



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité de la reprise du vismodegib dans les carcinomes
basocellulaires avancés récidivants : étude rétrospective à partir de la
base CARADERM**

Présentée et soutenue publiquement le 20 Novembre à 18 heures

Au Pôle Recherche

Par Adrien Bassompierre

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Mortier

Assesseurs :

Madame le Professeur Staumont

Madame le Docteur Desmedt

Madame le Docteur Capelle

Madame le Docteur Maiezza

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Laurent Mortier

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

Afin de faciliter la compréhension, tous les termes anglais sont mis en italique.

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARNt	Acide RiboNucléaire de transcription
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
C	Cytosine
CBC	Carcinome basocellulaire
CBCa	Carcinome basocellulaire avancé
CBCIa	Carcinome basocellulaire localement avancé
CBCm	Carcinome basocellulaire métastatique
CMM	Chirurgie micrographique de Mohs
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EI	Effets Indésirables
EI / (TE)AE	Effet Indésirable / <i>(Treatment Emergent) Adverse Event</i>

EMA	Agence Européenne du médicament
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Gli	<i>Glioma associated oncogene</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
INCa	Institut National du Cancer
KA	Kératose actinique
MCP	Os métacarpo-phalangien
MS	Maladie stabilisée
NC	Non connu
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PI / PD	Progression / Progression of disease
RC / CR	Réponse Complète / Complete Response
RCP	Réunion de Concertation Pluridisplinaire
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RP / PR	Réponse Partielle / Partial Response
SHh	<i>Sonic Hedgehog</i>
SMO	<i>Smoothened</i>
SUFU	Facteur supprimeur de Fusion
T	Thymine
UV	Ultra-violets

Table des matières

Résumé	1
Abstract.....	2
1^{ère} Partie :	3
A) Le carcinome basocellulaire	4
1) Epidémiologie	4
2) Facteurs de risque.....	5
3) Clinique, histologie et dermoscopie	6
a) Clinique	6
b) Histologie	7
c) Dermoscopie	9
4) Evolution	9
B) Oncogenèse	10
1) La voie Patched/Hedgehog	10
a) Naevomatose basocellulaire (=syndrome de Gorlin-Goltz).....	11
b) Généralités	12
c) Rôle de la voie de signalisation Sonic Hedgehog dans l'oncogenèse du CBC14	
2) Autres facteurs d'oncogenèse du CBC	15
a) Mutations UV-induites	15
b) Mutation TP 53.....	16
C) Prévention	16
1) Primaire	16
2) Secondaire	17
D) Prise en charge thérapeutique des CBC « faciles à traiter ».....	17
1) Chirurgie.....	18
2) Radiothérapie	19
3) Traitements alternatifs non chirurgicaux	19
a) Cryochirurgie.....	20
b) Traitements topiques.....	20
b.1) Imiquimod 3.75% ou 5% crème (ALDARA®)	20
b.2) 5-Fluorouracil 5%, crème (EFUDIX®).....	21
b.3) Mébutate d'ingénol, 0.05%, gel (PICATO®)	21
b.4) Diclofénac, crème.....	22
c) Photothérapie dynamique	22

d)	Curetage et électrocoagulation.....	23
e)	Laser ablatif à CO2	23
E)	CBC avancés ou « difficiles à traiter ».....	23
1)	Définition	23
2)	Facteurs de risques	25
3)	Retentissement	27
4)	Prise en charge thérapeutique	27
a)	Chirurgie	28
b)	Radiothérapie.....	28
c)	Inhibiteurs de la voie Patched/Sonic Hedgehog	28
c.1)	<i>Vismodegib</i>	29
c.1.1)	<i>Caractéristiques</i>	29
c.1.2)	<i>Mécanisme d'action</i>	29
c.1.3)	<i>Indications</i>	29
c.1.4)	<i>Contre-indications</i>	30
c.1.5)	<i>Données d'efficacité et de tolérance</i>	31
c.2)	<i>Sonidegib</i>	33
c.3)	<i>Comparaison vismodegib/sonidegib</i>	34
d)	Immunothérapie	35
e)	Chimiothérapie	35
F)	Base CARADERM.....	36
2^{ème}	PARTIE:.....	37
	Introduction:	38
	Materials and methods	40
	Results	43
	Discussion.....	46
	Conclusion	59
	Références bibliographiques	60
	Annexes.....	69

RESUME

Introduction : Le carcinome basocellulaire peut être diagnostiqué après un long délai, alors considéré comme avancé (CBCa), avec une morbidité parfois majeure voire une mortalité. La chirurgie ou d'autres traitements alternatifs peuvent ainsi être impossibles.

La voie Sonic Hedgehog joue un rôle clé dans l'oncogenèse du CBC, à l'origine du développement du vismodegib - un inhibiteur de SMO bloquant cette voie - approuvé pour le CBCa. Ce traitement induit par effet de classe une tolérance médiocre avec, la plupart du temps, un arrêt du vismodegib dès la meilleure réponse obtenue.

L'évolution à long terme après l'arrêt du vismodegib est peu décrite. *Herms et al.* ont décrits en tant qu'objectif secondaire, un taux de réponse de 85% lors du rechallenge de 27 patients, après une rechute et une réponse complète (RC) initiale. Il n'y avait pas de données de sécurité.

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du vismodegib en cas de rechallenge dans le CBCa, après une réponse complète lors du 1^{er} traitement.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective, multicentrique et descriptive est basée sur le réseau CARADERM, incluant 40 centres hospitaliers régionaux français. Nous avons uniquement sélectionné les patients retraités par vismodegib devant une récurrence, après une RC initiale. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse dans cette situation.

Résultats : Le vismodegib était utilisé pour 303 patients, dont 110 ont obtenu une RC initiale. Un arrêt du traitement était observé dans 98,2% des cas, pour intolérance dans 37,3% de ceux-ci. Après un suivi médian de 21 mois après RC (13,5-36,0), 48,1% d'entre eux ont récidivés avec une RFS médiane de 24 mois (13-38). Parmi eux, 35 patients (67,3%) ont été retraités par un inhibiteur de SMO et le taux de réponse était de 60,0% (avec 28,6% de RC et 31,4% de réponse partielle). La durée médiane du retraitement était de 5,5 mois (4-9,5).

Conclusion : Notre étude suggère que le rechallenge reste une option thérapeutique, mais l'efficacité et la tolérance sont moindres. Les mécanismes bio cellulaires sont progressivement découverts, portant sur la rechute ou la résistance secondaire. Des thérapies combinées ou des stratégies néoadjuvantes pourraient être envisagées.

ABSTRACT

Introduction: BCC can be diagnosed after a long delay and then considered as advanced BCCs (aBCCs) with high morbidity, and the surgery or others alternative treatments could be impossible.

The Sonic Hedgehog pathway has a key role in BCC oncogenesis, at the origin of the development of vismodegib -a SMO inhibitor with blockage of this pathway- approved for aBCC. Safety analyses revealed a high rate of adverse events and, most of the time, the vismodegib is stopped as soon as the best overall response is goaled.

The long-term evolution after vismodegib discontinuation is poorly described. *Herms and al.* demonstrated as a secondary objective, that the overall response rate of 85% in 27 patients with vismodegib rechallenge after relapse and initial complete response (CR). The safety was not studied.

The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of vismodegib rechallenge in recurrence of aBCC, after discontinuation and initial complete response.

Material and method: This retrospective, multicentric, and descriptive study is based on an extraction from the CARADERM accredited database, including 40 French regional hospitals for BCC requiring systemic treatment. We selected only patients with vismodegib rechallenge due to a relapse after a CR initially.

The primary objective was to evaluate the response rate after rechallenging.

Results: On the 303 patients with vismodegib treatment, 110 achieved an initial CR. The vast majority (98.2%) stopped the vismodegib and the main reason was some poorly tolerated side effects in 37.3% of cases. After CR and a median follow-up of 21 months (13-36), 48.1% of them relapsed with a median RFS of 24 months (13-38). Among them, 35 patients were retreated by a SMO inhibitor and the overall response rate was of 60.0% (with 28.6% of CR and 31.4% of PR). The median duration of retreatment was 5.5 months (4.0-9.5).

Conclusion: Our study suggests the re-challenge is still a therapeutic option, but the efficacy and the tolerance are slightly degraded. The bio cellular mechanisms are progressively explained, like the relapse's and secondary resistance's mechanisms. Combined therapies or neo-adjuvants strategies might be considered.

1^{ÈRE} PARTIE:

Cadre du sujet

A) LE CARCINOME BASOCELLULAIRE

1) Epidémiologie

Le carcinome basocellulaire (CBC) a été décrit pour la 1^{ère} fois en 1827 par Jacob, sous le nom « *ulcus rodens* », soit « *ulcère rongeur* ». Il est le cancer le plus fréquent dans le monde, et représente la majorité des cancers cutanés (>70%)¹. Les personnes âgées et les hommes sont les plus touchés (âge moyen de 64 ans, et sex ratio de 1.5-2 : 1), mais ceci tend à s'atténuer : le diagnostic concerne des patients de plus en plus jeunes, avec de plus en plus de femmes². Le CBC représente ainsi un problème de santé publique, notamment sur le plan médical et économique³.

L'incidence précise est difficile à évaluer car non répertoriée dans la plupart des registres nationaux (dont la France, hormis quelques régions) ou confondue dans l'ensemble des cancers de la peau non-mélanome. De plus, si recueil est réalisé, seul le 1^{er} CBC est comptabilisé pour un même patient, sans prendre en compte les récurrences ou les nouveaux CBC, alors que le risque cumulatif à 3 ans d'avoir un nouveau CBC est de 44%³⁻⁴.

En France, à partir des registres du Doubs et du Haut-Rhin, l'incidence varie entre 56.3 et 139.7 cas pour 100 000 habitants/an, montrant une grande variabilité et une extrapolation difficile à l'ensemble d'une population⁵. Dans le monde, l'incidence varie selon la latitude, avec un maximum en Australie soit environ 880 cas/100 000 habitants/an. Elle semble malgré tout en hausse de manière comparable aux autres cancers de la peau⁶.

2) Facteurs de risque

Les facteurs de risque extrinsèques sont répartis en 4 catégories :

- ultraviolets : les expositions intenses courtes et répétées (surtout avant l'âge de 20 ans) dans un contexte professionnel ou récréatif ; cabines UV ; photothérapie⁷. Des études montrent des pics d'incidence après 10 000 à 35 000 heures d'exposition, sans effet supplémentaire au-delà (contre 100 000h d'exposition environ pour le carcinome épidermoïde)⁸.
- radiation : thérapeutique, militaire (bombe atomique). A partir du suivi des Japonais exposés aux radiations à Hiroshima et Nagasaki, il était observé un développement accru de CBC, y compris en zone non photo-exposée⁹.
- immunosuppression : post-transplantation, VIH, etc¹⁰.
- produits chimiques : arsenic et hydrocarbure.

Par ailleurs il existe des terrains génétiques prédisposants au CBC :

- origine caucasienne, phototype cutané clair (1 et 2 selon la classification de Fitzpatrick). Par exemple, le risque cumulatif de développer un CBC pour la population germanique est de près de 30%³.
- certaines génodermatoses également : naevomatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin-Goltz, xeroderma pigmentosum, syndrome de Muir et Torre, syndrome de Basex-Dupré-Christol, syndrome de Rombo, syndrome de Rasmussen et albinismes¹¹.

3) Clinique, histologie et dermoscopie

a) Clinique

Les localisations préférentielles du CBC sont les zones photo-exposées (80% des cas dans la région cervico-faciale). Les muqueuses ne sont jamais atteintes. La lésion est longtemps asymptomatique, prise le plus souvent pour une blessure chronique ne cicatrisant pas.



Figure 1. Différents types cliniques de CBC : (A) nodulaire, (B) superficiel, (C) nodulaire et tatoué, (D) sclérodermique (Service de Dermatologie – CHU Lille)

Il existe 3 types de CBC¹² :

- Nodulaire (le plus fréquent : 80%) : perle lisse, translucide et télangiectasique, prédominante sur la tête et le cou.
- Superficiel (15%) : plaque érythémateuse +/- squamo-croûteuse, prédominant sur le tronc. A différencier du psoriasis, de l'eczéma nummulaire, de la maladie de Bowen et de la maladie de Paget extra-mammaire.
- Sclérodermiforme (5%) : plaque blanchâtre, brillante, déprimée, mal limitée, souvent de découverte tardive si non ulcérée. Le risque d'infiltration et de récurrence est plus élevé. A différencier de la sclérodermie localisée.

Rare, la tumeur de Pinkus ou fibroépithéliome en est une autre forme : papule ou plaque érythémateuse ou rosée, lisse, ferme, de confirmation histologique et prédominante en région lombo-sacrée et génito-crurale.

De manière variable et selon le phototype, ces lésions peuvent être ulcérées et/ou pigmentées.

b) Histologie

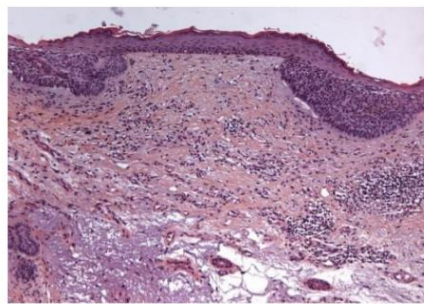
Le CBC est une tumeur épithéliale qui provient le plus souvent des couches inférieures de l'épiderme, voire de la gaine radiculaire externe des unités pilo-sébacées¹³. De nombreux points communs existent entre le CBC, le trichoblastome et les follicules pileux lors du développement fœtal : morphologie cellulaire, cytokératines et adhésines spécifiques^{14,15}.

Ces données expliqueraient ainsi la rareté des CBC sur les muqueuses et les zones palmo- plantaires.

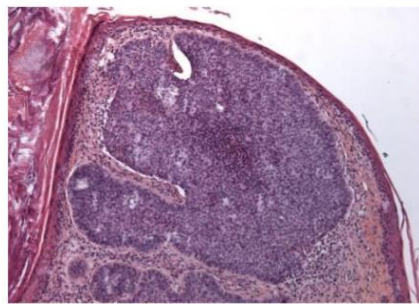
Le CBC est formé d'amas cellulaires basophiles et arrondis, dermiques voire épidermiques, de disposition palissadique.

Il existe 4 sous-types histologiques principaux :

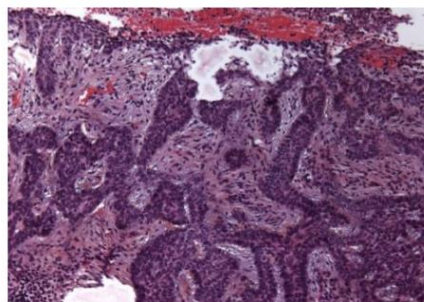
- CBC superficiel : amas intradermique appendu à l'épiderme ou à une annexe.
- CBC nodulaire : amas formant des lobules de grande taille dans le derme, bien circonscrits.
- CBC sclérodermique : infiltration filiforme dermique, avec une seule assise cellulaire.
- CBC infiltrant : développement envahissant le derme dans son ensemble, voire l'hypoderme.



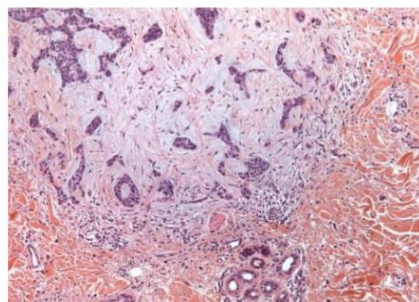
CBC superficiel



CBC nodulaire



CBC infiltrant



CBC sclérodermique

Figure 2. Différents types histologiques de CBC. Service d'anatomo-pathologie du CHRU de Lille (HESx100)

L'ANAES ajoute deux formes particulières bien individualisées : le CBC métatypique et le carcinome composite. Ces différents sous-types peuvent s'associer au sein d'une même tumeur.

L'immunohistochimie est parfois utilisée pour distinguer le CBC d'un trichoblastome ou d'un carcinome épidermoïde avec, respectivement, des marqueurs AR+, CK20-PHLDA1- et BerEPA4, CD10.

c) Dermoscopie

Par plusieurs signes caractéristiques, la dermoscopie est d'une grande aide en cas de doute diagnostique : nids ovoïdes, nodule gris-bleuté, image en feuille de fougère, structures en forme de roue dentée, ulcération et télangiectasies en « tronc d'arbre »¹⁶. Certains sont évocateurs du type clinique voire histologique.

La sensibilité et la spécificité de cet examen pour le CBC sont respectivement de 91,2% et 95%. Ces paramètres sont augmentés pour les formes pigmentées, et si l'examen est réalisé en direct et non sur photographie¹⁷.

Pour les formes de bon pronostic, en cas de clinique et/ou de dermoscopie typique, la biopsie n'est pas nécessaire. L'exérèse d'emblée peut alors être réalisée, avec confirmation histologique secondaire¹⁸.

4) Evolution

L'évolution du CBC est lente. Il existe un risque d'invasion locale menant à une destruction tissulaire importante, le long des tissus de moindre résistance. Une atteinte osseuse ou du cartilage n'est pas habituelle mais s'observe en cas de diagnostic retardé.

Dans ces cas, on parle de CBC avancés (CBCa) ou localement avancés (CBCla) avec séquelles majeures par préjudices esthétiques, fonctionnels ou retentissement marqué sur la qualité de vie (mutilation, douleurs, saignements, sepsis). Ces complications sont parfois responsables du décès.

Le risque de récurrences est plus élevé dans les plans de fusions embryonnaires : glabellum et canthus internes¹⁹.

Les métastases sont exceptionnelles et discutées, préférentiellement ganglionnaires et pulmonaires avec une incidence estimée entre 0.0028% et 0.55%, souvent associées à des tumeurs évoluées ou mixte, métatypiques (ou basaloïde), de composante annexielle²⁰.

B) ONCOGENESE

1) La voie Patched/Hedgehog

Comme souvent, c'est à partir de maladies génétiques monogéniques que la compréhension physiopathologique avance.

C'est le cas pour l'oncogenèse du CBC, avec le rôle de la voie Patched/Sonic Hedgehog identifiée chez des patients atteints de naevomatose basocellulaire avec mutations germinales de Patched-1 (PTCH1) puis perte de l'hétérozygotie par mutation somatique.

Le développement extrêmement précoce de CBC chez ces patients suggérerait que cette mutation jouait un rôle précoce dans la cancérogénèse.

a) Naevomatose basocellulaire (=syndrome de Gorlin-Goltz)

Il s'agit d'une maladie héréditaire autosomique dominante, par mutation inactivatrice du gène suppresseur de tumeur PTCH1 sur le chromosome 9. Vingt à 30% des patients atteints acquièrent la mutation de novo. La prévalence est estimée à 1 pour 40 000 à 60 000 habitants.

D'autres mutations avec tableau similaire sont progressivement décrites (gène SUFU sur le chromosome 10q, et PTCH2 sur le chromosome 1p)²¹.

Le degré de pénétrance est élevé, mais l'expressivité est variable.

Malgré tout, le diagnostic reste clinique, par associations de différents signes.

Ce syndrome comporte des *pits* palmo-plantaires (75-90%), des kystes épidermiques multiples et des grains de milium sur le visage (50%), des hamartomes sébacés, des kératokystes maxillaires, associés à une dysmorphie faciale et d'autres anomalies du squelette dans 60-70% des cas (syndactylie, raccourcissement des 4^{ème} métacarpes, côte surnuméraire/bifide/fusionnée, *pectus excavatum*, bosse frontale, calcifications de la faux du cerveau, fente labio-palatine) avec possible retentissement neurologique, mais aussi des anomalies ophtalmologiques (hypertélorisme, strabisme, cataracte, colobomes), cardiaques et ovariennes (fibromes). Des médulloblastomes peuvent aussi apparaître dans l'enfance (5%).

Ces patients requièrent ainsi une prise en charge multidisciplinaire avec surveillance dermatologique précoce et régulière²².

b) Généralités

La voie de signalisation Sonic Hedgehog (SHh), découverte chez la drosophile puis de façon plus complète chez le hérisson et l'ensemble des mammifères, est hautement conservée dans l'évolution, y compris chez les invertébrés.

Elle participe de manière prépondérante au développement embryonnaire dans la formation du tube neural, du système musculosquelettique, des dents et de la peau. Elle permet le maintien d'une population de cellules souches dans la couche basale de l'épiderme et la formation des follicules pileux et des glandes sébacées²³.

En cas de mutations germinales de la voie SHh, le développement embryonnaire est dysfonctionnel et responsable de l'holoprosencéphalie ou syndrome du cyclope²⁴.

Cette voie est normalement inactive chez l'adulte hormis pour le maintien de cellules souches dans la couche basale épidermique, permettant la régénération cellulaire par régulation de la mitose à différents niveaux²⁵. Il a été démontré une réactivation de cette voie, jouant un rôle dans l'oncogenèse de nombreuses tumeurs dont le CBC, le médulloblastome et le rhabdomyosarcome. Cette voie est aussi en jeu dans d'autres cancers : pancréas, poumon, colon, ovaire, œsophage, estomac, etc^{26,27}. Dans ces cas, le rôle de la protéine SHh est majeure, de manière autocrine voire paracrine avec une action ligand dépendante.

Schématiquement, les protéines clés de cette voie de signalisation sont la protéine SHh, les récepteurs PTCH1 et Smoothened (SMO), de localisation transmembranaire.

SHh nécessite des modifications post-traductionnelles de nature lipidique, permettant son transport jusqu'au niveau extra-cellulaire. Une régulation négative s'effectue ensuite par HHIP (Hedgehog interacting protein), son transporteur plasmatique.

Sans son ligand SHh, PTCH1 réprime le récepteur SMO, désactivant l'ensemble de la voie de signalisation SHh.

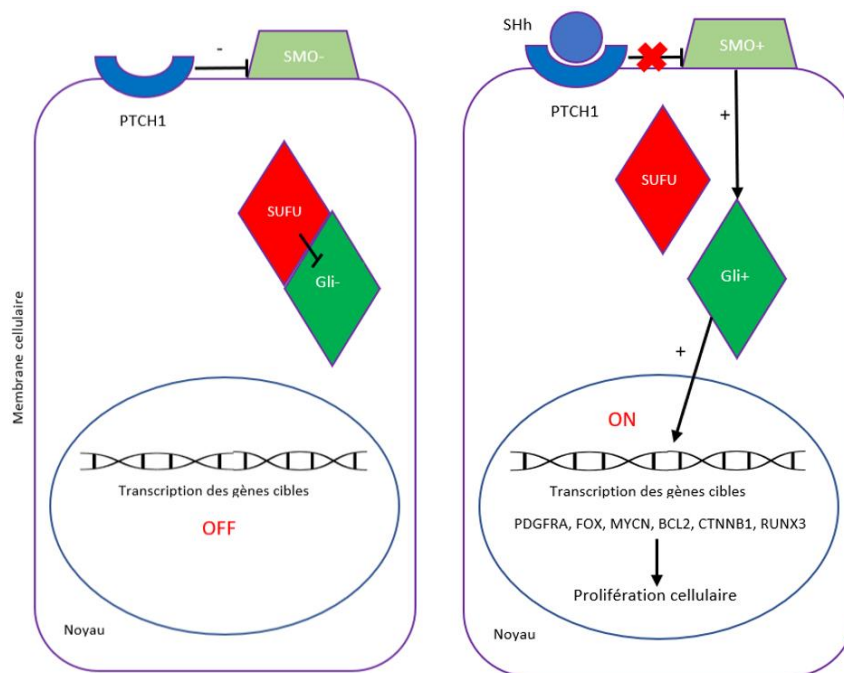


Figure 3. Voie Sonic Hedgehog.

En cas de liaison SHh-PTCH1, ce complexe est internalisé et SMO n'est plus inhibé, activant la voie par la dissociation de SUFU (Facteur suppresseur de Fusion, un régulateur négatif) et des facteurs de transcription Gli (Glioma associated oncogene) au sein du cytoplasme.

Les facteurs Gli (GLI1 : activateur de la transcription, GLI2 et GLI3 : inhibition, puis activation par le signal en amont) induisent la prolifération et la différenciation cellulaire par transcription de différents gènes (l'anti-apoptotique PDGFRA²⁸, FOX induisant une prolifération kératinocytaire²⁹, le proto-oncogène MYCN³⁰, le proto-oncogène BCL2³¹, CTNNB1³², RUNX3^{33,34}).

D'autres cofacteurs de la voie SHh sont progressivement découverts ou corrélés, STK36 ou FU (inhibition par stabilisation des facteurs Gli), mTOR (par l'action d'une protéine ribosomale activant GLI1), TNF α et IL-1 β (activation de Gli), TGF- β (activant GLI1 et GLI2 via la voie SMAD3), MTSS1, RUNX3, KRAS-RAF-MEK-MAPK, PI3K-AKT, et Wnt (activation de Gli par plusieurs cascades de signalisation dont cyclines D1 et MYCN)^{23,25,26}.

c) Rôle de la voie de signalisation Sonic Hedgehog dans l'oncogenèse du CBC

A la différence de l'oncogenèse de nombreux cancers, l'altération seule de la voie SHh suffit pour le développement de CBC. Cette altération est ligand-indépendante vis-à-vis de la protéine SHh.

Concernant les CBC sporadiques, la voie SHh est aussi anormalement activée dans plus de 90% des cas, par mutations acquises le plus souvent UV-induites, avec signature génétique spécifique retrouvée dans 40% des cas (cf. ci-dessous)³⁵, aboutissant ainsi à une prolifération cellulaire anarchique³⁶.

Par ordre de fréquence, on trouve des mutations de type perte de fonction de PTCH1 (principalement sur les exons 1B, mais aussi 1A et 1) dans 30 à 40% des CBC, des mutations gain de fonction de SMO dans 6 à 13% des cas et des mutations perte de fonction de SUFU pour moins de 5% des cas, voire de SHh (Figure 4)³⁶. De manière indirecte, une accumulation d'ARNt de ces différents gènes mutés est induite, par réponse physiologique à la dysfonction des protéines correspondantes³⁷.

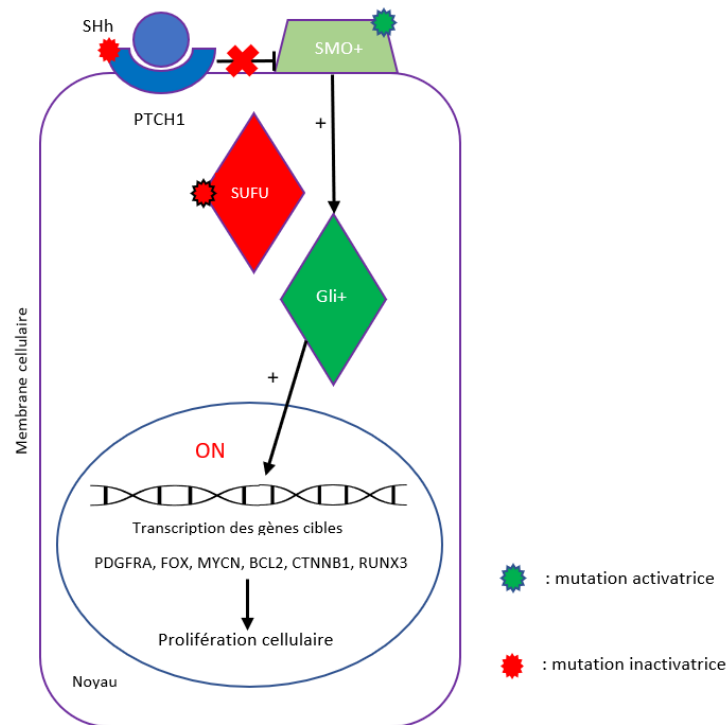


Figure 4. Principales cibles de la voie SHh sur l'oncogénèse du CBC.

2) Autres facteurs d'oncogénèse du CBC

a) Mutations UV-induites

Les UV induisent des mutations par différents moyens :

- les UVB avec dommages spécifiques de l'ADN et de l'ARN. On observe une « empreinte » avec mutations induisant des transitions C->T et CC->TT (rarement observées dans les cancers viscéraux).
- les UVA avec dommages indirects et formation de dérivés oxygénés et radicaux libres, absorbés par la mélanine (ne remplissant plus alors son rôle photo-protecteur).
- une immunodépression locale (diminution en nombre des cellules dendritiques et de Langerhans).
- une activation de la voie COX-2, secondaire à l'immunodépression locale, par la formation de dérivés oxygénés à l'origine de phospholipases activées, substrats formant

des prostaglandines (PGE2), promouvant ainsi l'inflammation, l'angiogenèse, la vasodilatation, la prolifération cellulaire et inhibant un gène suppresseur de tumeur (15-PGDH).

Par ordre de fréquence ces mutations concernent les gènes TP53, PTCH1 et SMO^{35,38}.

b) Mutation TP 53

« Gardienne du génome », la séquence ADN du gène TP53 peut être mutée pour le CBC, comme dans 50% des cancers en général, empêchant la cellule de rentrer en apoptose³⁹.

Dans 56 % des CBC, on retrouve cette mutation, dont deux tiers sont UV-induites³⁵.

Cette voie entre ainsi en synergie avec la voie Patched/Sonic Hedgehog.

C) PREVENTION

1) Primaire

Les patients de phototype clair constituent une population à risque qui doivent appliquer les mesures classiques de photoprotection : limiter l'exposition, notamment aux heures les plus ensoleillées (12-16h), protection vestimentaire (couvre-chef, T-shirt et autres vêtements amples) et crèmes UV-protectrices anti UVA voire anti UVB.

D'autres thérapies sont à l'étude⁸ :

- α MSH : induisant une pigmentation indépendante des UV (absence de mutations, d'immunodépression locale).
- Enzymes réparatrices d'ADN par voie topique, grâce à l'utilisation de liposomes. *In vitro*, elles préviennent les dommages nucléaires des UV et inhibent l'oncogenèse des cancers cutanés.

- Tazarotene topique, avec essai multicentrique en cours, faisant suite à une étude sur des souris mutées PTCH1 +/- avec prévention de la formation de CBC.

2) Secondaire

Un examen cutané attentif régulier, par le médecin généraliste voire le dermatologue, permet une détection précoce du CBC ainsi que des récurrences. La HAS recommande un suivi annuel pendant 5 ans au minimum, voire à vie si possible⁴⁰.

De plus, l'auto-dépistage après information et éducation du patient peut servir les mêmes objectifs.

D) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CBC « FACILES A TRAITER »

Des recommandations françaises ont été publiées par l'HAS en mars 2001, et européennes par l'EORTC en 2019, qui distinguent les CBC « faciles à traiter » soit plus de 95% des tumeurs, des CBC « difficiles à traiter »^{18,41}.

La classification TNM est peu utile devant l'évolution essentiellement locale du CBC.

Trois groupes histo-pronostiques distincts ont été définis par l'ANAES en 2004, en fonction du risque de récurrence, de difficulté de traitement et de l'envahissement local (Annexe 1).

L'objectif du traitement est en priorité l'efficacité carcinologique afin de diminuer au maximum le risque de récurrence.

L'enjeu est de conjuguer ce geste chirurgical avec la préservation fonctionnelle et le meilleur résultat esthétique possible au vu de la fréquente atteinte des zones découvertes et surtout du visage et des régions péri-orificielles.

Le traitement de référence est la chirurgie.

Des traitements de 2^{ème} intention sont envisagés en cas de contre-indications à la chirurgie, de risques de séquelles ultérieures, de terrain fragile ou de refus du patient⁴².

1) Chirurgie

C'est le traitement de référence, par exérèse-reconstruction. En effet, le taux de guérison est le plus élevé (90-95% à 5 ans), avec contrôle histologique à distance du geste attestant de l'exérèse complète sans atteinte des berges.

La prise en charge chirurgicale ainsi que sa réalisation en 1 ou 2 temps est dicté en fonction du groupe pronostique (Annexe 2).

La chirurgie micrographique de Mohs a montré sa supériorité. Le taux de récurrence à 5 ans est d'environ 2% pour les CBC primaires, et de 2,4% pour les récidives de CBC (contre 4% et 12,1% respectivement avec la chirurgie classique)⁴³. Elle consiste en l'examen histologique extemporanée, de l'ensemble de la circonférence de la lésion (contre moins de 1% des marges pour un examen histologique standard en coupe sériées). Elle permet une diminution des marges avec contrôle exhaustif des berges pour certaines tumeurs agressives, limitant le risque de mutilation délabrante sur certaines zones anatomiques. Au vu de son coût, du temps et de l'organisation nécessaire, dans le cas de la prise en charge des CBC, cette technique est plutôt réservée aux CBC de mauvais pronostic⁴¹.

Dans les deux cas, en cas d'exérèse incomplète, une reprise chirurgicale immédiate est recommandée, le risque de récurrence étant de près de 50% dans ce cas de figure.

2) Radiothérapie

Plusieurs techniques sont validées : radiothérapie de contact, la curiethérapie et la radiothérapie haute énergie⁴⁴.

La dose totale est variable, généralement de 50 à 90Gy, avec fractionnement en 3-5 séances par semaine. L'efficacité est évaluée à près de 90% et le taux de récurrence à 5 ans de 3,5% selon une méta-analyse récente (comparable à la chirurgie classique et la chirurgie micrographique)^{45,46}.

Cette technique est à éviter chez les patients de moins de 60 ans, mais aussi en cas de CBC sclérodermiforme et sur certaines zones (oreilles, mains, pieds, jambes et organes génitaux). Enfin, afin de ne pas rajouter de surrisque, elle est contre-indiquée dans les syndromes génétiques prédisposant aux cancers, y compris cutanés⁴⁰.

Les effets secondaires à court et moyen termes varient selon le site concerné ; ils comprennent des réactions à type d'inflammation et fibrose, de sténose avec limitations fonctionnelles parfois majeures. Sur le long terme, le surrisque néoplasique est augmenté.

3) Traitements alternatifs non chirurgicaux

Ils représentent des traitements de 2^{ème} intention car, bien que moins invasifs, à la différence du traitement chirurgical, le contrôle histologique est impossible. Ces techniques sont réservées aux CBC à faibles et moyens risque et chez des patients mauvais candidats à la chirurgie ou en cas d'exérèse incomplète avec reprise chirurgicale impossible¹⁸⁻¹⁹.

Ils présentent certains avantages : meilleur résultat esthétique, préservation du tissu péri-lésionnel, possibilité d'être réalisés au domicile sur plusieurs lésions simultanément.

a) Cryochirurgie

Elle consiste en l'application d'azote liquide sur la tumeur (avec des marges entre 3 à 10mm). La température appliquée varie de -50°C à -60°C.

C'est un traitement rapide, à moindre coût, sans limite d'âge et sans contre-indications classiques telles que les troubles de la coagulation ou les pacemakers.

C'est une alternative à la chirurgie dans les CBC à faibles risques. Cependant, certaines localisations sont à éviter : pli naso-génien, tragus de l'oreille, pli rétro auriculaire, cuir chevelu^{49,50}.

Il faut l'éviter chez les patients de phototype foncé car pouvant induire une hypopigmentation.

b) Traitements topiques

L'utilisation des topiques est limitée par leur capacité de pénétration dans la peau. Ils sont donc uniquement indiqués pour les CBC superficiels. Outre leur avantage pratique, ils sont à moindre coût.

b.1) Imiquimod 3.75% ou 5% crème (ALDARA®)

Cette molécule, immunomodulatrice par effet agoniste de TLR7, induit la production d'interféron (α et γ) et de $\text{TNF}\alpha$. L'AMM concerne seulement les CBC superficiels < 2cm de plus grand axe.

Il est appliqué 1-2 fois par jours, 5 jours sur 7, pendant 6 à 16 semaines avec une efficacité variant entre 43% et 94%. L'efficacité étant croissante avec la durée du traitement.

Un essai randomisé comparant l'imiquimod au 5-Fluorouracil en crème et à la PDT, avec suivi à 5 ans des patients, retrouvait une efficacité supérieure pour l'imiquimod face aux deux autres traitements, avec réponse complète à 1 an dans 83,4% des cas, et une PFS (progression-free survival) de 80,5%⁵¹.

Des études évaluant son association avec la chirurgie ou la cryothérapie sont en cours.

Les effets secondaires sont : douleur, érythème, prurit, hypopigmentation.

b.2) 5-Fluorouracil 5%, crème (EFUDIX®)

Le principe actif est un antimétabolite inducteur d'apoptose (analogue de la pyrimidine). Utilisé hors AMM pour le traitement des CBC superficiels, avec application 2 fois par jour pendant 4 semaines. L'efficacité est très variable, de 27 à 90% selon les méthodes de traitement (occlusion ou non, durée et rythme d'application).

Le précédent essai montrait pour ce topique une réponse complète à 1 an dans 80,1% des cas, et une PFS de 70,0%⁵¹. Le 5-Fluorouracil semble donc être inférieur à l'imiquimod mais non-inférieur à la PDT.

Les effets secondaires sont comparables aux autres traitements topiques.

b.3) Mébutate d'ingénol, 0.05%, gel (PICATO®)

Extrait d'une plante, le principe actif induit une nécrose et l'activation de kinases C.

L'AMM ne concerne que les kératoses actiniques mais il peut être utilisé hors AMM pour les CBC superficiels, avec une efficacité évaluée à 63%³³⁻³⁴.

Le traitement consiste en une application quotidienne pendant 2 à 7 jours consécutifs, soit un temps relativement court, principal avantage car permet une meilleure observance.

Les effets secondaires sont comparables aux autres traitements topiques.

Ce traitement a été retiré du marché le 17/01/20, devant une étude du rapport bénéfice-risque mettant en évidence une incidence plus élevée de cancers cutanés sur les zones traitées. L'imputabilité est difficile à établir au vu de la population à risques dans laquelle il est utilisé, mais le principe de précaution est de mise en présence d'autres alternatives⁵⁴.

b.4) Diclofénac, crème

Inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2, cette crème jouerait un rôle activateur dans la voie Hedgehog (cf. ci-dessous).

De même, l'AMM concernerait les KA seulement, mais le diclofénac pourrait être utilisé dans les CBC superficiels selon les mêmes modalités soit 2 applications quotidiennes pendant 60-90 jours. L'efficacité était évaluée à 64%⁵⁵. A l'inverse, elle serait diminuée par la longue durée de traitement.

Les effets secondaires seraient comparables aux autres traitements topiques.

Ce traitement n'est plus utilisé en pratique au vu de ses effets inférieurs aux autres traitements disponibles.

c) Photothérapie dynamique

La PDT a obtenu l'AMM en 2010 pour le traitement des CBC superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou. Le protocole retenu est de 1 séance initiale et, en cas de non-guérison à 3 mois, 2 séances à 8 jours d'intervalle sont réalisées⁵⁶.

L'efficacité varie de 70-90% et peut être améliorée par association au curetage (la couche cornée étant la principale limitante à la pénétration jusqu'aux cellules cibles), à l'imiquimod ou au laser CO2⁵⁷⁻⁶⁰.

Le précédent essai objectivait une réponse complète à 1 an dans 72,8% des cas, et une PFS de 62,7%⁵¹.

d) Curetage et électrocoagulation

Elles constituent le traitement le plus rapide et le plus économique, mais reste une technique sans contrôle histologique, avec des taux élevés de récurrence. De plus, les soins locaux sont longs et la cicatrice inesthétique (atrophique et dépigmentée)^{48,61}.

En pratique, ce traitement ne doit pas être utilisé, devant le large panel d'options thérapeutiques possibles.

e) Laser ablatif à CO2

Son utilisation permet un traitement sélectif, bien toléré, avec un temps de cicatrisation rapide.

Les inconvénients sont comparables aux autres traitements non chirurgicaux, à savoir l'absence de contrôle histologique.

E) CBC AVANCES OU « DIFFICILES A TRAITER »

1) Définition

Cette entité rassemble les CBC de différents types : de grandes tailles ; de localisation péri-orificielle avec risque fonctionnel et esthétique de la chirurgie ; de délimitation imprécise principalement de type sclérodermique avec risque de récurrence important ; récidivants, surtout sur le visage ; traités antérieurement par radiothérapie ; refus ou comorbidités du patient avec chirurgie impossible¹⁸.

Les CBC de grandes tailles parfois dénommés « géants », « historiques » ou « négligés » sont >5cm voire 10cm selon des auteurs⁶². Il comprennent aussi les métastatiques (CBCm) et les localement avancés (CBCla) ou mutilants et délabrants, indépendamment de leur taille⁶³.



Figure 5: CBCa, avec invasion : (A) nasale et oculaire, (B) fronto-pariétale et orbitaire, (C) périorbitaire, (D) jugale et parotidienne (Service de Dermatologie – CHU Lille)

Il s'agit dans ces cas de tumeurs inopérables et où la radiothérapie est impossible ou non indiquée. Le taux de CBCla inopérable est estimé à 1% de l'ensemble des CBC selon une étude, et de 1,83/ 100 000 patients selon une étude américaine^{64,65}.

Ces tumeurs restent indolores, et se localisent principalement sur le visage et le cuir chevelu.

Selon les données du réseau CARADERM (cf. ci-dessous) basées sur 151 cas, les CBCla correspondaient histologiquement à une forme nodulaire dans 29.1% des cas, infiltrante pour 27.8%, sclérodermiforme dans 27.1% et superficielle dans 5.2% des cas⁶⁶.

2) Facteurs de risques

Le principal facteur de risque de ces CBC est la durée d'évolution avec un important retard de prise en charge, pouvant aller jusqu'à plus de 10 ans, sachant que la croissance de ces tumeurs n'étant pas plus rapide que les autres CBC^{67,68}.

Une étude portant sur des tumeurs cutanées avancées toutes confondues révèle une durée d'évolution moyenne de 61 mois pour le CBC. Celle-ci est supérieure aux durées d'évolution des autres tumeurs cutanées (respectivement 39 et 19 mois pour le CE et le mélanome). Le nombre de patients inclus variait de 10 à 15 selon le type de tumeur⁶⁹.

Ce retard de prise en charge correspond à un intervalle allongé entre l'apparition du symptôme et la consultation médicale, aussi dit « délai du patient ».

Safer et al. puis Andersen et al., ont identifié 5 phases d'analyse décisionnelles du patient conduisant au retard de prise en charge^{70,71} :

- (1) délai d'évaluation : délai nécessaire pour évaluer un symptôme comme possible signe de maladie.
- (2) délai maladie : lorsque le patient réalise que le symptôme ne disparaît pas spontanément puis qu'il envisage de chercher une aide médicale
- (3) délai comportemental : temps entre la décision et l'acte de prendre rendez-vous.
- (4) délai de planification : temps entre la prise de rendez-vous et le 1^{er} contact médical.
- (5) délai de traitement : temps entre le 1^{er} rendez-vous et le début du traitement, dépendant du médecin.

A un stade tardif lorsqu'apparaissent la douleur et les autres plaintes fonctionnelles (saignements, ulcérations, croutes), ces symptômes seraient les plus fréquemment interprétés comme pouvant révéler la maladie et motiver le patient pour initier une prise en

charge. Le problème étant que le CBC n'est pas douloureux jusque un stade très avancé ; il en est de même pour les autres signes fonctionnels.

A ce jour, les facteurs ayant montré une association significative avec un retard de présentation dans une étude sur les carcinomes cutanés sont⁷² :

- sexe masculin
- âge supérieur à 65 ans
- patient d'origine étrangère
- comorbidité physique, cognitive ou psychiatrique grave
- antécédent familial de cancer cutané, ou extra-cutané
- faible niveau d'instruction et/ou socio-économique
- non-reconnaissance de la gravité d'un symptôme parfois avec une auto-interprétation des symptômes comme des traumatismes répétés, des morsures, le vieillissement cutané normal, voire de l'acné chez des patients jeunes.
- honte de son apparence, honte de se présenter tardivement
- faible priorisation (devant un évènement de vie majeur, le travail ou la famille)
- déni, fatalisme et attentisme
- réassurance médicale erronée

Une méta-analyse de 81 articles (principalement des cas rapportés) étudiant les freins et facilitateurs qui mènent à consulter chez des patients ayant un CBCa est en cours⁷³.

3) Retentissement

Sur le plan psychologique, un retentissement majeur est à craindre au vu de localisations fréquentes en zone découverte^{74,75}. L'augmentation en nombre et en taille du CBC a un impact négatif sur la qualité de vie du patient.

D'autre part, l'altération de la qualité de vie serait encore supérieure durant la période post-opératoire, quand la chirurgie est retenue. Ce geste serait jugé comme intensif et tout aussi délabrant par les patients que la tumeur elle-même, surtout si elle est avancée⁷⁶. Ces résultats suggèrent ainsi de privilégier des traitements non chirurgicaux dans certains cas de CBCa.

Sur le plan économique, les CBCa représentent un coût très important pour la société, avec un plus grand nombre de consultations, d'hospitalisations, de transports et de traitements onéreux. Selon la base américaine Medicare, les tumeurs cutanées non mélaniques sont en 5^{ème} position des cancers les plus coûteux. Leur surreprésentation à l'échelle d'une population explique aussi ce résultat⁷⁷.

4) Prise en charge thérapeutique

Les recommandations de l'ANAES ne précisent pas la prise en charge de ces carcinomes et, depuis celles-ci en 2004, de nouvelles thérapeutiques ont révolutionnées l'arsenal disponible, avec en 1^{er} rang les inhibiteurs SHh.

Les dernières recommandations européennes de 2019 suggèrent une prise en charge bien distincte du groupe des CBC à « hauts risques » ou « difficiles à traiter ».

Ces cas sont systématiquement discutés en RCP régionale voire nationale en France à travers le réseau CARADERM.

a) Chirurgie

Peut-être recommandée, après discussion pluridisciplinaire, voire dans le cadre d'une stratégie néoadjuvante, soit en clôture après un traitement systémique préalable (cf. Discussion)⁷⁸.

Elle est aussi malheureusement réalisée à visée palliative dans certains cas.

Des examens d'imageries peuvent être nécessaires pour apprécier au mieux l'invasion locale, surtout en cas de suspicion d'envahissement osseux ou d'engainement péri-nerveux sur l'histologie.

b) Radiothérapie

Déjà détaillée, cette option thérapeutique peut aussi être utilisée pour les CBCa, la plupart du temps en clôture dans le cadre d'une stratégie néoadjuvante (cf. Discussion).

c) Inhibiteurs de la voie Patched/Sonic Hedgehog

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique du CBC avancé (CBCa) s'est enrichi de nouvelles thérapies ciblées agissant sur la voie SHh.

Actuellement, 2 inhibiteurs sont utilisés en pratique courante, par une action antagoniste de SMO : le vismodegib (GDC-0449, ERIVEDGE©) et le sonidegib (LDE225, ODOMZO©), approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

c.1) Vismodegib

c.1.1) Caractéristiques

Première thérapie ciblée mise au point inhibant la voie SHh, le vismodegib (ERIVEDGE©) a obtenu l'AMM en 2013 et est approuvé par l'EMA et la FDA^{79,80}. Il est inscrit sur la liste des médicaments remboursables depuis 2015. Son prix est de 4361,15€ pour 28 jours de traitement.

Il se présente sous la forme de gélules de 150mg, à prendre quotidiennement.

Sa prescription est hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en oncologie, après discussion en RCP⁶.

Le service médical rendu (SMR) était jugé important, mais l'amélioration du service médical rendu (ASMR) était jugé mineur devant des données d'efficacité limitées à une étude de phase II non comparative.

Son action n'est pas modifiée selon la prise de repas récente, comme l'ont montré des études de pharmacodynamie⁸¹.

c.1.2) Mécanisme d'action

Le vismodegib inhibe la signalisation de la voie SHh, par liaison sélective au récepteur protéique SMO qu'il inhibe, empêchant ainsi la transduction du signal Hedgehog.

c.1.3) Indications

Le vismodegib est indiqué pour le CBC métastatique (CBCm) ou localement avancé (CBCla), pour lesquels une chirurgie ou une radiothérapie ne sont pas appropriées⁶.

c.1.4) Contre-indications

En raison du risque embryotoxique et tératogène suggéré par le rôle de la voie SHh dans l'embryogénèse mais également décrit dans des études animales, le vismodegib est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement (et dans les 2 ans suivant son arrêt).

Un plan de gestion des risques a donc été mise en place par l'obligation d'une contraception efficace et réalisation d'un test de grossesse 7 jours avant l'instauration du traitement, puis tous les mois. Un formulaire de déclaration de grossesse doit être signé et des cartes d'information et brochures doivent être distribuées à l'attention des professionnels de santé et du patient.

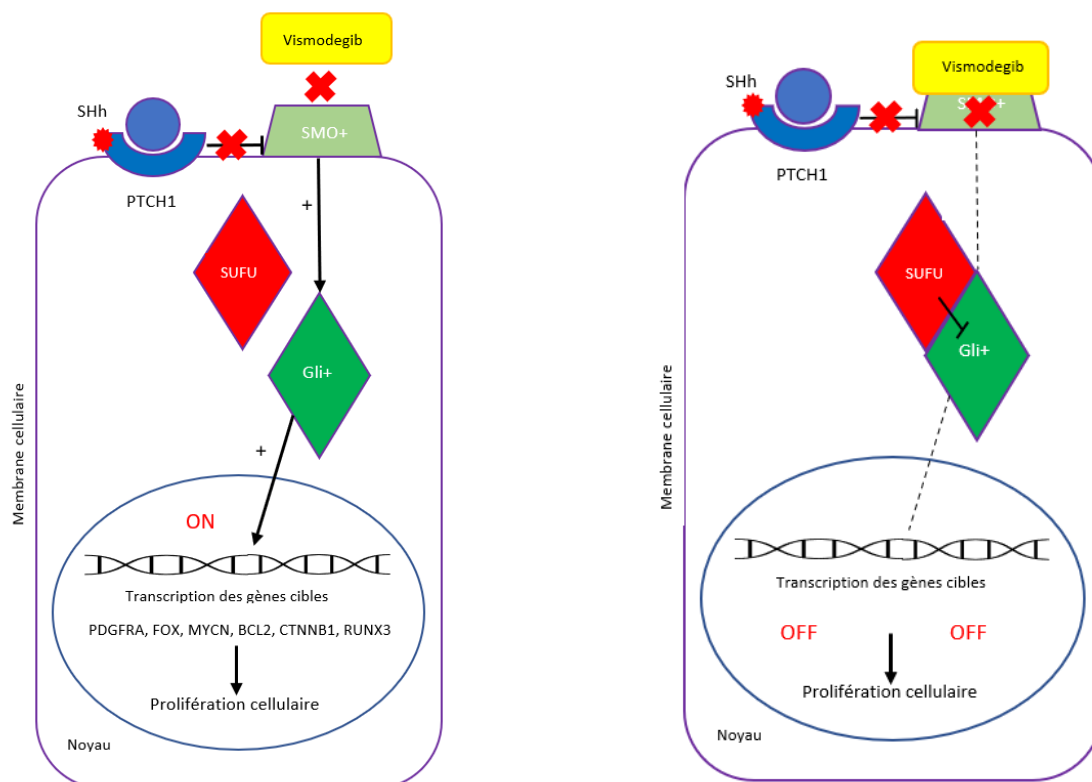


Figure 6. Action du vismodegib

Les hommes doivent également être informés des risques tératogènes du vismodegib par excrétion dans le sperme, imposant également l'utilisation d'une contraception mécanique efficace.

Ce traitement est également contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et en cas d'administration concomitante avec du millepertuis. Enfin, pour des raisons de sécurité, en l'absence de données, le vismodegib n'est pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans.

c.1.5) Données d'efficacité et de tolérance

c.1.5.1) Etude ERIVANCE BCC

Il s'agit du 1^{er} essai de phase II étudiant l'efficacité du vismodegib. C'est un essai multicentrique, international, avec deux cohortes portant sur le CBCm (33 patients) et le CBCla (71 patients). La prise de vismodegib était quotidienne, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable.

L'âge médian de cette population était de 62 ans. La durée médiane de traitement était de 12.9 (0,7-47,8) et 12.7 (1,1-47,8) mois respectivement pour les CBCm et CBCla.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective défini comme la disparition des ulcérations de l'ensemble des lésions cibles et réponse selon les critères *RECIST 1.1*.

Cette réponse pouvait alors être complète (RC) nécessitant une confirmation histologique ou partielle (RP) déterminée sur 2 évaluations cliniques consécutives avec un intervalle minimum de 4 semaines. Des examens paracliniques pouvaient être réalisés.

Le délai moyen pour obtenir une réponse pour les CBCm et les CBCla étaient respectivement de 57 et de 140 jours.

Après un suivi de 39 mois, les taux de réponse étaient de 48.5% (30,8-66,2) pour les CBCm (RP uniquement) et de 60.3% (47,2-71,7) pour les CBCla (31.7% de RC et 28.6% de RP). La durée médiane de survie sans progression était de 9.3 et 12.9 mois respectivement pour les CBCm et CBCla. La durée médiane de traitement était de 26.2 mois.

Les résultats montraient aussi que l'incidence des effets indésirables (EI) était plus importante lorsque l'exposition au vismodegib était de plus de 12 mois. Par ailleurs, ces EI étaient la cause d'arrêt du traitement dans 21.6% des cas^{82,83}.

c.1.5.2) Essai STEVIE

C'est un essai de phase 3, international, incluant 167 centres répartis dans 36 pays, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du vismodegib.

Il s'agit de la plus grosse cohorte concernant le CBC avec 1215 patient inclus de juin 2011 à septembre 2014, après confirmation histologique du diagnostic. Les caractéristiques épidémiologiques étaient comparables à la population cible en pratique. Le vismodegib était dispensé en continu, avec 150mg par jour mais une interruption maximale de 7 semaines était possible en raison d'EI. Aucune réduction de dose n'était autorisée.

La durée médiane d'exposition au traitement était de 8.6 mois. Les patients rapportaient un EI tous grades confondus pour 98% d'entre eux, les plus fréquents étaient les crampes (66%), l'alopecie (62%), la dysgueusie (55%), la perte de poids (41%), l'anorexie (25%) et l'asthenie (24%). Ces EI étaient tolérables car de bas grade (1-2) principalement, bien que 23,8% des patients avaient des effets indésirables sévères (grade 3-4) et que 31% des

patients ont interrompu le traitement pour ces raisons. L'exposition au vismodegib à long terme n'avait pas entraîné de modification de fréquence ou de gravité des EI. Les résultats montrent qu'une majorité des EI régressent dans les 12 mois après l'arrêt du traitement. A noter qu'il n'y avait pas de différence de tolérance entre les patients atteints du syndrome de Gorlin et ceux qui en sont indemnes.

Un des objectifs secondaires était d'évaluer l'efficacité du traitement. Après un suivi médian de 17.9 mois, une réponse était observée pour 68.5% des CBCa (avec 33.4% de RC et 35.1% de RP) et de 36.9% des CBCm (avec 4.8% de RC et 32.1% de RP)^{64,84}.

c.2) Sonidegib

Validé par la FDA en 2015, puis par l'EMA en 2016, le sonidegib (ODOMZO®) est une alternative au vismodegib.

Les mécanismes d'action, indications et contre-indications sont similaires au vismodegib. A noter que ce traitement n'a pas été évalué dans le CBCm.

Le principal essai de phase II (BOLT), est une étude multicentrique, international, randomisé et en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du sonidegib dans le CBCla.

Un groupe recevait le sonidegib à 200mg par jour, et l'autre à 800mg par jour. Seuls les résultats avec prise de 200mg par jour seront présentés ici, soit la posologie validée par la suite, avec les meilleurs résultats.

De manière centralisé, le critère de jugement principal était la meilleure réponse obtenue par les critères RECIST modifiés. Cette réponse était de 47,0% à 6 mois (34,6-59,7%, IC 95%) et de 56,1% à 18 mois (43,3-68,3%, IC 95%). De plus, à 30 mois, la durée médiane de traitement était de 26,1 mois et la PFS médiane était de 22,1 mois.

Tous les patients rapportaient au moins un EI (tous grades confondus) et 53% d'entre eux avaient arrêté le traitement pour ce motif. Les plus fréquents étaient les crampes (54,4%), l'alopécie (49,4%), la dysgueusie (44,3%). Ces EI étaient tolérables car de bas grade (1-2) principalement, bien que sévères soit de haut grade (3-4) avec en premier lieu une perte de poids et des crampes pour 5,1% et 2,5% des patients respectivement⁸⁵.

c.3) Comparaison vismodegib/sonidegib

Les principales différences entre ces deux traitements résident dans la pharmacocinétique car le vismodegib a une action concentration dépendante d'une protéine transporteuse plasmatiche, contrairement au sonidegib. De plus, le sonidegib a une demi-vie plus longue (28-30 jours) et un plus grand volume de distribution (>9000L) que le vismodegib (4-2 jours et 16-27L respectivement).

Il n'est pas prouvé que ces paramètres expliquent les différences d'efficacité et de tolérance à ces traitements. De plus, les résultats des essais sur le vismodegib et le sonidegib ne sont pas comparables dans leur globalité, car la réponse obtenue était évaluée différemment (critères RECIST ou RECIST modifiés, et de manière centralisé ou locale). Cependant, dans l'étude BOLT, une analyse avec ajustement selon les critères RECIST montrait une réponse encore augmentée avec le sonidegib à 60,6% (22,7% de CR et 37,9% de RP) contre 47,6% (35,5-60.6%, IC 95%) avec le vismodegib dans l'étude ERIVANCE.

Des études supplémentaires, au mieux comparatives sont nécessaires, mais il semble que le sonidegib soit responsable de moins d'effets indésirables, et moins sévères que le vismodegib. Selon un avis d'experts, il n'est pas utile de switcher ces 2 molécules en cas d'intolérance ou de résistance, du fait d'un effet de classe avec mode d'action et un profil des EI similaire⁸⁶.

d) Immunothérapie

Initialement, l'immunothérapie PD-L1 a montré une efficacité dans le cas de CBC métastatique seulement, après un autre traitement systémique au préalable, dont le vismodegib.

Pour le CBC, l'expression de PD-L1 est secondaire à d'autres traitements, par stimulation associée à son important potentiel mutagène.

Après plusieurs rapports de cas encourageants, trois essais de phase II sont en cours : l'un utilise le pembrolizumab avec ou sans vismodegib (NCT02690948), l'autre le nivolumab (NCT03012581) et le dernier un nouvel inhibiteur de PD-1 REGN2810 (NCT03132636) dans les CBCm ainsi que les CBCa⁸⁰⁻⁸².

e) Chimiothérapie

La chimiothérapie peut être proposée en dernière ligne thérapeutique, sur décision collégiale en RCP, avec des sels de platine principalement. L'efficacité varie entre 20 et 30% de réponse selon des rapports de cas.

E) BASE CARADERM ([HTTP://WWW.CARADERM.ORG/](http://www.caraderm.org/))

En 2013, l'institut national du cancer (Inca) lance un appel concernant les tumeurs cutanées rares, dans le but de mutualiser les données pour la prise en charge des CBCa qui restent des tumeurs rares au traitement mal codifié.

Un réseau hospitalier national français a alors été créé, CARADERM (Cancers Rares DERMatologiques) afin d'étudier le carcinome de Merkel, les carcinomes annexiels et les CBC nécessitant un traitement systémique, soit les CBCa.

La collecte de données au sein de cette cohorte nationale avait pour objectif d'établir de nouveaux critères épidémiologiques, pronostiques et thérapeutiques.

La base CARADERM regroupe 40 centres régionaux et fait participer de multiples spécialités : oncodermatologues, oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomo-pathologistes et biologistes.

Concernant le CBCa, chaque centre envoie au coordonnateur national les données des patients ayant un CBC inopérable nécessitant un traitement systémique depuis Novembre 2013 (figure 6). Les données démographiques, clinico-histologiques et de suivi sont recueillies de façon anonymisées dans une base de données agréé (Annexe 3).

2^{ÈME} PARTIE:

Article

Prochainement soumis

Efficacy of vismodegib rechallenge, after an initial complete response, in recurrent advanced basal cell carcinomas: retrospective study from the CARADERM database

Adrien BASSOMPIERRE¹, Clémence CAPELLE¹, Fanny ANDRE¹, Hélène BEHAL², Sophie DALAC³, Olivier DEREURE⁴, Céleste LEBBE⁵, Marie BEYLOT-BARRY⁶, Florence GRANEL-BROCARD⁷, Guido BENS⁸, Marie Thérèse LECCIA⁹, Philippe SAIAG¹⁰, Eve MAUBEC¹¹, Jean-Jacques GROB¹², Laurent MORTIER¹, CARADERM.

¹ Department of Dermatology, Claude Huriez Hospital, Lille University Hospital, Lille, France

² Health technology and medical practice assessment, ULR 2694-METRICS, Lille University Hospital, University of Lille, Lille, France

³ Department of Dermatology, Dijon University Hospital, Dijon, France

⁴ Department of Dermatology, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

⁵ Department of Dermatology, Saint-Louis Hospital, AP-HP, Paris University Hospital, Paris, France

⁶ Department of Dermatology, Bordeaux University Hospital, Lyon, France

⁷ Department of Dermatology, Nancy University Hospital, Nancy, France

⁸ Department of Dermatology, Orleans University Hospital, Orleans, France

⁹ Department of Dermatology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

¹⁰ Department of Dermatology, Ambroise-Paré Hospital, AP-HP, Paris University Hospital, Boulogne-Billancourt, France

¹¹ Department of Dermatology, Avicenne Hospital, AP-HP, Paris University Hospital, Bobigny, France

¹² Department of Dermatology, Timone Hospital, AP-HM, Aix-Marseille University Hospital, Marseille, France

Keywords: advanced BCC, SMO inhibitor, vismodegib, recurrence, relapse, retreatment, rechallenge, resistance, CARADERM

Conflict of interest: none

INTRODUCTION:

Basal cell carcinoma (BCC) -a tumor more often indolent with a slow development- is the most common skin cancer and the first Human cancer in adult, which are frequently UV-induced^{7,10}. The gold-standard's treatment is surgery but radiotherapy or topical and physical treatment can be used too^{18,89}.

A small share of theses BCCs are diagnosed after a long delay for different reasons therefore being considered as advanced BCCs (aBCCs) or rarely as metastatic BCCs (mBCCs) with high morbidity and heavy psychologic weight^{20,63,67,90}. aBCCs are a heterogenous group because the definition is blurred, including many factors (tumor's site and size, number, histologic subtype). Indeed, for this elderly population with comorbidities and significant general condition's alteration, after a collegial discussion, the treatment could not be possible beyond an unfavorable benefit-risk balance.

The Sonic Hedgehog pathway (SHh) has a key role in BCC oncogenesis, found through the study of the Gorlin's syndrome^{36,91}. In sporadic BCC, mutations with induced cell proliferation is observed in more than 90% of cases: loss-of-function mutations in the gene protein patched homolog 1 (PTCH1) in 85%, activating mutations in the gene smoothened (SMO) in <10%, and in the gene suppressor of fused homolog (SUFU) in <10%^{23,92}.

Vismodegib blocks the SHh by binding the SMO protein receptor. It was approved by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency respectively in 2012

and 2013 for the aBCC and the mBCC which were unsuitable for another treatment⁷⁹. Subsequently, a new SMO inhibitor (SMOi) was developed for the aBCC, the sonidegib.

In both ERIVANCE and STEVIE studies, efficacy analyses showed a response rate varying to 60,3% at 39 months and 68,5% at 17,9 months, with approximately as many partial response (PR) as complete response (CR)^{64,82,83,93}. Nevertheless, safety analyses revealed a high rate of treatment-emergent adverse events (TEAEs) (98%), with in order of frequency: muscle spasms, dysgeusia, weight loss, alopecia, and asthenia. This toxicity caused treatment interruption for 31% of the patients. Thus, most of the time, vismodegib is stopped as soon as the best overall response is achieved⁹³.

Furthermore, there is no current recommendation on the duration or the regimen (intermittent/continuous) of vismodegib, and the practices is dependent to the center.

In view of the increase in the number of active patients on vismodegib, the question of becoming on or after discontinuing this treatment is important and this long-term evolution is poorly described⁹⁴. *Herms and al* studied the prognostic factors for a complete response on vismodegib. As a secondary objective and not in detail, he showed that in 27 patients with rechallenge on vismodegib after relapse and initial complete response (CR), the best response rate was 85%. The tolerance was not described⁹⁵.

The aim of this study is to evaluate, with patients similar to clinical practice thanks to the CARADERM database, the efficacy and safety, specifically and in details, of SMO inhibitor rechallenge (vismodegib or sonidegib) in recurrence of aBCC, after discontinuation of vismodegib and initial complete response.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patients

This retrospective, multicentric, observational, descriptive, and open study, is based on an extraction from the CARADERM (RAre DERMatological CAncers) accredited database.

CARADERM is a French national hospital network database created in 2013 after a request by the National Cancer Institute (INCA), to improve the management of these rare skin's tumors: Merkel cell carcinomas, adnexal carcinomas and BCC requiring systemic treatment. It was included 40 regional hospitals and it gathers onco-dermatologists, oncologists, anatomo-pathologists, radiotherapists and surgeons.

Patients included had an inoperable or metastatic biopsy confirmed BCC diagnosis with systemic treatment by vismodegib. Patients with Gorlin's syndrome were included too. All patients were over 18 years old.

The non-inclusion criteria were: under 18 years old, incapable (with tutor- or curatorship), and lack of consent.

We obtained a cohort of patients with aBCCs and mBCCs from November 2013 (initiation of the database) to May 27, 2020 and we selected only patients with rechallenge due to a relapse during follow-up after a complete response (CR) initially. The CR was defined clinically or histologically by the local investigators. The relapse was clinically assessed by a new typical BCC lesion on the targeted lesion's area, of any size, and confirmed histologically or not.

Patients received vismodegib with 150mg daily, intermittently or continuously until withdrawal consent, disease progression, disabling adverse events, or other reasons. The

frequency of visits varied from one to six months but was mostly every 3 months. Tumor response was evaluated, by analogy with the RECIST version 1.1, according to these achievements : CR as complete eradication, partial response (PR) as tumor shrinkage $\geq 30\%$ in size, stable disease (SD) as tumor shrinkage $< 30\%$ in size or as an increase in size $< 20\%$, progression (P) as increase in size $> 20\%$ compared to the baseline. The tolerance was evaluated with the TEAEs' system (Treatment-Emergent Adverse Events) defined as side-effects appeared between the 1st day and the 30th day after discontinuation of vismodegib treatment and grading was according to NCI-CTCAE version 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Radiological exams were not systematically performed and were to the physician's appreciation.

All included patients in this base have signed a consent and each center have declared to the National Commission for Information Technology and Liberties.

Procedures

The collected data were as follows: age, sex, metastatic stage, patient with Gorlin's syndrome, location of the target lesion, histological subtype, former treatments, best overall response; side-effects and grade; reasons for stopping and rechallenge treatment.

The main dates (initiation and discontinuation of vismodegib and obtaining CR) were also recapitulated.

The following treatments initiated after relapse were noted, as well as their efficacy.

Outcomes

The primary objective was to evaluate the response rate of the rechallenge with SMOi (vismodegib or sonidegib) after discontinuation and initial complete response.

Secondary objectives were as follows: relapse-free survival (RFS) - the time to relapse or death- for the patients with initial CR ; describe the adverse events (AEs) after rechallenge of vismodegib with a comparison to the first course (appearance or disappearance of AEs and improvement or worsening in grade) and the details of the furthers rechallenge after eventual others discontinuation.

Median time were also expected: overall treatment, first treatment, discontinuation treatment and rechallenge.

All missing data were calculated with the date of last news.

Statistical analysis

Continuous variables are described using the mean and standard deviation or the median and inter-quartile range (IQR). Categorical variables are expressed by frequency and percentage.

The relapse free survival was estimated using the Kaplan Meier method. The relapse or the death were considered as event. The deadline was May 27, 2020, and some of patients have been right-censored.

The statistical analyses were performed with SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

RESULTS

Characteristics of patients with initial CR under vismodegib:

As resumed in the Figure 1, 303 patients received the vismodegib treatment, with an overall response rate of 86.5% (36.3% of CR and 20.2% of PR). The median duration for this first course of vismodegib was 7 months (IQR: 5.0 – 11.0).

On the 303 patients with vismodegib treatment, 110 (36.3%) achieved an initial CR, after a median duration of 7 months (IQR: 6.0 – 11.7). For these patients, the mean age was 72.2. Gorlin's syndrome was diagnosed in 14 patients (12.7%). The more frequent site was the head in 84.5% of cases (ocular region for 22.7%, nasal region for 19.1% and auricular region for 14.5%). The histologic subtype of these tumors was infiltrative for 34.5%, nodular for 20.0%, sclerodermiform for 11.8% and superficial for 5.4%. These tumors are recurrence for 37 of them (33.6%). The prior treatments to vismodegib were surgery for 40.0%, radiotherapy for 10.9%, topical therapy for 2.7%. The most frequent TEAEs related to vismodegib, which concerned 93 patients (84.5%) were as follow: cramps (63.6%), dysgueusia (57.3%), alopecia (51.8%), asthenia (21.8%), weightloss (19.1%) and anorexia (8.2%). This toxicity was major with grades 3 or 4 for 7 patients (6.4%). (Table 1 to 3).

Currently, only 2 patients were still under treatment with persistent CR after a median follow-up of 13 months (IQR: 11.0-15.0). The vast majority discontinued the vismodegib (108, 98.2%) and the main reason was some poorly tolerated side effects in 37.3% of them. This interruption was also due to a complete response for 70 patients (23.3%). Other reasons were a change of therapeutic line despite a clinical response (pseudo-neoadjuvant strategy) for 27 patients (9%), and an inefficiency in 49 patients (16.3%). The other reasons were principally problems in supplying treatments with pharmacy and personal life events.

After obtaining a CR, the median follow-up was 21 months (IQR: 13.5-36.0) and 52 patients (48.1%) relapsed to the deadline. For these patients, the progression occurred in the same site. The median RFS is 24 months (IQR: 13.0-38.0) for these initial CR (Figure 2). All the events are a disease progression, except for 8 patients (7.4%) with death unrelated to disease. The CR was persistent for 20 patients (18.5%) after a median follow-up of 24 months (IQR: 16.5-39.5) (Figure 1).

Characteristics of patients with rechallenge of vismodegib:

After relapse, a rechallenge with a SMOi concerned 35 patients (33 patients by vismodegib and 2 by sonidegib). Their baseline characteristics were comparable to those of the ensemble, except for the more frequent histologic subtype which was the sclerodermiform (8 patients, 22.9%) (Table 1).

Primary objective: With a median duration of retreatment was 5.5 months (IQR: 4.0-9.5), the overall response rate after retreatment was of 61.1% (with 27.8% of CR and 33.3% of PR). If we consider the patients with sonidegib in second course too (one with progression and one with CR), this rate was of 60.0 % (with 28.6% of CR and 31.4% of PR). There were also 7 patients with SD and 7 patients with PD (Figure 1).

Secondary objectives: Concerning tolerance, 23 patients (69.7%) had at least one AE, compared to their first course with 87.8% of patients. The most common side effects were cramps (39.4%), alopecia (39.4%), dysgueusia (36.4%), and weightloss (9.1%). Most of them were grade 1 or 2, but this toxicity was severe (grade 3 or 4) for 7 patients (6.4%) with dysgueusia, cramps and weightloss (Table 3.).

We can observe that compared to the first course, the tolerance is improved (reduction in grade or even disappearance of the AE) during the rechallenge for 14 patients (42.4%),

including 4 patients with a treatment in “holiday regimen”. This tolerance was worsened for 10 patients (30.3%) and was stable for 6 of them (18.2%) (Table 4.).

At the end of the follow-up, 5 patients (14.3%) were still ongoing the treatment and 28 patients (85.7%) stopped after time already described. For 7 patients, a second rechallenge or third course was observed after an interruption with a median time of 6 months (IQR: 0.8-14.0). This second rechallenge had a median time of 7 months (IQR: 5.5-13.5). The ORR was 28.6% (with 14.3% of CR and PR respectively), 2 patients were stable (28.5%) and 2 others were in progression (28.5%).

DISCUSSION

The recurrence after vismodegib discontinuation is an emerging challenge and, to the best of our knowledge, we report the second but the largest multicenter study, after *Herms and al.*, on the CR and his management for aBCC⁹⁶. More specifically, we evaluated the efficacy and the toxicity of the rechallenge with SMO inhibitor due to relapse after initial CR during a first vismodegib course. Indeed, according to us, the most adequate way to determine this response, is to focus on the best responders in first. Likewise, we focus only on a single tumoral target but no other potential BCCs, such as in patients with Gorlin's syndrome for example. We have chosen to study the vismodegib rather than the sonidegib because it has been in use for a longer time with a larger available cohort.

First, *Herms and al.* gather 27 patients with rechallenge from 9 French centers and the overall response rate was of 85% (37% with CR and 48% with PR), which is higher than our result with an overall response rate of 61.1%. This difference could be explained by the follow-up still in progress for 5 of our patients. Indeed, the median follow-up was shorter in our study with 21 months (IQR: 13-36) versus 34.9 months for *Herms and al.* A variation in response assessment could be an explanation too, as illustrated in the primary analysis of ERIVANCE where the concordance between central and investigator review was of 60%, with an overall response rate by central review of 42.9% (30.5-56.0%, 95% CI) and by investigator review of 60.3% (47.2-71.7, 95% CI)⁸². However, for the two studies, this assessment was made by the local investigator and mostly clinically, without systematic medical imaging.

Another explanation could be that *Herms and al.* had 82.4% of patients who were part in both studies (76.5% in the STEVIE study and 5.9% in the MIKIE trial), which is a large proportion compared to our population included, more representative of the clinical practice,

with less strict inclusion and non-inclusion criteria (on age, general condition and co-morbidities), which is a definite advantage. To know, some proves on vismodegib efficacy in immunosuppression or with more than 65 years old are available⁹⁷⁻⁹⁹.

However, the median time until CR and the median time of treatment were comparable to ours results, with respectively 6.0 months (IQR: 4.2-8.6) and 8.4 months (IQR: 6.1-12.1) for *Herms and al.* Moreover, the median RFS for the patients who complete a CR was comparable with 18.4 months (IQR: 13.5-24.8) for *Herms and al.* and with 24 months (IQR: 13-28) in our study.

Nevertheless, one of the biases is that the follow-up and treatment times are variable for each patient because the extraction of the data set was done at the same date for all patients, compared with an assessment after 3 years for *Herms and al.* On the other hand, all patients had at least 3 months of treatment, which is the average time to obtain a response with the vismodegib. Future studies on this database could reduce the right-censored rate, by increasing the occurrence's probability of the event "relapse or death".

Besides, to validate the relevancy of this CARADERM database, we can observe in the whole cohort, a higher but similar response rate (Figure 1) than in previous studies like ERIVANCE^{82,83} or STEVIE^{64,93}, with 36.3% CR versus, respectively, 31.7% and 31.1% CR.

Likewise, the AEs observed are also consistent with dysgeusia, muscle spasm, alopecia, weight-loss, loss of appetite, and asthenia. At least one AE is observed for 98% in the STEVIE study, and 79.9% for our patients. These AE are commonly not severe with 6.9% with grade 3 or 4. This toxicity is for a large part reversible, like the STEVIE study demonstrates that 12 months after treatment discontinuation, 54.5% of patients were free of any AEs⁹³. The 2 patients with rechallenge under sonidegib were not considerate because the tolerance differs significantly compared to vismodegib⁸⁵.

The best management of AEs is another challenge, with prevention as far as possible to ensure compliance. A randomized double-blind trial, with vismodegib or placebo for a BCC in Gorlin's syndrome, describe a reduction in the total lesion size and the total of new BCC for all patients treated¹⁰⁰. Most of these patients stopped the vismodegib due to AEs, with secondary new increase of these two last parameters, illustrating the importance of a long-term treatment. Mild AEs with grade 1 or 2 tend inexorably with time to an altered quality of life. Patients with discontinuation treatment are frequently responders (CR or PR), and the balance become unfavorable due to side-effects considered "annoying", like the alopecia for example.

Guidelines have been published to enable an optimal benefit from therapy with AEs related to a class effect in the SHh, and to educate physicians and patients¹⁰¹. Normally, the pathway is activated after an injury for myogenic and angiogenic regeneration, play an important role in taste function and is active in the hair follicle with transition from anagen to telogen phase^{102–104}. Thereby, it is necessary to inform, prevent and care with teaching passive stretching, hydration, gentle physical activity, use of calcium channel blockers or cannabis and others for the muscle spasms; consult regularly a nutritionist with dietary enrichment for the dysgueusia; camouflage methods or minoxidil and dihydrotestosterone inhibitors for the alopecia^{105,106}.

In our study, the tolerance after rechallenging was greater than the previous course, with 69.7% of patients with at least one AE, with mild severity and an improvement for 42.4% of them. This could be explained by a treatment in "holiday regimen" for 4 patients. This practice is most often used for the rechallenge as suggested by recent studies and other case reports, such as the MIKIE trial by *Dréno and al* with better tolerance and undiminished efficiency¹⁰⁷. In our study, 8 patients (24.24%) were involved.

The results show an acceptable response rate for the rechallenge after relapse for aBCC with initial CR, with an ORR of 61.1 % of patients. This reversible disease after vismodegib discontinuation and re-inducible response with his retreatment have recently been explored in mice and humans (with tissues samples). SMO inhibitor (SMOi) lead to BCC regression by cellular differentiation but a small part persists in a quiescent state, characterized by the expression of Lgr5 (expressed in epithelial stem cells). This expression depends on the SHh pathway but on the Wnt pathway too. That is the reason why this expression drastically drops with SMOi but persist at a low level. A part of the tumor became drug-tolerant, explaining why some of them persist clinically as partials responders, which has nothing to do with genetic resistance because the tumor is not growing during the treatment. However, the relapse after discontinuation is classic, secondary to re-enter in cell cycle proliferation of the quiescent cells¹⁰⁰. In these studies, new treatment cycles permit new responses, all things kept otherwise. Lastly, *in vivo* model showed a synergy in inhibition of both SHh and Wnt pathway with eradication of quiescent cells and preventing tumor relapse, avoiding any risk of secondary resistance^{108–110}.

For that, a limitation to our study could be an overestimation of CR, consistent with theses last data and with reports where histology finds residual tumor in clinical BCC with the appearance of CR. Here, biopsy to confirm CR was not systematic and not specified in the database, but the excision of the entire lesion will never be fully analyzed, and residual tumor can be concealed in fibrosis cicatricial tissue. On the other hand, CR could be underestimated too, because the residual scar could be confusing with telangiectasia. A prior histology before the assessment of CR could be interesting in the further studies.

A novel regimen was reported in a recent retrospective and monocentric study. After successful CR with vismodegib, 27 patients continued the treatment once a week (150mg)

and 12 stopped for a year. No cases of recurrence and low toxicity was observed in the “drug holiday” regimen (mild dysgeusia in 48% and muscle spasms in 29.6% of patients), while the recurrence rate was 26.6% the one with no treatment¹¹¹. Further studies are needed in this optic, but also for the efficacy and the tolerance analysis, with and without intermittent or sequential treatment. We can imagine this regimen maintain the LGR2 cells quiescent and inhibit their reactivation with a regular intermittent low dose therapy.

Due to a high best overall response rate, an innovant alternative could be the surgery -the gold standard method- after initial response (PR or CR). The objective here would be to operate on patients as soon as eligibility is reached, from a neo-adjuvant perspective, especially for tumors in sensitive locations. Some case-reports, a small study (11 patients) confirms this idea^{112,113}. *Mortier and al.* lead a larger study, VISMONEO, with 55 patients included treated by 4 to 10 months with vismodegib, until the best response before a surgery is performed (114). This trial is currently ongoing. (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02667574).

In sum, beyond this overall response rate, we can observe from these patients initially in CR (33; 100%), a new CR in 10 patients only (28.6%) after the rechallenge. Moreover, the PD rate was 21.2%. These points raise questions about the relapse’s mechanism and a potential secondary resistance, with therapeutic interest when other options remain impossible.

The BCC relies his growth exclusively to the SHh pathway, and strategies to overcome resistance to SMOi could be acting at the level or below SMO. A primary resistance is observed especially for the tumors for which the oncogenesis depends on Gli, SUFU or SMO mutations (with independent activation). A secondary resistance with SMO mutations was showed in more than 50% of refractory aBCC with SMOi, in a few small studies. These

mutations lead to conformational rearrangement and obstruction of the drug action, or by release of autoinhibition. First described in medulloblastoma, then in BCC, the main mechanism to resistance is the SMOi himself to upregulate the SHh and select clone or even accelerates his development^{115,116}. As a reminder, a resistance to sonidegib is also expected in case of vismodegib resistance^{25,117}.

Furthermore, the taladegib – another SMOi - suggest in a phase 1 trial a potential benefit for patients previously treated with others SMOi, by action on another site¹¹⁸.

Antagonism of SHh pathway downstream SMO is effective with for example, GANT61, the most studied GLI inhibitor, and four new Hedgehog pathway inhibitors (HPIs) have been described with many current studies¹¹⁹.

Since some patients were resisting with SMOi without mutation found in this pathway, the noncanonical SHh pathway was discovered, whose the elucidation is in progress and open the road to other or combined therapy, with targeted therapies addressing these others oncogenic transcription factors by Gli transcription (inhibitors of mTOR, NF-KB, TGF- β or PI3K)^{120–122}. Buparlisib (PI3K inhibitor, a suppressor of SUFU) is being studied in a promising phase II trial in combination with sonidegib in aBCC (NCT02303041). They might have a better therapeutic index with for example sparing stem cells, which is responsible of AEs for the SMOi^{8,119}.

Indeed, to our knowledge, the BCC has the highest mutational burden, and with this plethora of target, we can imagine a personalized medicine in the future¹²³. A NGS sequencing or an equivalent led to specifics drugs, as a recent case report with CR in mBCC treated by pazopanib (anti-VEGFR) after molecular biology found a corresponding mutation^{124,125}.

By the same way, PD-L1 immunotherapy shown great efficacy in metastatic BCC treated in first line with systemic therapy including SMOi. Major expression of PD-L1 is secondary to others treatments, like showed in several case reports^{87,126}. To assess this option, two phase II trials are in progress: the one use pembrolizumab with or without vismodegib (NCT02690948) and the other a novel PD-1 inhibitor REGN2810 (NCT03132636) in aBCCs, not only metastatic.

Thus, this study has some limitations like all the retrospectives studies, with missing data and lost-of-follow-up, due to judgment criterion chose posteriori. Then, the different assessments were not centrally reviewed. Furthermore, CARADERM is recent, and the number of patients is limited, particularly those with rechallenge.

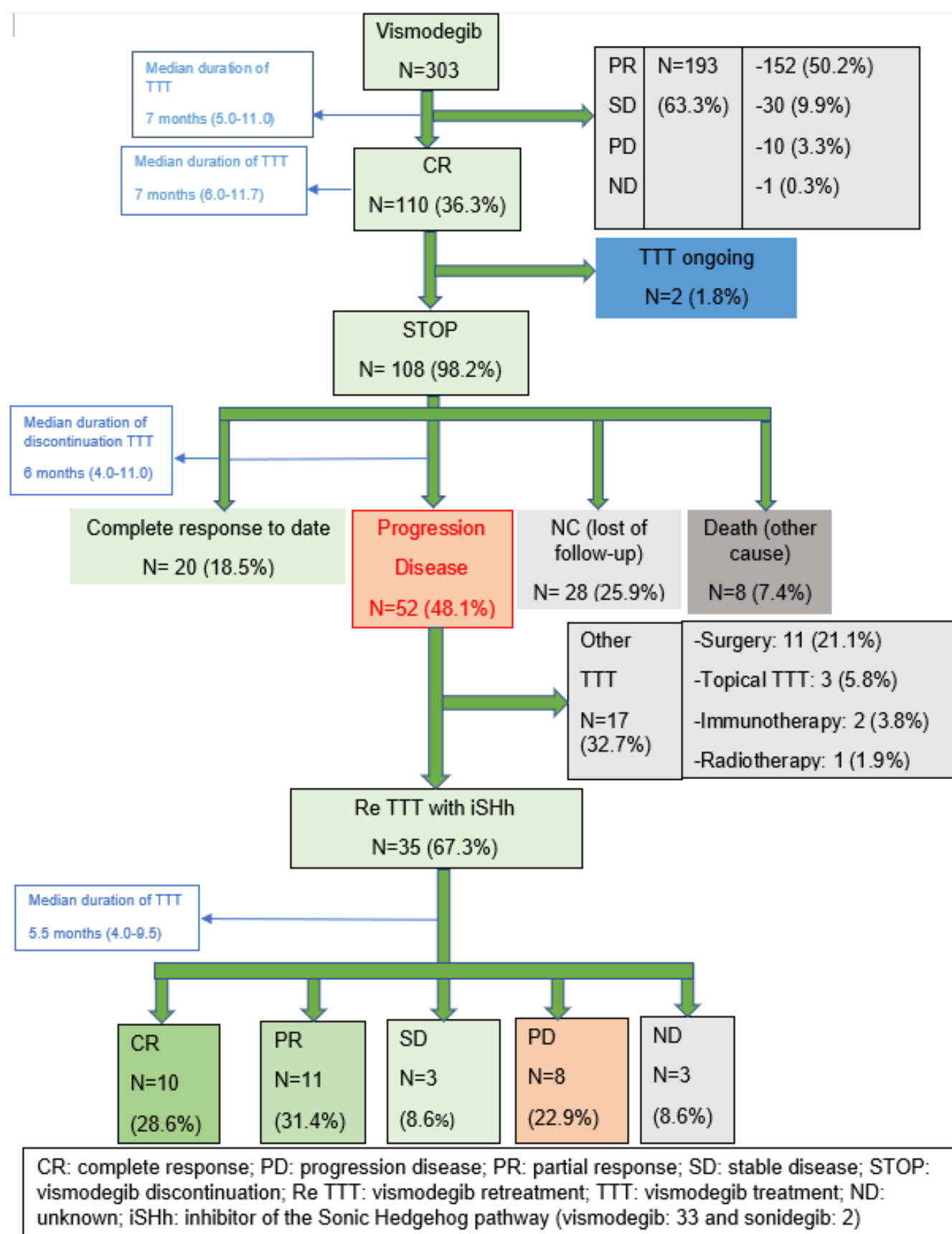


Figure 1. Study profile

Table 1. Baseline characteristics and demographics of all patients treated by vismodegib. Values are expressed by frequency (percentage) unless otherwise indicated.

Missing data (n): a: 32; b: 15; c: 12; d: 2; e: 27; f: 12

	Patients with CR (n= 110)	Patients with CR and rechallenge (n= 35)
Men	70 (63.6)	19 (54.3)
Age, mean (SD), years	72.2	69.6
Age group > 65 yrs	76 (69.1)	21 (60.0)
Gorlin's syndrome	^c	^d
Yes	14 (12.7)	7 (20.0)
No	84 (76.4)	26 (74.3)
Site		
Head		
Auricular region	93 (84.5)	31 (88.6)
Ocular region	16 (14.5)	3 (8.6)
Front	25 (22.7)	4 (11.4)
Nose	5 (4.5)	2 (5.7)
Cheek	21 (19.1)	10 (28.6)
Scalp	8 (7.3)	4 (11.4)
Temple	7 (6.4)	4 (11.4)
Mandible/Chin	3 (2.7)	0 (0)
Lips	1 (0.9)	1 (2.9)
Multiple	2 (1.8)	1 (2.9)
Neck	3 (2.7)	2 (5.7)
Trunk	0 (0.0)	0 (0)
Upper limb	7 (6.4)	2 (5.7)
Inferior limb	7 (6.4)	0 (0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0)
Metastatic stage	3 (2.7)	2 (5.7)
Histology	^e	^f
Sclerodermiform	6 (5.4)	8 (22.9)
Superficial	22 (20.0)	1 (2.9)
Nodular	38 (34.5)	5 (14.3)
Infiltrative	1 (0.9)	7 (20.0)
Trichoblastic	1 (0.9)	1 (2.9)
Other	1 (0.9)	1 (2.9)

Table 2. Causes of discontinuation treatment with vismodegib. Values are expressed by frequency (percentage)

	First discontinuation (n= 301)
Response	72 (24.0)
<i>Complete response</i>	70 (23.3)
<i>Partial response</i>	2 (0.7)
Change of treatment with response	27 (9.0)
<i>Change of treatment with CR</i>	6 (2.0)
<i>Change of treatment with PR</i>	21 (7.0)
Inefficiency/change of treatment	49 (16.3)
Intolerance	112 (37.3)
Other	11 (3.7)
Lost view	15 (5.0)
Unknown	15 (5.0)

Table 3. Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) related with vismodegib.

Values are expressed by frequency (percentage).

Patients treated				Patients treated with			Patients with vismodegib rechallenge after discontinuation and complete response		
	with vismodegib (n=303)			vismodegib and obtained a complete response (n=110)			(n=33)		
Patients with side effects	242 (79.9)			93 (84.5)			23 (69.7)		
Patients without side effects	35 (11.5)			13 (11.8)			9 (27.3)		
Number of events	711			273			44		
Dysgueusia	169 (55.8)	Grade 1/2	164 (54.1)	63 (57.3)	Grade 1/2	61 (55.4)	12 (36.4)	Grade 1/2	8 (24.2)
		Grade 3/4	5 (1.6)		Grade 3/4	2 (1.8)		Grade 3/4	4 (12.1)
Cramps	181 (59.7)	Grade 1/2	175 (57.7)	70 (63.6)	Grade 1/2	68 (61.8)	13 (39.4)	Grade 1/2	12 (36.4)
		Grade 3/4	6 (2.0)		Grade 3/4	2 (1.8)		Grade 3/4	1 (3.0)
Alopecia	127 (41.9)	Grade 1/2	122 (40.3)	57 (51.8)	Grade 1/2	56 (50.9)	13 (39.4)	Grade 1/2	13 (39.4)
		Grade 3/4	5 (1.6)		Grade 3/4	1 (0.9)		Grade 3/4	0 (0.0)
Asthenia	77 (25.4)	Grade 1/2	76 (25.1)	24 (21.8)	Grade 1/2	24 (21.8)	2 (6.1)	Grade 1/2	2 (6.1)
		Grade 3/4	1 (0.3)		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)
Weightloss	59 (19.5)	Grade 1/2	56 (18.5)	21 (19.1)	Grade 1/2	20 (18,2)	3 (9.1)	Grade 1/2	2 (6.1)
		Grade 3/4	3 (1.0)		Grade 3/4	1 (0.9)		Grade 3/4	1 (3.0)
Anorexia	27 (8.9)	Grade 1/2	27 (8.9)	9 (8.2)	Grade 1/2	9 (8.2)	2 (6.1)	Grade 1/2	2 (6.1)
		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)
Diarrhea	21 (6.9)	Grade 1/2	20 (6.6)	7 (6.4)	Grade 1/2	6 (5.4)	2 (6.1)	Grade 1/2	2 (6.1)
		Grade 3/4	1 (0.3)		Grade 3/4	1 (0.9)		Grade 3/4	0 (0.0)
Nausea/vomiting	18 (5.9)	Grade 1/2	18 (5.9)	7 (6.4)	Grade 1/2	7 (6.4)	0 (0.0)	Grade 1/2	0 (0.0)
		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)
Arthralgia	10 (3.3)	Grade 1/2	10 (3.3)	3 (2.7)	Grade 1/2	3 (2.7)	0 (0.0)	Grade 1/2	0 (0.0)
		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)
Abdominal pain	10 (3.3)	Grade 1/2	10 (3.3)	4 (3.6)	Grade 1/2	4 (3.6)	1 (3.0)	Grade 1/2	1 (3.0)
		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)
Hepatic cytolysis	6 (2.0)	Grade 1/2	6 (2.0)	0 (0.0)	Grade 1/2	0 (0.0)	0 (0.0)	Grade 1/2	0 (0.0)
		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)
Constipation	6 (2.0)	Grade 1/2	6 (2.0)	4 (3.6)	Grade 1/2	4 (3.6)	0 (0.0)	Grade 1/2	0 (0.0)
		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)		Grade 3/4	0 (0.0)
Unknown	26 (8.6)	Grade 1/2		4 (3.6)	Grade 1/2		0 (0.0)	Grade 1/2	

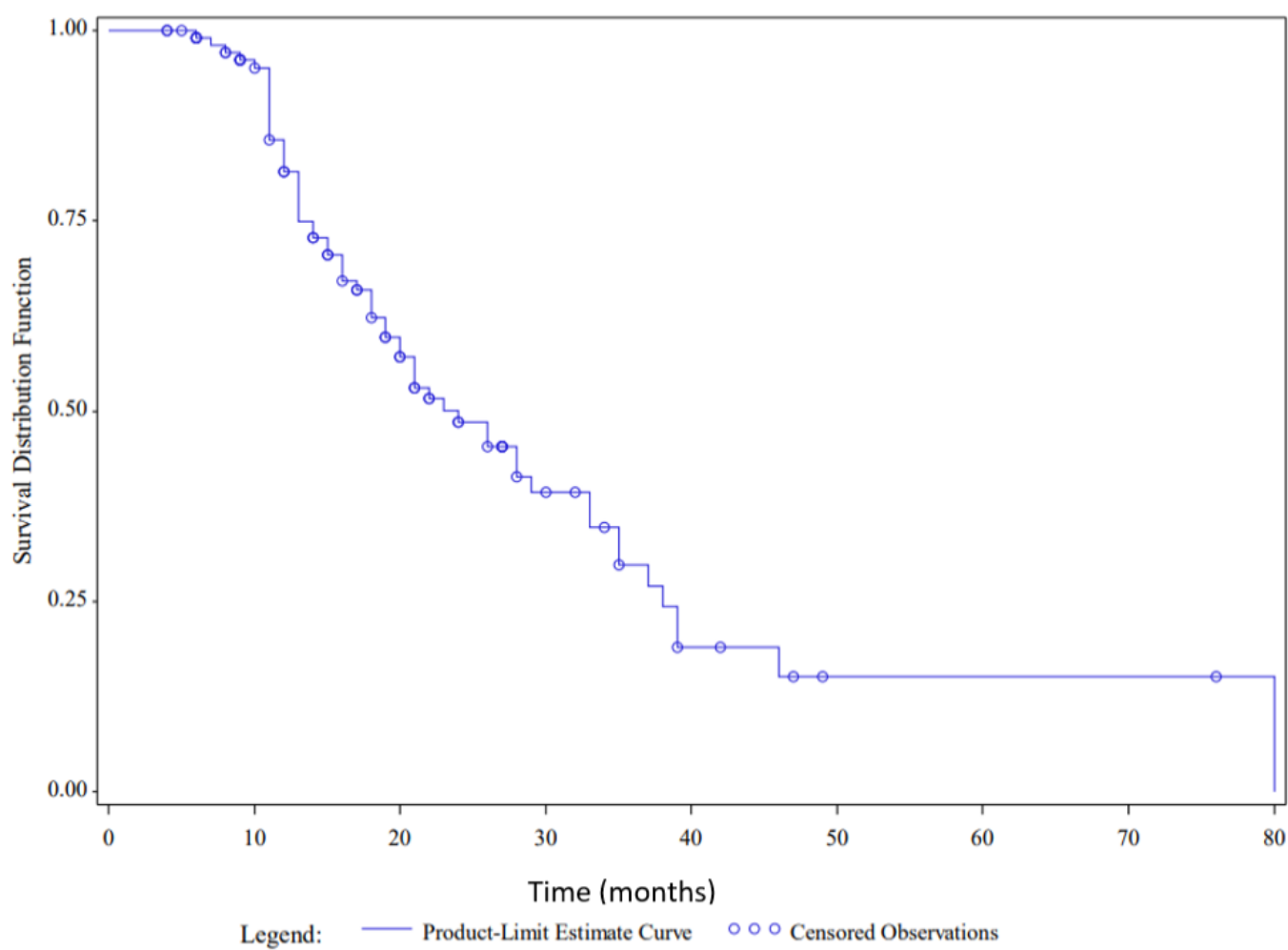


Figure 2. RFS of patients in CR with first course of vismodegib.

Right censored: 22 (20.0%) and loss follow-up: 28 (25.5%).

Table 4. Adverse events before and after the rechallenge for patient in initial CR and relapse

First/Rechallenge treatment	Tolerance, with symptom (grade)	Change in dosage	Duration of the treatment, months
First	alopecia (3)	No	7
Rechallenge	-	YES, 3 /5 weeks	7
First	alopecia (1), cramps (1), anorexia (1)	No	3
Rechallenge	-	YES, 3 /5 weeks	4
First	alopecia (1), cramps (2), dysgueusia (1), weightloss (1)	No	5
Rechallenge	alopecia (2)	No	4
First	alopecia (1)	No	4
Rechallenge	alopecia (2)	No	5
First	cramps (1), dysgueusia (1)	No	6
Rechallenge	-	No	8
First	dysgueusia (1), cramps (1)	No	7
Rechallenge	dysgueusia (1), cramps (1)	No	4
First	-	No	5
Rechallenge	alopecia (1)	No	6
First	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (1)	No	8
Rechallenge	-	No	6
First	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (2)	No	12
Rechallenge	-	No	12
First	dysgueusia (2), abdominal pain (2)	No	12
Rechallenge	dysgueusia (1)	No	2
First	-	No	8
Rechallenge	alopecia (1), cramps (1)	No	2
First	weightloss (?)	No	3
Rechallenge	lost-of-follow up	No	3
First	-	No	9
Rechallenge	-	No	12
First	dysgueusia (2), alopecia (1), cramps (1), constipation (1)	No	6
Rechallenge	dysgueusia (2), alopecia (1), cramps (1)	No	7
First	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (2)	No	6
Rechallenge	alopecia (2), cramps (3)	No	10
	alopecia (2), cramps (2)	YES, 2 /4 weeks	15
First	-	No	5
Rechallenge	alopecia (1), anorexia (2), weightloss (3)	No	5
First	dysgueusia (2), alopecia (2), cramps (2), asthenia (2)	No	4
	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (1), asthenia (1)	YES, 1 /2 days	1
Rechallenge	cramps (2)	No	6
First	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (1)	No	2
	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (1)	YES, 1 /2 months	6
Rechallenge	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (1)	YES, 1/3 months	4
First	dysgueusia (1)	No	7
Rechallenge	dysgueusia (1), cramps (1)	No	9
First	dysgueusia (2), alopecia (1)	No	6
Rechallenge	dysgueusia (1), asthenia (1)	No	6
	dysgueusia (1), asthenia (1)	YES, 1 /4 weeks	6
First	cramps (1), asthenia (1)	No	11
Rechallenge	alopecia (1)	No	6
First	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (1)	No	2
Rechallenge	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (1)	YES, 1 /2 months	5
First	dysgueusia (1), cramps (1), asthenia (1), diarrhea (2)	No	10
Rechallenge	dysgueusia (1), cramps (1), asthenia (1), diarrhea (1), alopecia (1)	No	15
First	alopecia (1), cramps (1)	No	8
Rechallenge	-	YES, 1 /3 months	13
First	dysgueusia (2), weightloss (2), cramps (1),	No	7
Rechallenge	dysgueusia (2), weightloss (2), anorexia (1), asthenia (1),	No	4
First	dysgueusia (1)	No	5
Rechallenge	-	No	6
First	dysgueusia (1), cramps (1)	No	3
Rechallenge	dysgueusia (2), cramps (2)	No	2
First	dysgueusia (1), cramps (1)	No	6
Rechallenge	lost-of-follow-up	No	?
First	cramps (1), weightloss (1), asthenia (1), vomiting (1), abdominal pain (1)	No	8
Rechallenge	cramps (1), weightloss (1), diarrhea (1)	No	10
First	cramps (1)	No	5
Rechallenge	cramps (2), dysgueusia (2), anorexia (2)	No	6
First	dysgueusia (1), alopecia (1), anorexia (2)	No	6
Rechallenge	-	YES, 5 /7 days	2
First	cramps (1), abdominal pain (2)	No	9
Rechallenge	cramps (1), abdominal pain (2)	No	36
First	dysgueusia (1), alopecia (1), cramps (1), asthenia (1)	No	14
Rechallenge	lost-of-follow-up	No	?

CONCLUSION

Our study suggests the re-challenge is still a therapeutic option, but the efficacy and the tolerance are slightly degraded. The bio cellular mechanisms are progressively explained, like the relapse's and secondary resistance's mechanisms. Combined therapies or neo-adjuvants strategies might be considered. Additional studies are needed, including with a larger and more complete CARADERM cohort.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Nombre de références utilisées dans l'article : 52

1. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncol Lond Engl*. 2015 Nov;11(22):3011–21.
2. van Hattem S, Aarts MJ, Louwman WJ, Neumann H a. M, Coebergh JWW, Looman CWN, et al. Increase in basal cell carcinoma incidence steepest in individuals with high socioeconomic status: results of a cancer registry study in The Netherlands. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):840–5.
3. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011 Apr;86(2):292–305.
4. Kiiski V, de Vries E, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BHC, et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 2010 Aug;146(8):848–55.
5. de Vries E, Micallef R, Brewster DH, Gibbs JH, Flohil SC, Saksela O, et al. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. *Arch Dermatol*. 2012 Mar;148(3):347–54.
6. Haute Autorité de Santé. ERIVEDGE (vismodegib), antinéoplasique [Internet]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1721873/fr/erivedge-vismodegib-antineoplasique
7. Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001 Oct;63(1–3):8–18.
8. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008 Oct;8(10):743–54.
9. Little MP. Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot*. 2009 Jun;29(2A):A43-59.
10. Madan V, Lear JT, Szeimies R-M. Non-melanoma skin cancer. *Lancet Lond Engl*. 2010 Feb 20;375(9715):673–85.
11. Parren LJMT, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):30–4.
12. 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(3):194–9.
13. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part II). *J Am Acad Dermatol*. 1991 Feb;24(2 Pt 1):161–75.
14. Kore-eda S, Horiguchi Y, Ueda M, Toda K, Imamura S. Basal cell carcinoma cells resemble follicular matrix cells rather than follicular bulge cells: immunohistochemical and ultrastructural comparative studies. *Am J Dermatopathol*. 1998 Aug;20(4):362–9.
15. Sellheyer K, Krahl D. Basal cell (trichoblastic) carcinoma common expression pattern for epithelial cell adhesion molecule links basal cell carcinoma to early follicular embryogenesis, secondary hair germ, and

- outer root sheath of the vellus hair follicle: A clue to the adnexal nature of basal cell carcinoma? *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):158–67.
16. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jan;62(1):67–75.
 17. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob AA, Levi A, Hodak E, et al. The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019 May 1;80(5):1380–8.
 18. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2019 Sep;118:10–34.
 19. Staub G, Revol M, May P, Bayol J-C, Verola O, Servant J-M. [Excision skin margin and recurrence rate of skin cancer: a prospective study of 844 cases]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008 Oct;53(5):389–98.
 20. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2014 Mar;50(4):774–83.
 21. Sinx KAE, Roemen GMJM, van Zutven V, Janssen R, Speel E-JM, Steijlen PM, et al. Vismodegib-resistant basal cell carcinomas in basal cell nevus syndrome: Clinical approach and genetic analysis. *JAAD Case Rep.* 2018 Apr 30;4(5):408–11.
 22. Figueira JA, Batista FR de S, Rosso K, Veltrini VC, Pavan AJ. Delayed Diagnosis of Gorlin-Goltz Syndrome: The Importance of the Multidisciplinary Approach. *J Craniofac Surg.* 2018 Sep;29(6):e530–1.
 23. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2012 May;66(5):e167-178.
 24. Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corden JL, Westphal H, et al. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature.* 1996 Oct 3;383(6599):407–13.
 25. Girardi D, Barrichello A, Fernandes G, Pereira A. Targeting the Hedgehog Pathway in Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *Cells.* 2019 12;8(2).
 26. Xin M, Ji X, De La Cruz LK, Thareja S, Wang B. Strategies to target the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy. *Med Res Rev.* 2018;38(3):870–913.
 27. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Feb 20;18(1):8–20.
 28. Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, et al. Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature.* 1998 Jan 1;391(6662):90–2.
 29. Teh M-T, Wong S-T, Neill GW, Ghali LR, Philpott MP, Quinn AG. FOXM1 is a downstream target of Gli1 in basal cell carcinomas. *Cancer Res.* 2002 Aug 15;62(16):4773–80.

30. Ozakyol A, Ozdemir M, Artan S. Fish detected p53 deletion and N-MYC amplification in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2006 Apr;53(68):192–5.
31. Howell BG, Solish N, Lu C, Watanabe H, Mamelak AJ, Freed I, et al. Microarray profiles of human basal cell carcinoma: insights into tumor growth and behavior. *J Dermatol Sci*. 2005 Jul;39(1):39–51.
32. Saldanha G, Ghura V, Potter L, Fletcher A. Nuclear beta-catenin in basal cell carcinoma correlates with increased proliferation. *Br J Dermatol*. 2004 Jul;151(1):157–64.
33. Watson S, Serrate C, Vignot S. [Sonic Hedgehog signaling pathway: from embryology to molecular targeted therapies]. *Bull Cancer (Paris)*. 2010 Dec;97(12):1477–83.
34. Salto-Tellez M, Peh BK, Ito K, Tan SH, Chong PY, Han HC, et al. RUNX3 protein is overexpressed in human basal cell carcinomas. *Oncogene*. 2006 Dec 7;25(58):7646–9.
35. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146 Suppl 61:17–9.
36. Daya-Grosjean L, Couvé-Privat S. Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett*. 2005 Jul 28;225(2):181–92.
37. Bonifas JM, Pennypacker S, Chuang PT, McMahon AP, Williams M, Rosenthal A, et al. Activation of expression of hedgehog target genes in basal cell carcinomas. *J Invest Dermatol*. 2001 May;116(5):739–42.
38. Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol*. 1993 Jan;100(1):35S–41S.
39. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB, Köhler B, Schönicke A, Scharwächter C, et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2005 Jan;152(1):43–51.
40. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2020 Apr 12]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272312/fr/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-du-carcinome-basocellulaire-de-l-adulte
41. Agence nationale d'accréditation et de l'évaluation en santé. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique, prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte. 2004.
42. Pinatel B, Mojallal A. [Diagnosis and treatment management of basal cell skin carcinoma - guidelines analysis]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2012 Apr;57(2):92–105.
43. Mosterd K, Krekels GAM, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BAB, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol*. 2008 Dec;9(12):1149–56.
44. Veness MJ. The important role of radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer and other cutaneous entities. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008 Jun;52(3):278–86.

45. Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):748–55.
46. Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018 02;169(7):456–66.
47. Collins A, Savas J, Doerfler L. Nonsurgical Treatments for Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol Clin*. 2019 Oct 1;37(4):435–41.
48. Kauvar AN, Cronin T, Roenigk R, Hruza G, Bennett R. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment: Basal Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg*. 2015 May;41(5):550–71.
49. Farhangian ME, Snyder A, Huang KE, Doerfler L, Huang WW, Feldman SR. Cutaneous cryosurgery in the United States. *J Dermatol Treat*. 2016;27(1):91–4.
50. Mallon E, Dawber R. Cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. Assessment of one and two freeze-thaw cycle schedules. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 1996 Oct;22(10):854–8.
51. Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM, Roozeboom MH, Sommer A, Essers BAB, et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):527–33.
52. Bettencourt MS. Treatment of superficial basal cell carcinoma with ingenol mebutate gel, 0.05%. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:205–9.
53. Siller G, Rosen R, Freeman M, Welburn P, Katsamas J, Ogbourne SM. PEP005 (ingenol mebutate) gel for the topical treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a randomized phase IIa trial. *Australas J Dermatol*. 2010 May;51(2):99–105.
54. DIMITROVA EK. Picato [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 2020 Oct 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato>
55. Brinkhuizen T, Frencken KJA, Nelemans PJ, Hoff MLS, Kelleners-Smeets NWJ, Zur Hausen A, et al. The effect of topical diclofenac 3% and calcitriol 3 µg/g on superficial basal cell carcinoma (sBCC) and nodular basal cell carcinoma (nBCC): A phase II, randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):126–34.
56. Basset-Seguin N. [PDT panoramic view. Principle, photosensitizers, light sources and validated indications in dermatology]. *Ann Dermatol Venerol*. 2013 Nov;140 Suppl 2:223–8.
57. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007 Sep;143(9):1131–6.
58. Savoia P, Deboli T, Previgliano A, Broganelli P. Usefulness of Photodynamic Therapy as a Possible Therapeutic Alternative in the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2015 Sep 28;16(10):23300–17.

59. Treatment of basal cell carcinoma with sequential photodynamic therapy and imiquimod cream may improve long-term patient outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May 1;72(5):AB194.
60. Shokrollahi K, Javed M, Aeuyung K, Ghattaura A, Whitaker IS, O'Leary B, et al. Combined carbon dioxide laser with photodynamic therapy for nodular and superficial basal cell carcinoma. *Ann Plast Surg*. 2014 Nov;73(5):552–8.
61. Barlow JO, Zalla MJ, Kyle A, DiCaudo DJ, Lim KK, Yiannias JA. Treatment of basal cell carcinoma with curettage alone. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jun;54(6):1039–45.
62. Sahl WJ, Snow SN, Levine NS. Giant basal cell carcinoma. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1994 May;30(5 Pt 2):856–9.
63. Amici JM, Battistella M, Beylot-Barry M, Chatellier A, Dalac-Ra S, Dreno B, et al. Defining and recognising locally advanced basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol EJD*. 2015 Dec;25(6):586–94.
64. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob J-J, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):729–36.
65. Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O'Neill C, Kisa R, 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 Nov 1;75(5):957-966.e2.
66. Becquart O, Arpinon J, Capelle C, et al. Carcinomes basocellulaires avancés (CBC) avancés nécessitant un traitement systémique : état des lieux du réseau CARADERM. 145:S95-6. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2018;
67. Alam M, Goldberg LH, Silapunt S, Gardner ES, Strom SS, Rademaker AW, et al. Delayed treatment and continued growth of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2011 May;64(5):839–48.
68. Randle HW, Roenigk RK, Brodland DG. Giant basal cell carcinoma (T3). Who is at risk? *Cancer*. 1993 Sep 1;72(5):1624–30.
69. Douard P-A, Bedane C. Tumeurs cutanées avancées et historiques, pourquoi un retard de prise en charge ? : étude épidémiologique menée en Haute-Vienne et départements limitrophes. France; 2019.
70. Safer MA, Tharps QJ, Jackson TC, Leventhal H. Determinants of three stages of delay in seeking care at a medical clinic. *Med Care*. 1979 Jan;17(1):11–29.
71. Andersen BL, Cacioppo JT. Delay in seeking a cancer diagnosis: delay stages and psychophysiological comparison processes. *Br J Soc Psychol*. 1995 Mar;34 (Pt 1):33–52.
72. Renzi C, Mastroeni S, Passarelli F, Mannooranparampil TJ, Caggiati A, Potenza C, et al. Factors associated with large cutaneous squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):404–11.
73. Legrand A, Quintard B, Garrousteigt C, Beylot-Barry M. From neglect to earlier diagnosis: a qualitative meta-analysis of psycho-social factors associated with consultation delay in advanced basal cell carcinoma. *JEADV*. 2020;

74. Migden M, Xie J, Wei J, Tang W, Herrera V, Palmer JB. Burden and treatment patterns of advanced basal cell carcinoma among commercially insured patients in a United States database from 2010 to 2014. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):55-62.e3.
75. Steenrod AW, Smyth EN, Bush EN, Chang ALS, Arron ST, Helfrich YR, et al. A Qualitative Comparison of Symptoms and Impact of Varying Stages of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Ther*. 2015 Sep;5(3):183–99.
76. Shingler SL, Garside J, Samanta K, Lear JT, Keohane S, Lloyd AJ. Utilities for advanced basal cell carcinoma. *J Med Econ*. 2013;16(6):777–83.
77. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB, Goldman ND, Acostamadiedo JM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Mar;48(3):425–9.
78. Lohuis PJFM, Joshi A, Borggreven PA, Vermeeren L, Zupan-Kajcovski B, Al-Mamgani A, et al. Aggressive basal cell carcinoma of the head and neck: challenges in surgical management. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2016 Nov;273(11):3881–9.
79. Vismodegib [Internet]. US Food and Drug Administration; 2012. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
80. European Public Assessment Report: Erivedge [Internet]. European Medicines Agency; 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002602/WC500146821.pdf
81. Sharma MR, Karrison TG, Kell B, Wu K, Turcich M, Geary D, et al. Evaluation of food effect on pharmacokinetics of vismodegib in advanced solid tumor patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Jun 1;19(11):3059–67.
82. 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 Jun;72(6):1021-1026.e8.
83. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin 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 16;17(1):332.
84. 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 Oxf Engl 1990*. 2017;86:334–48.
85. Dummer R, Guminksi A, Gutzmer R, Lear JT, Lewis KD, Chang ALS, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1369–78.
86. Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguin N, Dréno B, Garbe C, Gutzmer R, 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 JEADV*. 2020 Jan 28;

87. Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD, Li S, Jeng M, Patel R, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):564–6.
88. Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, Jensen TJ, Ellison CK, Frampton G, et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. *NPJ Genomic Med*. 2016;1.
89. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016;4:70.
90. Amici J-M, Beylot-Barry M. [Locally advanced basal-cell carcinoma: Combined alternative treatments beyond surgery]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2015 Aug;60(4):321–5.
91. Haves AW, Schaffer PR, Carucci JA. The impact of inoperable advanced basal cell carcinoma: the economic, physical, and psychological burden of the disease. *J Drugs Dermatol JDD*. 2013 Oct;12(10 Suppl):s151-153.
92. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Nov 25;3:32.
93. Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2009 Jun 1;30(6):303–12.
94. Alfieri S, Bergamini C, Granata R, Locati L, Licitra L, Bossi P. Retreatment with Vismodegib after Progression in Advanced Basal Cell Carcinoma: First-Time Report of a Single-Institution Experience. *Target Oncol*. 2018 Apr;13(2):253–6.
95. Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2020 Aug 26]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.00794>
96. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 01;37(34):3275–82.
97. Cusack CA, Nijhawan R, Miller B, Henien M, Malat G, Doyle A, et al. Vismodegib for locally advanced basal cell carcinoma in a heart transplant patient. *JAMA Dermatol*. 2015 Jan;151(1):70–2.
98. Koelblinger P, Dummer R, Laimer M, Hecht S, Bauer JW, Gaggli A, et al. Vismodegib for recurrent locally destructive basal cell carcinoma in a renal transplant patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 Jan;32(1):e7–8.
99. Chang ALS, Lewis KD, Arron ST, Migden MR, Solomon JA, Yoo S, et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients aged ≥ 65 years with advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Oct 14;7(46):76118–24.

100. Tang JY, Ally MS, Chanana AM, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Lindgren JA, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1720–31.
101. Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, Dummer R, Basset-Seguin 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 Oct;21(10):1218–29.
102. Straface G, Aprahamian T, Flex A, Gaetani E, Biscetti F, Smith RC, et al. Sonic hedgehog regulates angiogenesis and myogenesis during post-natal skeletal muscle regeneration. *J Cell Mol Med.* 2009 Aug;13(8B):2424–35.
103. Mistretta CM, Kumari A. Tongue and Taste Organ Biology and Function: Homeostasis Maintained by Hedgehog Signaling. *Annu Rev Physiol.* 2017 Feb 10;79:335–56.
104. Harris PJ, Takebe N, Ivy SP. Molecular Conversations and the Development of the Hair Follicle and Basal Cell Carcinoma. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2010 Oct;3(10):1217–21.
105. Ally MS, Tang JY, Lindgren J, Acosta-Raphael M, Rezaee M, Chanana AM, et al. Effect of Calcium Channel Blockade on Vismodegib-Induced Muscle Cramps. *JAMA Dermatol.* 2015 Oct;151(10):1132–4.
106. Le Moigne M, Saint-Jean M, Jirka A, Quéreux G, Peuvrel L, Brocard A, et al. Dysgeusia and weight loss under treatment with vismodegib: benefit of nutritional management. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2016 Apr;24(4):1689–95.
107. 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(3):404–12.
108. Biehs B, Dijkgraaf GJP, Piskol R, Alicke B, Boumahdi S, Peale F, et al. A cell identity switch allows residual BCC to survive Hedgehog pathway inhibition. *Nature.* 2018;562(7727):429–33.
109. Sánchez-Danés A, Larsimont J-C, Liagre M, Muñoz-Couselo E, Lapouge G, Brisebarre A, et al. A slow-cycling LGR5 tumour population mediates basal cell carcinoma relapse after therapy. *Nature.* 2018;562(7727):434–8.
110. Dessinioti C, Plaka M, Dimitrakopoulou A, Stratigos AJ. Complete response is reversible upon vismodegib withdrawal and re-inducible upon vismodegib rechallenge in a patient with locally advanced basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2019 May;33(5):e187–8.
111. Scalvenzi M, Cappello M, Costa C, Fabbrocini G, Luciano M, Villani A. Low-Dose Vismodegib as Maintenance Therapy After Locally Advanced Basal Cell Carcinoma Complete Remission: High Efficacy with Minimal Toxicity. *Dermatol Ther.* 2020 Apr 2;10(3):465–8.
112. Ally MS, Aasi S, Wysong A, Teng C, Anderson E, Bailey-Healy I, et al. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Nov;71(5):904-911.e1.

113. Kwon GP, Ally MS, Bailey-Healy I, Oro AE, Kim J, Chang AL, et al. Update to an open-label clinical trial of vismodegib as neoadjuvant before surgery for high-risk basal cell carcinoma (BCC). *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):213–5.
114. Mortier L, Bertrand N, Basset-Seguin N, Saiag P, Dupuy A, Dalac-Rat S, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study). *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15_suppl):9509–9509.
115. Yauch RL, Dijkgraaf GJP, Alicke B, Januario T, Ahn CP, Holcomb T, et al. Smoothened mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science*. 2009 Oct 23;326(5952):572–4.
116. Pricl S, Cortelazzi B, Dal Col V, Marson D, Laurini E, Fermeglia M, et al. Smoothened (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma. *Mol Oncol*. 2015 Feb;9(2):389–97.
117. Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang ALS. An Investigator-Initiated Open-Label Trial of Sonidegib in Advanced Basal Cell Carcinoma Patients Resistant to Vismodegib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016 Mar 15;22(6):1325–9.
118. Bendell J, Andre V, Ho A, Kudchadkar R, Migden M, Infante J, et al. Phase I Study of LY2940680, a Smo Antagonist, in Patients with Advanced Cancer Including Treatment-Naïve and Previously Treated Basal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2018 May 1;24(9):2082–91.
119. Dong X, Wang C, Chen Z, Zhao W. Overcoming the resistance mechanisms of Smoothened inhibitors. *Drug Discov Today*. 2018;23(3):704–10.
120. Wang Y, Ding Q, Yen C-J, Xia W, Izzo JG, Lang J-Y, et al. The Crosstalk of mTOR/S6K1 and Hedgehog Pathways. *Cancer Cell*. 2012 Mar 20;21(3):374–87.
121. Colavito SA, Zou MR, Yan Q, Nguyen DX, Stern DF. Significance of glioma-associated oncogene homolog 1 (GLI1) expression in claudin-low breast cancer and crosstalk with the nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NFkB) pathway. *Breast Cancer Res*. 2014 Sep 25;16(5):444.
122. Yoo YA, Kang MH, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog signaling promotes motility and invasiveness of gastric cancer cells through TGF-beta-mediated activation of the ALK5-Smad 3 pathway. *Carcinogenesis*. 2008 Mar;29(3):480–90.
123. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational Landscape of Basal Cell Carcinomas by Whole-Exome Sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan 1;134(1):213–20.
124. Nikanjam M, Cohen PR, Kato S, Sicklick JK, Kurzrock R. Advanced basal cell cancer: concise review of molecular characteristics and novel targeted and immune therapeutics. *Ann Oncol*. 2018 Nov;29(11):2192–9.
125. Knepper TC, Freeman ML, Gibney GT, McLeod HL, Russell JS. Clinical Response to Pazopanib in a Patient With KDR-Mutated Metastatic Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2017 01;153(6):607–9.
126. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, Esandrio J, Xu H, Brothers P, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer*. 2017;5:23.

Annexes

Annexe 1 : Groupes pronostiques des CBC selon l'HAS (5)

3 groupes pronostiques		
Mauvais pronostic	Pronostic intermédiaire	Bon pronostic
- Formes cliniques sclérodermiformes ou mal limitées - Formes histologiques agressives - Formes récidivées (sauf CBC superficiels) - CBC nodulaires si zone à haut risque et taille > 1cm	- CBC superficiels récidivés - CBC nodulaires ET taille : < 1 cm si zone à haut risque OU > 1 cm si zone à risque intermédiaire OU > 2 cm si zone à bas risque	- CBC superficiels primaires - Tumeurs de Pinkus - CBC nodulaires primaires, bien limités ET taille : <1 cm si zone à risque intermédiaire OU < 2cm si zone à bas risque
Zone à haut risque : nez et zones périforicielles de l'extrémité céphalique Zones à risques intermédiaire : front, joue, menton, cuir chevelu et cou Zone à bas risque : tronc et membres Formes histologiques agressives : sclérodermiforme, infiltrant, métatypique		

Annexe 2 : Traitements proposés en fonction des groupes pronostiques de CBC (5)

Traitements proposés		
Mauvais pronostic	Pronostic intermédiaire	Bon pronostic
1 ^{ère} intention		
Chirurgie classique avec marge de 5 à 10 cm ou + OU Chirurgie en 2 temps OU Chirurgie avec contrôle extemporané des marges OU CMM si la technique est réalisable	Chirurgie avec marges strictes de 4 mm au minimum <i>Si la marge ne peut être respectée :</i> Chirurgie avec contrôle extemporané des marges OU Chirurgie en 2 temps	Chirurgie avec marge de 3 à 4 mm sans analyse extemporanée
2 ^{ème} intention		
Radiothérapie	Radiothérapie OU Cryochirurgie	Radiothérapie OU Cryochirurgie
Autres		
Les autres techniques sont contre-indiquées	—	Curetage-électrocoagulation en 3 ^{ème} intention

Annexe 3 : Tryptique d'informations CARDERM détaillant les principales données recueillies disponible sur (16)

Méthode de déclaration des Carcinomes Baso-Cellulaires inopérables nécessitant un traitement systémique Cliniciens et pathologistes déclarés dans le réseau CARDERM: Envoi de copies du courrier clinique et des comptes rendus anatomo-pathologiques et de RCP au centre coordonnateur (courriers initiaux et de suivi) Pr Bernard Guillot, CARDERM Service de Dermatologie Hôpital St Eloi 80 avenue Augustin Fliche 34295 MONTPELLIER	Centre coordonnateur national Carcinomes Baso-Cellulaires Coordonnateur: Pr Bernard Guillot Centre Hospitalier St Eloi Montpellier @: b-guillot@chu-montpellier.fr ☎: 04 67 33 69 06 ☎: 04 67 33 69 58 ARC: Julie Arpinon @: j-arpinon@chu-montpellier.fr ☎: 04 67 33 69 34 Equipe promotion Coordonnateur national: Pr Laurent Mortier @: laurent.mortier@chru-lille.fr ☎: 03 20 44 41 93 Attachés de Recherche clinique Mme Damia Meddour @: damia.meddour@chru-lille.fr Mme Ljubinka Mirakovska @: ljubinka.mirakovska@chru-lille.fr ☎: 03.20.44.41.45 Site web : carderm.org	Projet Cancers Rares Dermatologiques CARDERM Carcinomes Baso-Cellulaires Inopérables nécessitant un traitement systémique carderm.org
Carcinomes de Merkel ⇒ Pr Philippe Saieg - CHU Ambroise Paré - BOULOGNE-BILLANCOURT Carcinomes Annexiels ⇒ Dr Thomas Jeausy - CHU François Mitterrand - PAU	Informations à recueillir Fiche commune Date d'apparition et date de diagnostic Localisation de la lésion Taille Ulcération Gène fonctionnelle et/ou douleur Profession - Phototype - Capacité de vie OMS Antécédents et Traitements concomitants Antécédents d'autres cancers cutanés Infection HPV - Contacts avec des toxiques Immunosuppression Traitements immunosuppresseurs Fiche d'observation initiale Données épidémiologiques: - Antécédents de CBC / Syndrome de Gorlin documenté / Antécédents de brûlures solaires Histoire de la tumeur: Date de 1^{ère} prise en charge Type de traitement initial (avant le traitement systémique: chirurgie, radiothérapie, etc.), date début et fin, dose reçue, résultat clinique. Récidives (date du diagnostic histologique, traitement)	Fiche d'observation initiale (suite) Histoire de la tumeur: Présence de métastases, date d'apparition, localisation, éléments particuliers Imagerie complémentaire de la tumeur: Type, date, résultats Histologie Tumeur initiale/ Tumeur à l'inclusion / Métastase: Type, date, nom du pathologiste, emplacement du laboratoire, N° de lame pour chaque lésion Traitement systémique: Type de traitement, nom, date de début, dose initiale. Fiche de suivi (1 fois par an) Suivi de traitement: Date de la visite, modification de dose, motif, arrêt, date de reprise éventuelle, date et cause du décès. Evaluation de la réponse Clinique: Evolution, date et % de diamètre de la tumeur primaire et Recist 1.1 si métastase. Récidive, toxicité générale, cutanée, cardiaque, digestive, hépatique, neurologique, endocrinienne et leurs grades.
Objectifs Constitution d'une cohorte de patients atteints de Carcinomes Baso-Cellulaires inopérables nécessitant un traitement systémique pour : - Constituer une base de données clinico- histologiques - Fournir un tableau de bord annuel du suivi clinique des patients permettant, à partir de cette cohorte, de réaliser des analyses descriptives épidémiologiques et des études de corrélation, d'identifier et valider de nouveaux facteurs pronostiques cliniques et d'évaluer le bénéfice/risque des traitements autorisés et en cours d'évaluation - Assurer des discussions de prise en charge (RCP) pour tous les malades porteurs d'un de ces cancers rares sur le territoire national dans le cadre d'une RCP régionale Population étudiée Tous les patients avec un diagnostic de Carcinomes Baso-Cellulaire inopérable nécessitant un traitement systémique depuis le 1^{er} janvier 2014.		

Annexe 4 : Critères RECIST version 1.1

Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur *plus petit* axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Annexe 5. Previous treatments of all patients treated by vismodegib. Values are expressed by frequency (percentage).

		Patients with CR n= 110	Patients with CR and rechallenge n= 33
Surgery		44 (40.0)	17 (50.0)
Details		39 (35.4)	17 (50.0)
	<i>Primitive tumor</i>	2 (1.8)	0 (0.0)
	<i>Recurrence</i>	37 (33.6)	17 (50.0)
	<i>Difference from the start of vismodegib</i>		
	< 5 yrs	18 (16.4)	8 (23.5)
	5-10 yrs	8 (7.3)	4 (11.8)
	> 10 yrs	11 (10.0)	5 (14.7)
	<i>2nd recurrence</i>	21 (19.1)	11 (32.3)
Unknown		5 (4.5)	0 (0.0)
Previous radiotherapy		12 (10.9)	5 (14.7)
Topical treatment		3 (2.7)	2 (5.9)
	<i>Imiquimod</i>	1 (0.9)	0 (0.0)
	<i>PTD</i>	2 (1.8)	2 (5.9)
	<i>Cryotherapy</i>	0 (0.0)	0 (0.0)
	<i>CO2 laser</i>	0 (0.0)	0 (0.0)

*RFS chez les réponders complets**The LIFETEST Procedure*

Product-Limit Survival Estimates							
Timelist	RFS_PATIENTS_RC		Survival	Failure	Survival Standard Error	Number Failed	Number Left
0.0000	0.0000		1.0000	0	0	0	110
1.0000	0.0000		1.0000	0	0	0	110
3.0000	0.0000		1.0000	0	0	0	110
6.0000	6.0000		0.9907	0.00935	0.00930	1	102
12.0000	12.0000		0.8146	0.1854	0.0395	18	75
24.0000	24.0000		0.4859	0.5141	0.0552	45	30
36.0000	35.0000		0.2975	0.7025	0.0608	54	11
48.0000	46.0000		0.1515	0.8485	0.0574	59	3
60.0000	46.0000		0.1515	0.8485	0.0574	59	2

Summary Statistics for Time Variable RFS_PATIENTS_RC

Quartile Estimates				
Percent	Point Estimate	95% Confidence Interval		
		Transform	[Lower	Upper)
75	38.0000	LOGLOG	33.0000	80.0000
50	24.0000	LOGLOG	19.0000	33.0000
25	13.0000	LOGLOG	12.0000	17.0000

Mean	Standard Error
31.5214	3.0743

AUTEUR : Nom : BASSOMPIERRE

Prénom : Adrien

Date de soutenance : 20 Novembre 2020

Titre de la thèse : Efficacité de la reprise du vismodegib dans les carcinomes basocellulaires avancés récidivants : étude rétrospective à partir de la base CARADERM

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Dermatologie et Vénéréologie

Mots-clés: BCC, Smo inhibitor, vismodegib, recurrence, relapse, retreatment, rechallenge, resistance, CARADERM

Introduction : Le carcinome basocellulaire peut être diagnostiqué après un long délai, alors considéré comme avancé (CBCa), avec une morbidité voire une mortalité parfois majeure. La chirurgie ou d'autres traitements alternatifs peuvent ainsi être impossibles.

La voie Sonic Hedgehog joue un rôle clé dans l'oncogenèse du CBC, à l'origine du développement du vismodegib - un inhibiteur de SMO bloquant cette voie - approuvé pour le CBCa. Ce traitement induit par effet de classe une tolérance médiocre avec, la plupart du temps, un arrêt du vismodegib dès la meilleure réponse obtenue.

L'évolution à long terme après l'arrêt du vismodegib est peu décrite. *Herms et al.* ont objectivés en tant qu'objectif secondaire, un taux de réponse de 85% lors du rechallenge de 27 patients, après une rechute et une réponse complète (RC) initiale. Il n'y avait pas de données de sécurité.

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du vismodegib en cas de rechallenge dans le CBCa, après une réponse complète lors du 1^{er} traitement.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective, multicentrique et descriptive est basée sur le réseau CARADERM, incluant 40 centres hospitaliers régionaux français. Nous avons uniquement sélectionné les patients retraités par vismodegib devant une récurrence, après une RC initiale. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse dans cette situation.

Résultats : Le vismodegib était utilisé pour 303 patients, dont 110 ont obtenu une RC initiale. Un arrêt du traitement était observé dans 98,2% des cas, pour intolérance dans 37,3% de ceux-ci. Après un suivi médian de 21 mois après RC (13,5-36,0), 48,1% d'entre eux ont récidivés avec une RFS médiane de 24 mois (13-38). Parmi eux, 35 patients (67,3%) ont été retraités par un inhibiteur de SMO et le taux de réponse était de 60,0% (avec 28,6% de RC et 31,4% de réponse partielle). La durée médiane du retraitement était de 5,5 mois (4-9,5).

Conclusion : Notre étude suggère que le rechallenge reste une option thérapeutique, mais l'efficacité et la tolérance sont moindres. Les mécanismes bio cellulaires sont progressivement découverts, portant sur la rechute ou la résistance secondaire. Des thérapies combinées ou des stratégies néoadjuvantes pourraient être envisagées.

Composition du Jury :

Président et Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Mortier

Assesseurs :

Madame le Professeur Staumont

Madame le Docteur Desmedt

Madame le Docteur Capelle

Madame le Docteur Maiezza