

# **Carcinomes Basocellulaires**

**Pr N Basset-Seguin**

**Hôpital Saint-Louis**

**Paris, France**

# CBC

- 150 nouveaux cas/ 100 000 habitants/an en France**
- Patients > 50 ans**
- Peau photo-exposée (rôle de l'exposition intermittente au soleil mais également de l'exposition occupationnelle= travail en extérieur)**
- Apparition de novo ou spontanée (pas de lésion précurseur)**
- H>F**
- Sujets à peau claire**
- Génodermatoses:**
  - Naevomatose basocellulaire or syndrome de Gorlin (mutation germinale du gène PTCH, anomalies du développement)**
  - Xeroderma pigmentosum (anomalies de la réparation de l'ADN: déficit héréditaire dans la réparation NER (=Nucleotide excision repair), 7 groupes + un groupe variant)**
  - Syndrome de Basex Dupré-Christol (lié au chromosome X)**

# Physiopathogénie

Rôle important de la voie sonic hedgehog impliquée dans le développement et normalement inactive dans la plupart des tissus adultes

Les patients Gorlin, prédisposés à CBC, médulloblastome et méningiome associés à des troubles du développement ont une mutation germinale de PTCH

*Hahn et al, Cell, 1996*

*Johnson et al, Science, 1996*

≈90 % des CBC sporadiques ont une mutation inactivatrice de PTCH avec perte d'hétérozygotie (LOH) et les autres ont une mutation activatrice de smo

*Epstein, Nat Rev Cancer, 2008*

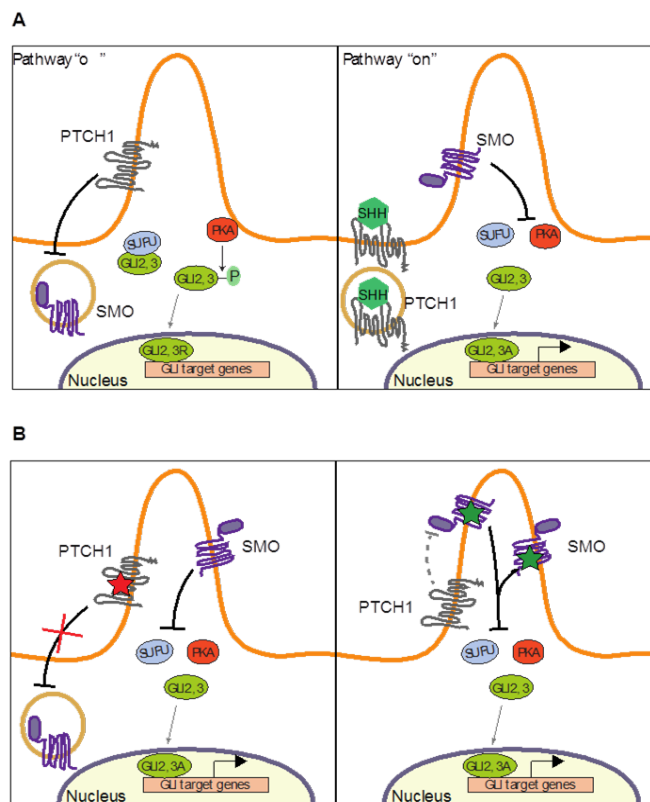


FIGURE 2

Basset-Seguin et al. 2014

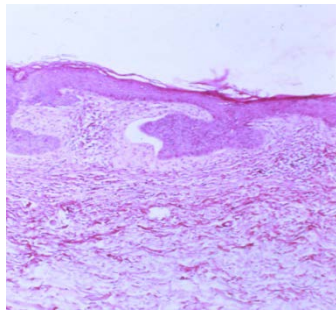
Le CBC se développe à partir des cellules souches folliculaires et interfolliculaires dans lesquelles la voie sonic hedgehog est activée

# CBC

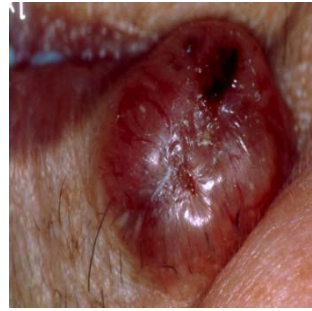
## Différents types anatomo-cliniques de CBC



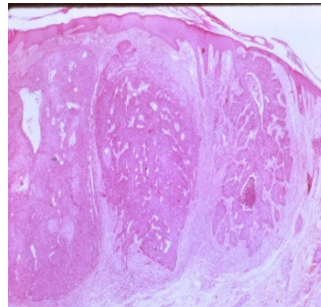
**superficiel**



Nid de cellules basaloides appendues à l'épiderme. Fente de rétraction



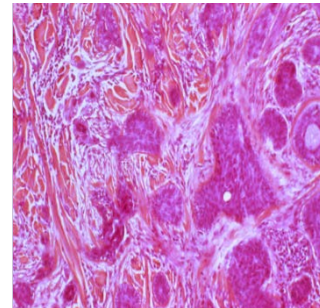
**nodulaire**



Masses bien délimitées de cellules basaloides disposées en palissades en périphérie, fentes de rétraction

Pas de forme clinique individualisée

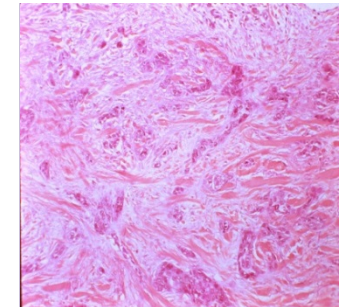
**infiltrant**



Petits îlots tumoraux mal limités  
Peu ou pas de palissade



**sclérodermiforme**



Îlots linéaires ou cellules isolées  
Très mal limités, stroma abondant

**Agressivité locale**

# Autres formes histologiques plus rares

- **Tumeur de Pinkus:** Tumeur qui se localise de préférence dans la région sacrolombaire, solitaire ou multiple, se présentant sous forme de nodules saillants, lisses, parfois pédiculés, légèrement érythémateux et de consistance ferme. Elle est assimilée au CBC nodulaire
- **CBC basosquameux ou métatypique:** présence au sein du CBC de composant squameux. Forme plus agressive
- **CBC mixte** présence de deux composants CBC et squameux distincts.

# CBC nodulaire

Typiquement CBC nodulaire est une tumeur ferme, bien limitée  
Lésion perlée, papule arrondie, translucide et télangiectasies  
Forme le plus fréquente: 60-70% des cas



# CBC superficiel (sCBC)

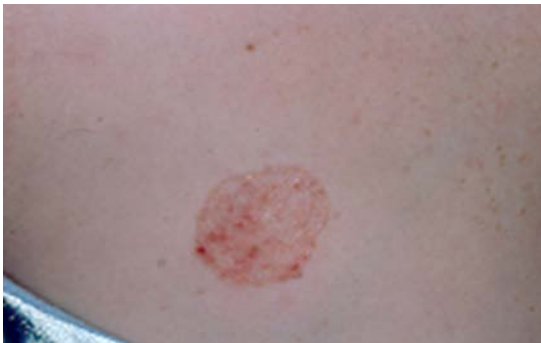
Souvent sur le tronc

Touchent volontiers des patients plus jeunes

Souvent multiples

Plaque érythémateuse et squameuse, bordée de perles parfois à peine visibles et s'étendant de manière centrifuge progressivement.

Représente environ 20% des CBC



# CBC Sclérodermiformes

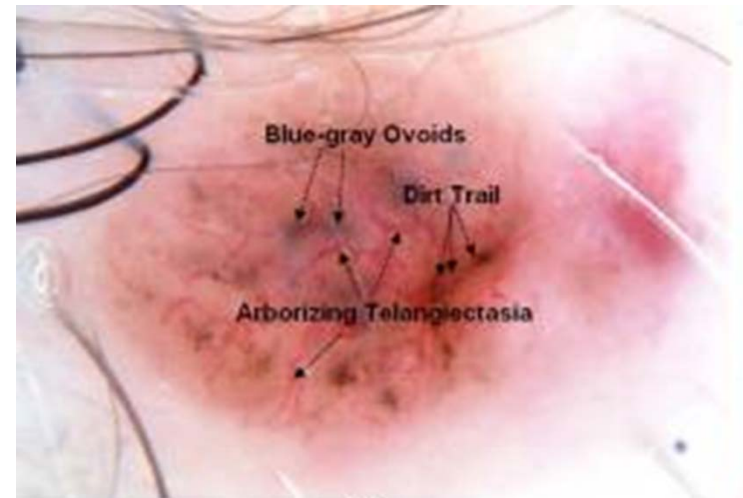
Plaque blanchâtre cicatricielle, mal limitée, parfois atrophique  
Récidive fréquente





# Diagnostic du CBC

- Clinique
- Histologique: biopsie. Le type histologique sera apprécié surtout sur la pièce d'exérèse
- Dermoscopie: aspect typique: telangiectasie en tronc d'arbre, nids ovoïdes gris bleutés, structure digitiforme en feuille d'érable, structure en forme de roue dentée, ulcérations.
- En cours d'étude:  
Microscopie confocale



## FACTEURS DE RISQUES DES CBC

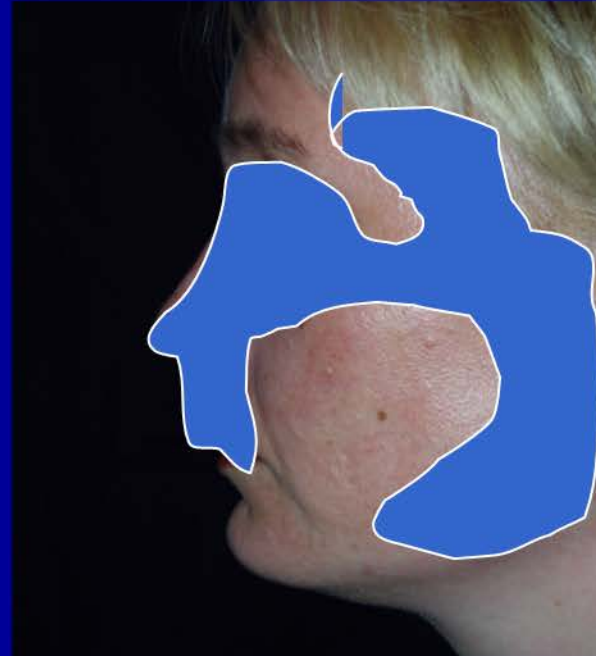
### **Facteurs pronostiques des CBC:**

- **type histologique**
- **taille de la lésion (< ou = or > to 1-2 cm)**
- **localisation de la lésion( Zone H)**
- **évolution: lésion primitive ou récidivante**

### **Non démontrés:**

- **infiltration périnerveuse**
- **immunosuppression**

# LOCALISATION: ZONE À HAUT RISQUE, OU ZONE H



**Zone Intermédiaire : front, joues, menton, Cuir chevelu et cou**

**Zone à bas risque: tronc et membres**

# DIFFÉRENTS GROUPES PRONOSTIC DE CBC

## Bon pronostic

- \* CBC superficiel primaire
- \* CBC nodulaire <1cm zone sur zone intermédiaire or < 2 cm sur la zone à bas risque .
- \* CBC type Tumeur de Pinkus

## Pronostic Intermédiaire

- \* sCBC récidivants
- \* CBC nodulaire < 1cm sur la zone à risque, >1cm sur la zone à risque intermédiaire > 2cm sur zone à bas risque.

## Mauvais pronostic

- \* CBC sclérodermique ou mal limité
- \* CBC nodulaire >1cm sur zone à risque
- \* CBC récidivant (sauf sCBC)
- \* formes histologique agressive ( basosquameux)

# CBC ÉVOLUTION

**Possibilité de:**

\* **Récidive locale** ( plus importante dans les 5 première années)

\* **D'extension loco-régionale et/ou en profondeur...** pouvant menacer des organes essentiels (oeil, nez etc..)(imagerie parfois nécessaire (IRM))

\* **De nouvelle lésion:** Le risque à 3 ans de faire un nouveau CBC après une lésion initiale a été évaluée a **44%** (Arch Dermatol. 2010;146(8):848-855)

**Suivi annuel recommandé**

\* **Peu ou pas de métastase ni ganglionnaire ni viscérale:** pas de bilan d'extension nécessaire.

**Si Forme métastatique** (exceptionnelle) grave: incidence entre 0.0028 et .55% des cas. Touchent préférentiellement les ganglions, le poumons et le foie. Pronostic sombre : taux de survie entre 8 mois et 3,6ans

# CBC localement avancés

- Définition « vague »
- Souvent après un CBC « classique » négligé ou multirécidivant
- Chirurgie ou radiothérapie contre-indiquées ou dépassées
- Incidence : rare: 0.5 / 100 000 habitants par an (330 cas/an) *(Masson, E. Les cancers cutanés rares en France : état des lieux du réseau CARADERM)*
- Différents facteurs à prendre en compte :
  - Tumeur : localisation, taille, profondeur, nombre, caractère récurrent, métastases.
  - Opérabilité : traitement curatif ? Possibilité de reconstruction ? Atteinte fonctionnelle ? Possibilité d'irradiation ?
  - Patient : état général, comorbidités, compliance.

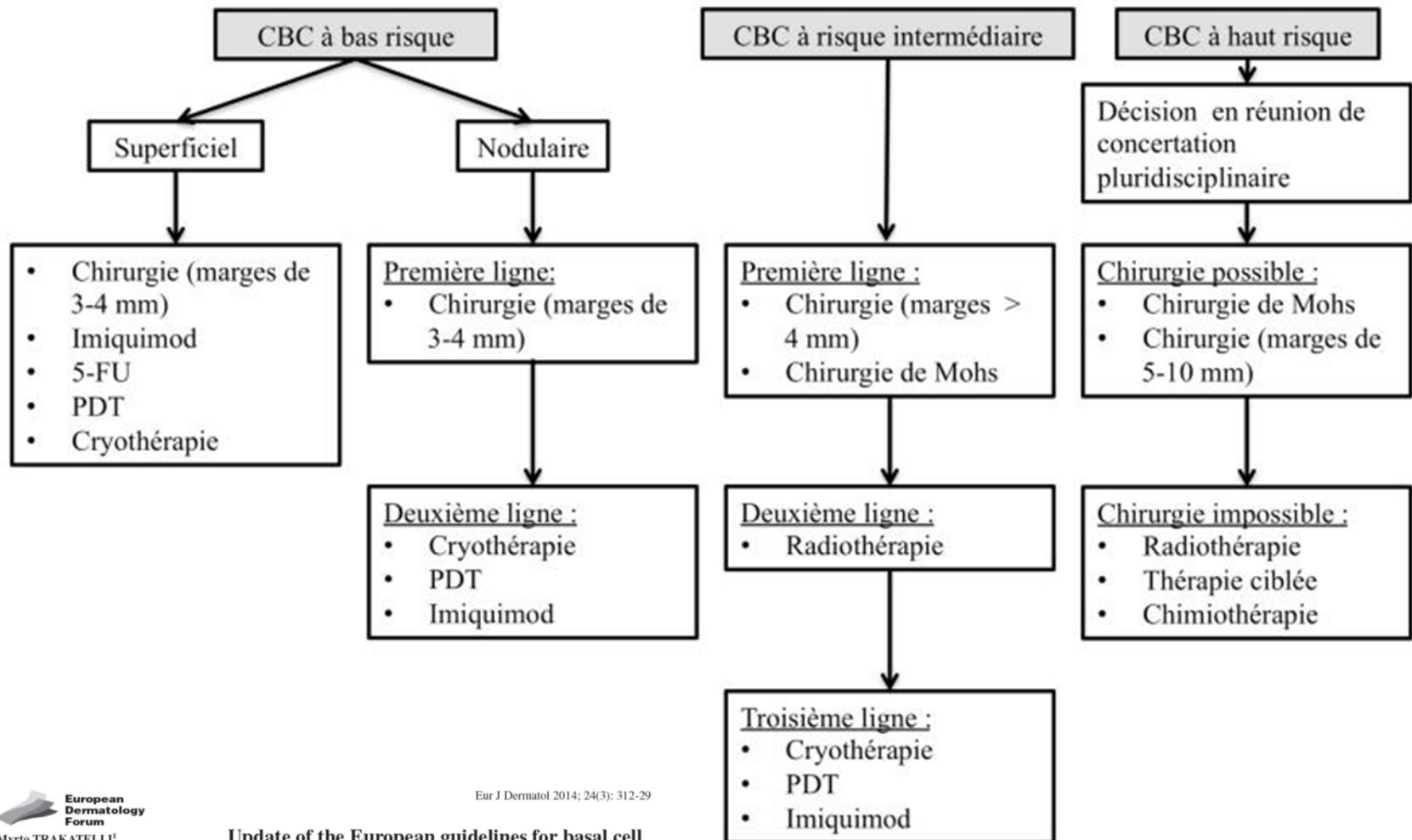
*(Amici, J. M. et al. Eur. J. Dermatol. 2015)*

**Ces cas doivent se discuter en réunion pluridisciplinaire (RCP)**

# CBC localement avancés



# Schéma thérapeutique



Eur J Dermatol 2014; 24(3): 312-29

Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management\*  
Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum



# Traitement de référence du CBC: la chirurgie

**Soit Chirurgie standard:** excision suture ou excision reconstruction

**Soit Chirurgie de Moh's:** Ablation de la tumeur puis analyse par galette de 2mm de toute la perte de substance cutanée, orientée et prise de galettes successives jusqu'à l'absence de tumeur résiduelle en extemporanée

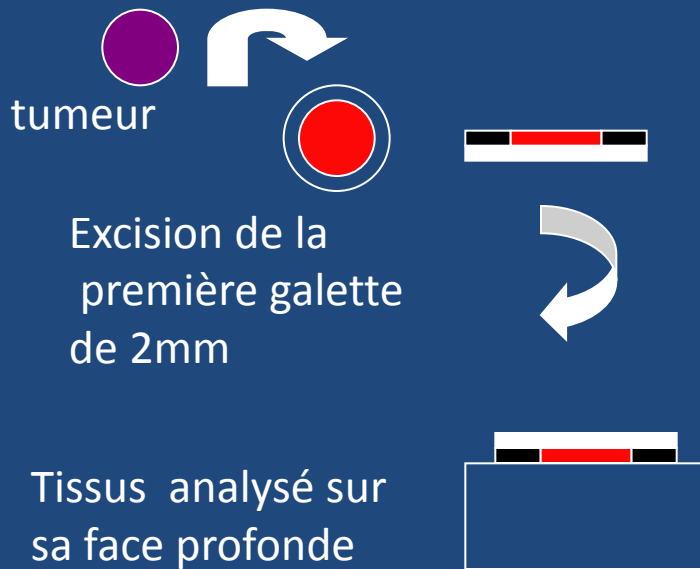
## **Autres alternatives:**

Pour les formes superficielles: traitement médical ou Photothérapie dynamique

Pour les patients âgés: radiothérapie

Pour les formes avancées: Thérapie Ciblées, Chimiothérapie

# Chirurgie de Mohs :



Si tumeur résiduelle: nouvelle galette

Si pas de tumeur résiduelle: reconstruction ou cicatrisation dirigée

100% des marges sont analysées

# Recommandations Françaises pour les marges

- **CBC bon pronostic:** 3 à 4mm marge et jusqu'au tissu sous cutané
- **CBC de pronostic intermédiaire :** 4 mm de marge et jusqu'au tissu sous cutané
- **CBC de mauvais pronostic:** 5-10 mm ou plus de marge (IRM ou Scanner si besoin) et jusqu'au tissu sous cutané sauf si les tissus sous jacent sont envahis.

# Comparaison entre chirurgie standard et Chirurgie de Moh's: % de récurrence

Rowe DE, Caroll RJ, Day CL: J Dermatol Surg Oncol 1989; 15:424-31.  
Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, Neumann HA Lancet 2004;364:1766-72 .  
Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijnen PM, Vermulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW: Lancet Oncol, 2008, Dec;9(12):1149-56.

Rowe (1989)	primary: 8,7%/1% recurrent: 17,4%/5,6%
Smeets , Mosterd (2004,2008)	primary: 4,1%/2,1% (NS) recurrent: 12,1%/2,4%

NB: Chirurgie de Moh's ou apparentée ( technique d analyse histologique des la totalité des bords) recommandée si accessible en fonction  
Localisation de la tumeur: centro faciale, pourtour des yeux, du nez, des lèvres et des oreilles.  
Tumeur de grande taille (>2cm)  
Type histologique: sclérodermiforme, morphéiforme, infiltrant, basosquameux) Tumeur mal limitée  
Tumeur récurrente  
Infiltration périnerveuse.  
En France la chirurgie de Moh's avec extemporanée est peu pratiquée. En revanche La plupart des centres font une chirurgie dite de Slow Moh's avec analyse des tissus en paraffine.

# En cas d'exérèse incomplète

En cas d'exérèse incomplète il est recommandé d'effectuer une reprise ++  
(*Longhi et al, OncoTargets and Therapy 2008:1 1-4*)

982 patients vus de 1996 - 2004

116 exérèse incomplète

Seulement 36 repris : 72% avaient de la tumeur résiduelle

Les 80 restant: 39 seulement suivis les autres perdus de vue

16/39 (41%) ont rechuté dans un délai allant jusqu'à 8 ans

# Radiothérapie et CBC

\*Une seule étude randomisée

Etude randomisée pour les CBC >4cm Chirurgie (Chir) vs Radiothérapie (RXT) Suivi 4 ans

Taux de récurrence

0.7% avec la chirurgie

et 7.5% avec la RXT

Et meilleur résultat esthétique avec la chir

*(MF Avril et al, B J Cancer, 76:100-6, 1997)*

Autres études sur RXT et CBC:

\*>4 ans de suivi: Réponse complète 84% *(Zagronnik et al, Cancer 2003)* et 88% *(Caccianlanza, et al, Int J Dermatol, 2005)*

La radiothérapie est CI en cas de syndrome de Gorlin ( radiosensibilité)

Elle est indiquée:

Si chirurgie non réalisable

En cas d'excision incomplète et une ré-excision ne peut pas se faire

Non recommandée

avant 60 ans

en cas de lésion sclérodermiforme

Après récurrence d'une lésion préalablement traitée par RXT

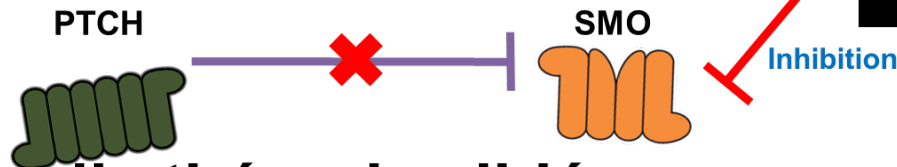
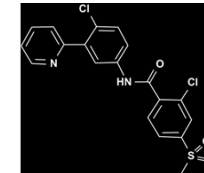
# Vismodegib

SMO inhibitor: une nouvelle thérapie ciblée pour les CBC avancés

Vismodegib (GDC-0449) inhibe SMO  
*Un médiateur central de la voie de  
signalisation Hedgehog*

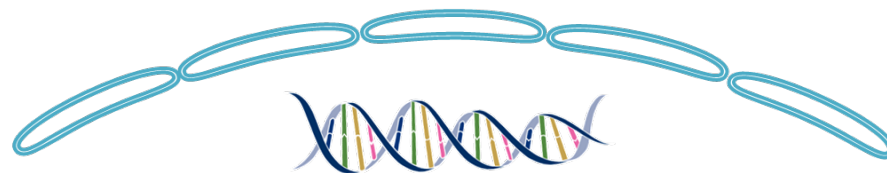
Vismodegib (GDC-0449)

Vismodegib  
GDC-0449



**Une nouvelle thérapie ciblée  
dans le CBC avancé ou métastatique**

ABSENCE DE SIGNAL



Inhibition de la croissance tumorale

# Vismodegib Seul Smo inhibitor disponible en France

Traitement per os, 150 mg/j  
Principales études publiées



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

FREE NEJM E-TOC | HOME | SUBSCRIBE | CURRENT ISSUE | PAST ISSUES | COLLECTIONS |

Hoffman LaRoche | [Get NEJM's E-Mail Table of Contents - FREE!](#) | [Sign In as Individual!](#) | [Contact Administrator](#)

ORIGINAL ARTICLE

[◀ Previous](#)    Volume 361:1164-1172    September 17, 2009    Number 12    [Next ▶](#)

**Inhibition of the Hedgehog Pathway in Advanced Basal-Cell Carcinoma**

*Daniel D. Von Hoff, M.D., Patricia M. LoRusso, D.O., Charles M. Rudin, M.D., Ph.D., Josina C. Reddy, M.D., Ph.D., Robert L. Yauch, Ph.D., Raoul Tibes, M.D., Glen J. Weiss, M.D., Mitesh J. Borad, M.D., Christine L. Hann, M.D., Ph.D., Julie R. Brahmer, M.D., Howard M. Mackey, Ph.D., Bertram L. Lum, Pharm.D., Walter C. Darbonne, M.S., James C. Marsters, Jr., Ph.D., Frederic J. de Sauvage, Ph.D., and Jennifer A. Low, M.D., Ph.D.*



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

**Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma**

Aleksandar Sekulic, M.D., Ph.D., Michael R. Migden, M.D., Anthony E. Oro, M.D., Ph.D., Luc Dirix, M.D., Ph.D., Karl D. Lewis, M.D., John D. Hainsworth, M.D., James A. Solomon, M.D., Ph.D., Simon Yoo, M.D., Sarah T. Aron, M.D., Ph.D., Philip A. Friedlander, M.D., Ph.D., Ellen Marmur, M.D., Charles M. Rudin, M.D., Ph.D., Anne Lynn S. Chang, M.D., Jennifer A. Low, M.D., Ph.D., Howard M. Mackey, Ph.D., Robert L. Yauch, Ph.D., Richard A. Graham, Ph.D., Josina C. Reddy, M.D., Ph.D., and Axel Hauschild, M.D.

**Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial**

*Nicole Basset-Seguin, Axel Hauschild, Jean-Jacques Grob, Rainer Kunstfeld, Brigitte Dréno, Laurent Mortier, Paolo A Ascierto, Lisa Licitra, Caroline Dutriaux, Luc Thomas, Thomas Jouary, Nicolas Meyer, Bernard Guillot, Reinhard Dummer, Kate Fife, D Scott Ernst, Sarah Williams, Alberto Fittipaldo, Ioannis Xynos, Johan Hansson*    *Lancet Oncol 2015; 16: 729–36*



# Evénements indésirables émergents les plus fréquents

Evénement indésirable, n (%) <sup>a</sup>	Grade NCI CTCAE (Version 3.0) (n = 104)			
	Total	3	4	5
Tous événements indésirables	104 (100,0)	34 (32,7)	13 (12,5)	7 (6,7)
Spasmes musculaires	74 (71,2)	6 (5,8)	0	0
Alopécie	68 (65,4)	0	0	0
Dysgueusie	57 (54,8)	0	0	0
Perte de poids	53 (51,0)	7 (6,7)	0	0
Fatigue	44 (42,3)	4 (3,8)	1 (1,0)	0
Nausées	34 (32,7)	0	0	0
Perte d'appétit	28 (26,9)	3 (2,9)	0	0
Diarrhée	28 (26,9)	3 (2,9)	0	0
Constipation	20 (19,2)	0	0	0
Toux	20 (19,2)	0	0	0
Vomissement	18 (17,3)	0	0	0
Arthralgie	17 (16,3)	1 (1,0)	0	0
Céphalées	15 (14,4)	0	0	0
Nasopharyngite	13 (12,5)	0	0	0
Carcinome épidermoïde	12 (11,5)	3 (2,9)	0	0
Agueusie	12 (11,5)	0	0	0
Hypogueusie	11 (10,6)	0	0	0

# Mr L



Jan 2012



août 2012



# Mme B

Après 3 mois de Tt



Maintien de la RC 3 ans après l'arrêt



RC après 9 mois de Tt: arrêt

# Efficacité du Vismodegib

- >75% des patients ont un bénéfice clinique

Brigitte Dreno, corresponding author, Nicole Basset-Seguin, Ivor Caro, Huibin Yue, and Dirk Schadendorf. Clinical Benefit Assessment of Vismodegib Therapy in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. *Oncologist*. 2014 Aug; 19(8): 790–796.

- Environ 30% de rémission complète parfois de longue durée
- Très peu de résistance primaire ou secondaire (autour de 10%)
- Tolérance à long terme médiocre du fait des EI
- Schéma de prise intermittente possible

Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, Grob JJ, Puig S, Gilberg F, Bergström D, Page DR, Rogers G, Schadendorf D. 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 Mar;18(3):404-412. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30072-4.

# Documents de travail

Eur J Dermatol 2006; 16 (4): 394-401



Michel DANDURAND<sup>1</sup>  
Thomas PETIT<sup>2</sup>  
Philippe MARTEL<sup>3</sup>  
Bernard GUILLOT<sup>4</sup>

## Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines

GUIDELINES

DOI 10.1111/j.1365-2133.2008.08666.x

## Guidelines for the management of basal cell carcinoma

N.R. Telfer, G.B. Colver\* and C.A. Morton†



Myrto TRAKATELLI<sup>1</sup>  
Colin MORTON<sup>2</sup>  
Eduardo NAGORE<sup>3</sup>  
Claas ULRICH<sup>4</sup>  
Veronique DEL MARMOL<sup>5</sup>  
Ketty PERIS<sup>6</sup>  
Nicole BASSET-SEGUIN<sup>7</sup>

Eur J Dermatol 2014; 24(3): 312-29

## Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management\* *Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum*

S2 Guidelines

DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06708.x

Guidelines

## Short German guidelines: Basal cell carcinoma

Axel Hauschild, Helmut Breuninger, Roland Kaufmann, Rolf-Dieter Kortmann, Volker Schwippner, Jochen Werner, Julia Reifenberger, Thomas Dirschka, Claus Garbe