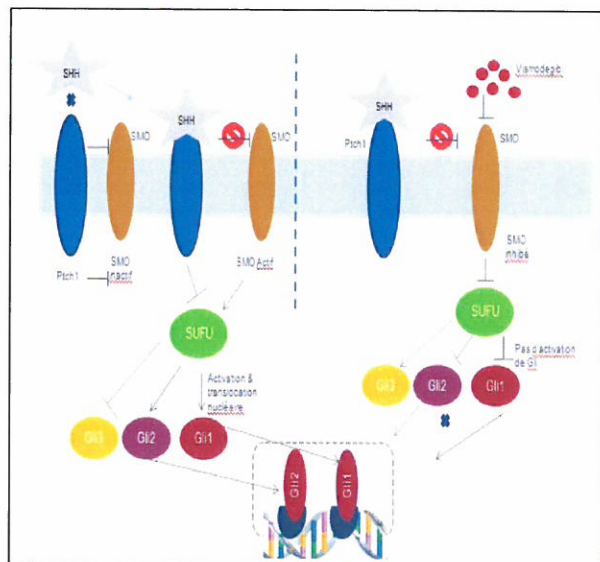


Figure 3. La voie de signalisation Hedgehog, le mécanisme d'action du vismodegib.

laire et ont ensuite décelé un CBC plexiforme, métatypique, à plusieurs reprises. Entre l'année 2005 et la date d'aujourd'hui, la patiente a subi de nombreux traitements: exérèse chirurgicale (2005, 2012), excision chirurgicale avec greffe de peau totale (2009, 2010, 2012), radiothérapie par cycle de 12 séances de 4Gy (2005, 2007, 2012), laser CO2 (2013), thérapie photodynamique PDT et itraconazole 200 mg 2x/j une semaine par mois (en février, mars et avril 2014). Au vu des récurrences incessantes et de la progression de la maladie, notamment vers l'orbite droite, un traitement par vismodegib (Erivedge®, 150 mg/j, Roche) a été proposé après concertation oncologique multidisciplinaire (COM) de dermatologie. Après environ 6 semaines, une première régression a pu être constatée, suivie d'une franche amélioration après 10 semaines de traitement (fig. 4). Le traitement a été bien toléré, à l'exception d'une alopecie.

CAS CLINIQUE N°2

La deuxième patiente est également âgée de 75 ans, elle présente un carcinome basocellulaire récidivant de l'aile gauche du nez et du sillon naso-génien droit depuis 1995. Diverses thérapies ont été tentées : exérèse chirurgicale (1995, 2009), curiethérapie interstitielle (2000), radiothérapie externe par cycle de 12 séances de 4Gy (2001, 2004 et 2006) et par cycle de 5 séances de 4Gy à visée palliative au vu des doses déjà prescrites sur le volume-cible (2011, 2012). En juin 2013, la patiente a déve-

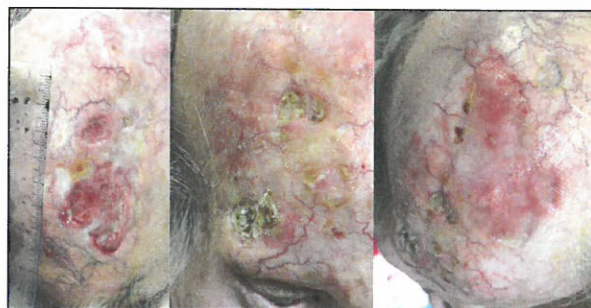


Figure 4. Avant traitement et 6 et 10 semaines après vismodegib (Patiente 1).

loppé une radionécrose de la racine du nez. En juin 2014, un traitement oral par vismodegib est proposé à raison de 150 mg une fois par jour en continu. Aucun autre antécédent dermatologique n'est relevé chez cette patiente. Elle a subi une lobectomie pulmonaire supérieure gauche pour un adénocarcinome (pT2N0) en 2006 avec une rémission complète. Elle présente une bronchopneumopathie chronique obstructive de grade 2 stable et une polyarthrite rhumatoïde traitée par corticoïdes *per os* et methotrexate. Un mois après le démarrage du traitement par vismodegib, une amélioration notable de la plaie est observée, avec une régression de la lésion et une diminution de l'écoulement (fig. 5). La tolérance est bonne, il n'y a pas d'inappétence, de nausée, ni de trouble du transit. L'examen clinique cardio-pulmonaire et abdominal était sans particularité, de même que la biologie. A ce jour, l'amélioration locale perdure, mais la patiente se plaint de dysgueusie et d'une perte de cheveux, sans qu'il n'y ait de nécessité d'interrompre le traitement.

DISCUSSION

Ces 2 cas montrent une bonne réponse thérapeutique du vismodegib avec un profil de tolérance acceptable pour des CBC localement avancés, après récurrence et/ou échec de multiples traitements antérieurs, médicaux et chirurgicaux. La découverte du lien existant entre la voie de signalisation Smo/Hedgehog et les CBC carcinomes a été déterminante dans la genèse du vismodegib. Environ 90% des CBC sporadiques portent une mutation «perte de fonction» d'au moins un des allèles de PTCH1 et les 10% restant sont dus à une mutation activatrice de SMO (10). De plus, les études histologiques et moléculaires confirment l'effet anti-CBC du vismodegib. Ces études ont évalué une éventuelle persistance de cellules tumorales, et réalisé l'analyse moléculaire et l'expression de



Figure 5. Avant traitement et 4 et 8 semaines après vismodegib (Patiente 2).

l'ARN messager de Gli 1 et PTCH 2 par PCR, dans les biopsies de CBC macroscopiquement résolus après traitement (3, 11).

La première connexion établie entre la voie Smo/Hedgehog et les CBC vient de la découverte de la mutation «perte de fonction» du gène PTCH retrouvée dans le syndrome de Gorlin, une génodermatose autosomique dominante. Cette pathologie est caractérisée par une variété de déficits : macrocéphalie, cataracte congénitale, hypertélorisme, spina bifida, polydactylie, hypogonadisme, etc (11). Les sujets atteints sont fortement prédisposés à l'apparition de CBC, dès l'âge jeune. Le vismodegib peut donc aussi être utilisé en prévention dans ce syndrome. Il réduit significativement le taux de développement de nouvelle tumeur (12).

D'un point de vue pharmacocinétique, le vismodegib est métabolisé au niveau du foie. Il est oxydé par les cytochromes P450; CYP2C9, CYP3A4 et CYP3A5. Les métabolites oxydatifs sont excrétés dans les fèces. Le vismodegib subit aussi une glucuronidation et le clivage d'un cycle de pyridine. Il est donc peu probable que son profil de sécurité soit affecté par une insuffisance rénale. Le traitement est à prendre avec précaution en cas d'insuffisance hépatique (6).

Les effets indésirables du vismodegib sont résumés dans le tableau I. Ces effets sont généralement modérés, mais la nature chronique et persistante de ces toxicités peut limiter la volonté des patients à poursuivre la thérapie. Environ 30% des femmes pré-ménopausées vont présenter une aménorrhée sous cette médication. Enfin, plus rarement, des anomalies biologiques peuvent apparaître : hyponatrémie, hypokaliémie et azotémie. Il est donc fondamental de suivre le patient régulièrement durant la période de son traitement. Il faut rechercher les effets néfastes liés à sa médication, faire un examen clinique complet et réaliser un bilan biologique (3, 6, 13, 14).

Le vismodegib est tératogène et sa prise durant la grossesse peut donc conduire à de graves malformations congénitales irréversibles et à des décès in utero. La tératogénicité et l'embryo-létalité du produit ont été démontrées chez les rats. A ce titre, un programme de prévention de la grossesse a été mis en place. Cela implique de doser l'HCG, et d'instaurer une méthode contraceptive pendant et après le traitement. Il est important de noter que des mesures de prévention sont également nécessaires chez l'homme, car le vismodegib est excrété dans le sperme. Nous n'avons pas encore de connaissance quant à l'excrétion du vismodegib dans le lait maternel, il est donc recommandé d'éviter l'allaitement durant le traitement (3, 6, 11).

Les mécanismes de résistance au vismodegib n'ont pas été beaucoup étudiés, au vu de la courte expérience vécue avec ce médicament. Le développement de résistance a été mis en évidence par l'intermédiaire d'études cliniques évaluant la place du vismodegib dans la prise en charge du médulloblastome. Ces études ont rapporté des cas de patients ayant présenté une amélioration suivie d'une dégradation de leur état de santé avec le vismodegib. Il s'agit d'une résistance acquise au moyen de nouvelles mutations du SMO qui empêchent la liaison du vismodegib à sa protéine cible. Deux mutations sont actuellement répertoriées: D473 et E518. Cette découverte oriente vers la recherche de nouveaux agents capables de lier le récepteur SMO muté ou des molécules intervenant en aval dans la voie Hedgehog (2, 3, 6, 8, 9).

TABLEAU I. EFFETS INDÉSIRABLES DU VISMODEGIB ET LEUR FRÉQUENCE

Spasmes musculaires	71,7%	Arthralgie	15,9%
Alopécie	63,8%	Vomissement	13,8%
Dysgueusie	55,1%	Hyponatrémie	4,3%
Perte de poids	44,9%	Hypokaliémie	1,4%
Fatigue	39,9%	Azotémie	2,2%
Nausée	30,4%		
Perte d'appétit	25,4%		
Constipation	21,0%		

Le vismodegib peut uniquement être prescrit après concertation multidisciplinaire oncologique. Son coût est important, environ 7100 euros par mois de traitement. La molécule est remboursée en Belgique depuis le 1/10/2014.

CONCLUSION

Le vismodegib a prouvé son efficacité dans nos deux cas cliniques, au prix d'effets indésirables modérés, bien tolérés par nos deux patientes. Ils n'ont donc pas constitué un facteur limitant à la poursuite de la thérapie, au contraire de ce qui est relaté dans les études cliniques déjà réalisées. D'autre part, il persiste des inconnues quant aux modalités d'utilisation de ce produit; notamment sa durée d'administration, son utilité en tant que thérapie néo-adjuvante, l'attitude à adopter face à des situations d'intolérance, de résistance ou de réponse incomplète au traitement. Le rapport coût/efficacité doit également être considéré. Des recherches supplémentaires comprenant des études à plus grande échelle ainsi qu'une plus grande expérience sont encore nécessaires pour répondre à ces questions.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amini S, Viera MH, Valins W, et al.— Nonsurgical innovations in the treatment in nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2010, **3**, 20-34.
2. Cirrone F, Harris CS.— Vismodegib and Hedgehog pathway : a new treatment for basal cell carcinoma. *Clin Ther*, 2012, **34**, 2039-2050.
3. Cowey CL.— Targeted therapy for advanced basal cell carcinoma. Vismodegib and beyond. *Dermatol Ther*, 2013, **3**, 17-31.
4. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, et al.— Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 745-751.
5. Barakat MT, Humke EW, Scott MP.— Learning from Jekyll to control Hyde : hedgehog signaling in development and cancer. *Trends Mol Med*, 2010, **16**, 337-343.
6. Macha MA, Batra SK, Ganti AK.— Profile of Vismodegib and its potential in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Manag Res*, 2013, **5**, 197-203.
7. Rudin CM, Hann CL, Lattera J, et al.— Treatment of medulloblastoma with Hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1173-1178.
8. Rudin CM.— Vismodegib. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**, 3218-3222.
9. Watson S, Serrate C, Vignot S.— Sonic Hedgehog signaling pathway : from embryology to molecular targeted therapies. *Bull Cancer*, 2010, **97**, 1477-1483.
10. 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.
11. Axelson M, Liu K, Jiang X et al.— US food and drug administration approval : Vismodegib for recurrent, locally advanced or metastatic cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2013, **19**, 2289-2293.
12. Epstein EH.— Basal cell carcinomas : attack of the Hedgehog. *Nat Rev Cancer*, 2008, **8**, 743-754.
13. Keating GM.— Vismodegib : in locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. *Drugs*, 2012, **72**, 1535-1541.
14. Sekulic A, Midgen MR, Oro AE, Dirix L, et al.— Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 2171-2179.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.F. Nikkels, Service de Dermatologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : af.nikkels@chu.ulg.ac.be