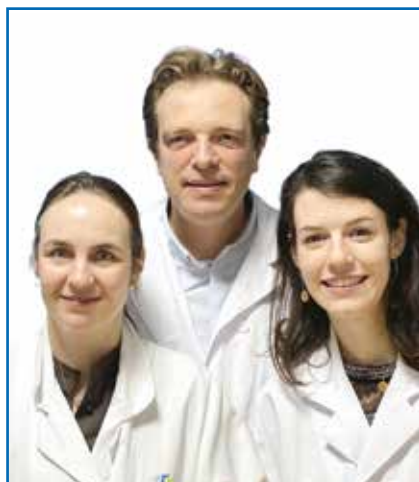


■ Le dossier – Oncodermatologie

Prise en charge du carcinome basocellulaire localement avancé : quelles sont les stratégies possibles ?

RÉSUMÉ : La prise en charge du carcinome basocellulaire localement avancé est complexe et nécessite un avis en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie cutanée. Les inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog (ISH) ont montré leur intérêt dans cette indication. Ceux-ci sont cependant fréquemment associés à un problème de tolérance et à un risque de récurrence à moyen ou long terme. Ce dernier risque peut probablement être minimisé par plusieurs stratégies en cours d'évaluation : chirurgie complémentaire, radiothérapie de clôture ou maintien d'un traitement par ISH à faible dose. Les anti-PD1, récemment étudiés dans cette indication, peuvent aussi être une option intéressante.



E. DESMEDT, L. MORTIER, M. DUBOIS
Service de Dermatologie, Hôpital Claude Huriez,
CHU de LILLE.

La prise en charge du carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla), non accessible à une chirurgie ou une radiothérapie, a été révolutionnée ces dernières années par l'utilisation des inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog (ISH). Ces molécules permettent en effet un bon contrôle de la maladie dans la majorité des cas. Cependant, la durée de traitement reste limitée en raison de leur toxicité et un certain nombre de malades en réponse récidivent à l'arrêt du traitement.

Une étude française portant sur 119 patients a pu montrer qu'après obtention d'une réponse complète, seulement 40 % (en excluant les patients atteints de syndrome de Gorlin) ne présentaient pas de récurrence à 3 ans [1]. Dans une autre étude portant sur la qualité de vie, une récurrence était observée chez 11 patients sur 35 avec CBCla (31 %) qui étaient en réponse complète après arrêt du vismogib avec un suivi de 6 mois [2].

Se pose alors la question de la meilleure stratégie pour maintenir la réponse : association à la chirurgie ? à la radiothé-

rapie ? traitement d'entretien allégé par ISH ? autres possibilités thérapeutiques médicales ?

Nous proposons dans cet article un état des lieux des traitements médicaux des CBCla puis les perspectives d'association afin d'obtenir une réponse durable.

■ Traitements médicaux

1. Inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog

● Physiopathologie

La voie Sonic Hedgehog (SH) joue un rôle important dans le développement embryonnaire et est normalement inactive chez l'adulte. La découverte de mutations de la voie SH dans le syndrome de Gorlin a permis d'identifier l'activation de cette voie comme responsable du développement des carcinomes basocellulaires (CBC) [3].

En l'absence de son ligand SH, le gène *PTCH1* maintient la protéine SMO inactive (**fig. 1**). Cependant, en cas de lésion

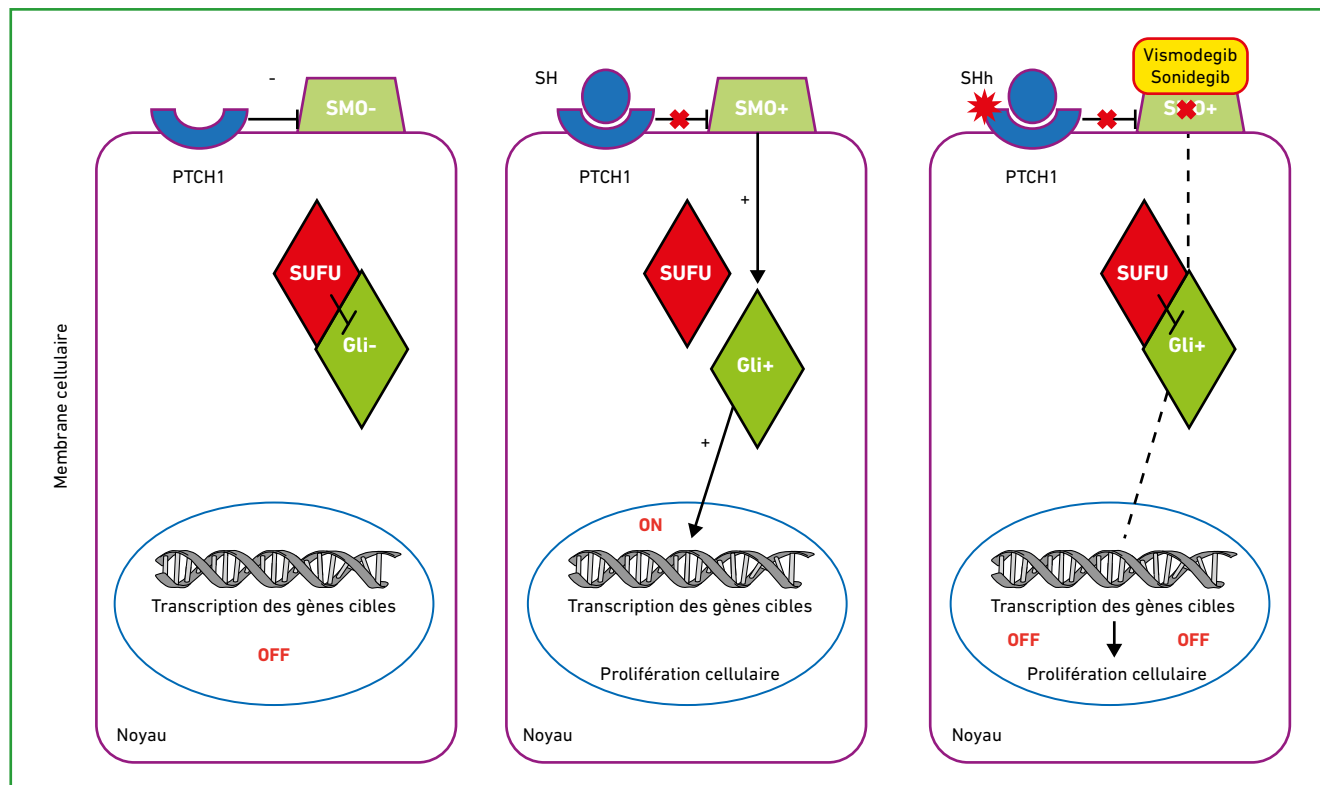


Fig. 1 : À gauche, la voie Sonic Hedgehog : en l'absence de ligand, *PTCH1* maintient SMO inactive. Au centre, la voie Sonic Hedgehog en cas de présence de ligand SH ou de mutation : SMO n'est plus inhibée et la voie de signalisation est alors activée. À droite, l'inhibition de SMO par les ISH permet d'inhiber la prolifération cellulaire.

SH-PTCH1, SMO n'est plus inhibée et permet l'activation du facteur de transcription GLI. Des anomalies de la voie SH ont été détectées dans plus de 90 % des CBC sporadiques [4].

● Données d'efficacité

Ces dernières années, l'arrivée des inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog, le vismodegib et le sonidegib, a considérablement modifié la prise en charge des CBCla.

>>> L'essai ERIVANCE [5] a été la première étude de phase II à évaluer le vismodegib. Cet essai a inclus 71 patients suivis pour un CBCla. La durée médiane de traitement était de 12,7 mois. Le taux de réponse objective à 39 mois (diminution > 30 % de la taille tumorale) était de 60,3 % dans le CBCla, avec 31,7 % de réponses complètes. La durée médiane de réponse chez les sujets répondeurs était de 26,2 mois.

>>> Dans l'essai de phase III STEVIE [6], 1 215 patients ont été inclus, avec une durée médiane d'exposition au vismodegib de 8,6 mois. Les données d'efficacité étaient comparables, avec 68,5 % de réponses à 17,9 mois de suivi médian, dont 33,4 % de réponses complètes.

>>> L'essai BOLT [7] a évalué le sonidegib chez les patients atteints de CBCla, en comparant la dose de 200 mg/j à 800 mg/j. Les meilleurs taux de réponse étaient obtenus pour la posologie à 200 mg/j ; ils étaient de 47 % à 6 mois et de 56 % à 18 mois avec un taux de contrôle de la maladie supérieur à 90 % (incluant les patients en maladie stable, réponse partielle et réponse complète).

● Tolérance des ISH

Dans les essais STEVIE et BOLT, les principaux effets indésirables étaient les crampes (respectivement 66 % et 54 %),

l'alopécie (62 % et 49 %), la dysgueusie (55 % et 44 %) et la perte de poids (41 % et 30,4 %). Dans les deux études, les patients ont interrompu le traitement à cause des effets indésirables dans environ 30 % des cas. L'exposition au vismodegib à long terme n'avait pas entraîné de modification de fréquence ou de gravité des effets indésirables.

Les ISH sont donc parfois mal tolérés et une vigilance accrue doit être portée chez les sujets âgés, car le risque de dénutrition est important. Les soins de support sont importants à mettre en place, notamment la kinésithérapie (étirements) afin de lutter contre les crampes ainsi que la surveillance régulière du poids avec soutien nutritionnel si besoin.

● Différence vismodegib-sonidegib

Les principales différences entre le vismodegib et le sonidegib sont liées à la

Le dossier – Oncodermatologie

pharmacocinétique, mais aucune étude n'a comparé ces deux molécules et il n'est pas prouvé que ces paramètres influent sur l'efficacité ou la tolérance au traitement. De plus, les essais ne sont pas comparables, car la réponse obtenue était évaluée différemment. Cependant, dans l'étude BOLT, une analyse avec ajustement selon les critères RECIST montrait une réponse augmentée sous sonidegib en comparaison au vismodegib (60,6 % vs 47,6 %).

Concernant la tolérance, il semble que le sonidegib soit mieux toléré que le vismodegib. Néanmoins, des études complémentaires, au mieux comparatives, sont nécessaires. Selon les avis d'experts, il n'y a pas de bénéfice à switcher ces deux molécules en cas d'intolérance ou de résistance [8].

● Récidive à l'arrêt et rechallenge

Le risque de récidive à l'arrêt est important et le risque de résistance aux ISH est présent, avec une réponse inconsistante au rechallenge. L'étude menée par Herms *et al.* [1] objective un taux global de survie sans récidive de 35,4 % à 3 ans, augmenté à 43,5 % dans le groupe CBCla unique. Plus de la moitié des patients présentent donc une récidive à l'arrêt du traitement. Le rechallenge permettait une nouvelle réponse dans 85 % des cas, dont 37 % de réponses complètes.

2. Immunothérapie

Après le mélanome et le carcinome épidermoïde, les anti-PD1 pourraient permettre un bon contrôle des CBCla ou CBC métastatiques (CBCm) avec un potentiel effet prolongé dans le temps. En effet, en raison des altérations UV induites, les CBC présentent une charge mutationnelle élevée avec une possible sensibilité à l'immunothérapie.

>>> Une étude publiée en 2019, portant sur 9 patients avec CBCla sous pembrolizumab seul, retrouvait un taux de réponse à 18 semaines de 44 % [9].

>>> À l'ESMO 2020, les résultats de l'étude EMPOWER 1620 ont été présentés. Il s'agissait d'étudier la réponse au traitement par cemiplimab de patients avec CBCm ou CBCla après échec ou intolérance des ISH. Sur 84 patients présentant un CBCla, une réponse objective était observée chez 31 % des malades et 41 % présentaient une maladie stable.

>>> Enfin, les premières données de l'étude AcSé Nivolumab sur le CBCla en échec d'un ISH réalisée dans le cadre du réseau Caraderm ont été présentées aux JDP 2020 : à 12 semaines, sur 27 patients évaluable, l'analyse du taux de réponse objective montrait une stabilité de la maladie chez 12 patients, une réponse partielle chez 4 patients et une réponse complète chez 1 patient, soit un contrôle de la maladie dans 62,9 % des cas (17 patients) et un taux de réponse de 19 % (5 patients).

Au total, l'utilisation des anti-PD1 dans le CBCla est prometteuse, avec une possible réponse prolongée, et peut représenter une alternative thérapeutique intéressante en cas d'échec, d'échappement ou d'intolérance aux ISH mais uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques actuellement.

3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est parfois encore utilisée dans le cadre du CBCla en l'absence d'autre alternative thérapeutique bien qu'aucune étude n'ait prouvé son efficacité dans cette indication. L'utilisation des sels de platine est privilégiée, parfois en association avec une autre molécule comme le 5-FU ou le taxol.

■ Traitements complémentaires

Nous avons donc vu que les ISH permettaient une bonne réponse, néanmoins la mauvaise tolérance contraint souvent à arrêter le traitement. Même si les études mettent en évidence la présence de longs répondeurs, il existe de nombreuses réci-

dives à l'arrêt, avec un rechallenge pas toujours efficace ni bien toléré. Des traitements complémentaires ou séquentiels doivent donc être évalués.

1. Chirurgie

L'approche néoadjuvante des ISH avant chirurgie peut être une solution très intéressante pour rendre opérable un CBCla, réduire le geste opératoire, permettre un contrôle histologique à la fin du traitement par ISH et éviter la récidive.

>>> Une étude américaine publiée en 2014, portant sur 11 patients avec CBCla, mettait en évidence une diminution de taille de l'exérèse du CBC de 27 % en moyenne et n'avait d'intérêt que si le vismodegib était pris au moins 3 mois [10].

>>> Une étude de phase II française plus vaste (VISMONEO) évaluait la diminution du grade du geste chirurgical chez les patients atteints de CBCla après un traitement de 4 à 10 mois par vismodegib. Sur 55 patients inclus, 44 (80 %) ont présenté une diminution de grade du geste prévu sous vismodegib et 27 ont présenté une réponse complète (dont seulement 6 ont bénéficié d'une chirurgie complémentaire). Après un suivi de 3 ans, 16 patients sur les 44 suivis présentaient une récidive [11].

Ces résultats montrent dans la majorité des cas une diminution de la taille et du geste opératoire sous ISH et, si la chirurgie est réalisable, elle permet probablement de réduire de façon significative le risque de récidive.

2. Radiothérapie

Peu de données existent concernant les associations entre ISH et radiothérapie. Il a été montré que l'activation de la voie SH contribuait à la radiorésistance dans le cancer œsophagien [12] et que l'inhibition de la voie SH dans le cancer pulmonaire pouvait augmenter sa radiosensibilité [13]. Quelques cas de patients traités par radiothérapie et vis-

Le dossier – Oncodermatologie

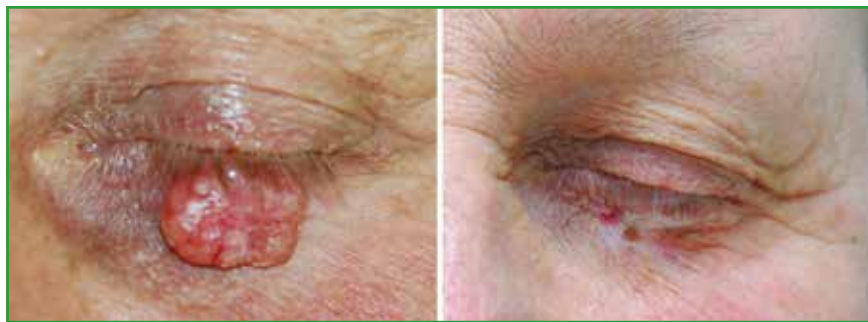


Fig. 2 : Patient traité par vismodegib puis radiothérapie de clôtüre. On note une hypopigmentation séquellaire mais il persiste une réponse complète à 6 ans de l'arrêt du vismodegib (© Service de dermatologie du CHU de Lille).

modegib concomitant ont été rapportés dans la littérature [14, 15]. Les cas rapportés proposent un traitement par vismodegib suivi d'une irradiation au moment de la "meilleure réponse obtenue" sous vismodegib, avec maintien du traitement quelques semaines au décours ou arrêt du traitement par vismodegib à la fin de la radiothérapie. La dose délivrée variait entre 55 et 70 Gy selon les publications. Bien que les durées de suivi soient relativement courtes (9 à 18 mois), les cas rapportés objectivaient une réponse complète prolongée à l'arrêt du traitement, sans augmentation de toxicité radio-induite. Un essai de phase II est en cours afin d'évaluer l'efficacité dans les CBCla cervico-céphaliques d'un traitement séquentiel par 3 mois de vismodegib suivi d'une irradiation au décours (NCT01835626) (**fig. 2**) [16].

3. Traitement par schémas allégés

En raison des problèmes de tolérance, de nombreuses publications présentent des schémas allégés avec les ISH.

L'essai MIKIE publié en 2017 étudiait l'efficacité et la tolérance de deux schémas intermittents avec pause de 8 semaines de vismodegib par cycle pour 227 patients avec CBC multiples. Le nombre moyen de CBC était réduit de 62 % dans le groupe A et 54 % dans le groupe B avec une tolérance correcte en faveur d'une bonne efficacité à long terme de ces schémas séquentiels dans la prise en charge des CBC [17].

En raison de ces résultats, certains auteurs proposent des schémas séquentiels avec pause de 8 semaines de vismodegib après 12 semaines de prise quotidienne [18].

D'autres schémas – 3 mois *on*/3 mois *off*, 1 semaine sur 2 à 4 semaines – sont rapportés dans de petites études rétrospectives mais avec des résultats intéressants. Une autre approche est la prise toutes les semaines mais en schéma allégé : 1 jour sur 2 comme ce qui est préconisé en cas de toxicité au sonidegib, 5 jours sur 7, ou 1 fois par semaine.

En conclusion, les schémas séquentiels ou une prise hebdomadaire peuvent être des alternatives intéressantes pour minimiser la toxicité.

4. Traitement d'entretien

Une étude récente italienne observationnelle rétrospective comparait le taux de récurrence entre deux groupes après réponse complète sous vismodegib : 27 patients bénéficiaient d'une prise hebdomadaire de vismodegib en entretien et 15 patients arrêtaient complètement le traitement. À 1 an, aucun patient n'avait récidivé dans le groupe traitement d'entretien et 4 patients sur 15 présentaient une récurrence dans le bras sans traitement [19].

D'autres études sont indispensables pour valider ces données et pouvoir proposer un schéma optimal mais l'option d'un

traitement d'entretien à plus faible dose paraît intéressante.

Conclusion

Les ISH sont devenus le traitement de référence du CBCla mais ils ne peuvent le plus souvent pas être pris au long cours en raison de problèmes de tolérance. Plusieurs options peuvent alors être discutées selon la situation pour prévenir la récurrence, à adapter à la situation clinique : chirurgie complémentaire, radiothérapie de clôtüre ou poursuite d'un ISH en schéma allégé. En cas d'échec ou de résistance aux ISH, les anti-PD1 représentent un espoir thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- HERMS F, LAMBERT J, GROB JJ *et al.* Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. *J Clin Oncol*, 2019;37:3275-3282.
- VILLANI A, MEGNA M, FABBROCCINI G *et al.* Long-Term Efficacy of Vismodegib After its Withdrawal and Patients' Health-Related Quality of Life Using the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Dermatol Ther* (Heidelb), 2019; 9:719-724.
- DAHMANE N, LEE J, ROBINS P *et al.* Activation of the transcription factor Gli1 and the Sonic hedgehog signaling pathway in skin tumours. *Nature*, 1997;389:876-881.
- LACOUR JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol*, 2002;146 Suppl 61:17-19.
- SEKULIC A, MIGDEN MR, BASSET-SEGUIN N *et al.* Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*, 2017;17:332.
- BASSET-SEGUIN N, HAUSCHILD A, KUNSTFELD R *et al.* Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*, 2017;86:334-348.

7. DUMMER R, GUMINKSI A, GUTZMER R *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;182:1369-1378.
8. DUMMER R, ASCIERTO PA, BASSET-SEGUIN N *et al.* Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1944-1956.
9. CHANG ALS, TRAN DC, CANNON JGD *et al.* Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:564-566.
10. ALLY MS, AASI S, WYSONG A *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; 71:904-911.e1.
11. MORTIER L, BERTRAND N, BASSET-SEGUIN N *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;36(15_suppl): 9509-9509.
12. SIMS-MOURTADA J, IZZO JG, APISARNTHANARAX S *et al.* Hedgehog: an attribute to tumor regrowth after chemoradiotherapy and a target to improve radiation response. *Clin Cancer Res*, 2006;12:6565-6572.
13. ZENG J, AZIZ K, CHETTIAR ST *et al.* Hedgehog pathway inhibition radiosensitizes non-small cell lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013;86: 143-149.
14. AMINI A, FREEMAN M, MELSTROM L *et al.* Pathologic complete response with radiation and vismodegib in a patient with advanced basal cell carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol*, 2021;14:46.
15. FRANCO AI, EASTWICK G, FARAH R *et al.* Upfront Radiotherapy with Concurrent and Adjuvant Vismodegib Is Effective and Well-Tolerated in a Patient with Advanced, Multifocal Basal Cell Carcinoma. *Case Rep Dermatol Med*, 2018;2018:2354146.
16. YOM S. A Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma. *clinicaltrials.gov*; 2020 Sep [cited 2021 Feb 21]. Report No.: NCT01835626. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835626>
17. DRÉNO B, KUNSTFELD R, HAUSCHILD A *et al.* Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:404-412.
18. CHANU P, MUSIB L, WANG X *et al.* Vismodegib Efficacy in Advanced Basal Cell Carcinoma Maintained with 8-Week Dose Interruptions: A Model-Based Evaluation. *J Invest Dermatol*, 2021;141:930-933.
19. SCALVENZI M, CAPPELLO M, COSTA C *et al.* Low-Dose Vismodegib as Maintenance Therapy After Locally Advanced Basal Cell Carcinoma Complete Remission: High Efficacy with Minimal Toxicity. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020;10: 465-468.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.