

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité et tolérance du cemiplimab en vraie vie dans les carcinomes
épidermoïdes cutanés évolués : analyse des données nationales
d'autorisation temporaire d'utilisation**

Présentée et soutenue publiquement le 26 novembre 2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Candice HOBER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Asseseurs :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Madame le Docteur Eve DESMEDT

Monsieur le Docteur Philippe JAMME

Directrice de thèse :

Madame le Professeur Eve MAUBEC

Avertissement

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

Liste des abréviations

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BWH	Brigham and Women's Hospital
CE	Carcinome épidermoïde
CEC	Carcinome épidermoïde cutané
CBC	Carcinome basocellulaire
DDR	Durée de réponse
EAOD	European Association of Dermato-Oncology
EDF	European Dermatology Forum
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EI	Effet indésirable lié au traitement
EORTC	European Organization of Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
GCC	Groupe de Cancérologie Cutanée
Gy	Gray
HAS	Haute Autorité de Santé
HPV	Papillomavirus humain
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IQ	Interquartile
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineux
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
NA	Non atteinte
NE	Non évaluable
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
RC	Réponse complète
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RP	Réponse partielle
SFD	Société Française de Dermatologie
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
TDM	Tomodensitométrie
TMR	Taux de meilleure réponse
UV	Ultraviolets
5FU	5-fluorouracile

Table des matières

RESUME.....	1
INTRODUCTION.....	2
1 Généralités sur les carcinomes épidermoïdes cutanés	2
1.1 Définition	2
1.2 Epidémiologie.....	2
1.2.1 Prévalence/Incidence.....	2
1.2.2 Age/Sexe	3
1.2.3 Risque de progression.....	3
1.3 Facteurs de risque de survenue des CEC.....	3
1.3.1 Facteurs de risque intrinsèques.....	3
1.3.2 Facteurs de risque extrinsèques.....	5
1.4 Formes anatomo-cliniques des CEC invasifs.....	7
1.4.1 Forme commune du CEC	7
1.4.2 Variantes de CEC à faible potentiel métastatique.....	9
1.4.3 Variantes de CEC à fort potentiel métastatique	9
1.5 Diagnostic différentiel	10
1.6 Facteurs pronostiques.....	10
1.7 Classifications pronostiques.....	12
1.8 Prise en charge des CEC invasifs au stade localisé	14
1.8.1 Bilan initial.....	14
1.8.2 Traitements.....	15
1.9 Prise en charge des CEC avec atteinte ganglionnaire régionale accessible à un traitement local.....	17
1.10 Surveillance et suivi après traitement.....	17
2 Les formes évoluées de carcinomes épidermoïdes cutanés.....	18
2.1 Définition/les 3 formes.....	18
2.2 Les traitements historiques des formes localement évoluées et métastatiques	19
2.2.1 Les chimiothérapies.....	19
2.2.2 Les thérapies ciblées anti-EFGR	21
3 Immunothérapie : les anti-PD1 et leur place dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés.....	22
3.1 Mécanisme d'action des anti-PD1 et effets indésirables	22
3.1.1 Mécanisme d'action des anti-PD1	22
3.1.2 Effets indésirables.....	24

3.2	Rationnel de l'utilisation de l'immunothérapie dans le CEC.....	24
3.2.1	Importante charge mutationnelle tumorale dans le CEC.....	24
3.2.2	Expression de PD-L1 à la surface des CEC : facteur prédictif de mauvais pronostic	25
3.2.3	Risque élevé de CEC chez les immunodéprimés	25
3.3	Traitements disponibles et études réalisées.....	26
3.3.1	Cemiplimab.....	26
3.3.2	Pembrolizumab.....	29
3.3.3	Nivolumab.....	31
3.4	Dernières recommandations européennes dans le CEC évolué	31
4	Rationnel et objectif de notre étude	32
4.1	Rationnel de l'étude.....	32
4.2	Objectif de l'étude.....	32
	PUBLICATION	34
	DISCUSSION.....	56
	CONCLUSION.....	62
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	63

RESUME

Introduction : En France, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a permis à des patients atteints de carcinome épidermoïde cutané (CEC) localement évolué ou métastatique, de recevoir du cemiplimab, en dehors des essais cliniques, avant son autorisation. Notre objectif était d'analyser les données d'efficacité et de tolérance du cemiplimab administré dans le cadre de cette ATU, en vraie vie, au niveau national.

Matériel et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique française, évaluant les patients inclus dans l'ATU, en nous appuyant sur les centres du GCC et de CAREPI. L'objectif principal était le taux de meilleure réponse (TMR). Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), la durée de réponse (DDR) et la tolérance.

Résultats : Sur les 245 patients inclus, 24% étaient immunodéprimés et 27 % avaient un ECOG Performance Status (PS) ≥ 2 . Pour les 240 patients ayant reçu ≥ 1 perfusion de cemiplimab, le TMR était de 50,4% (21,2% RC, 29,2% RP). Avec un suivi médian de 12,6 mois, la SSP médiane était de 7,9 mois, les SG et DDR médianes n'étaient pas atteintes. En analyse multivariée, un PS ≥ 2 (pendant les 6 premiers mois), et non le statut immunodéprimé, était significativement associé à une SSP et une SG moins longues. Des effets indésirables sévères sont survenus chez 9% des patients, dont un décès dû à un syndrome de Lyell.

Conclusion : Notre étude confirme, en vie réelle, l'efficacité et le bon profil de tolérance du cemiplimab, en faveur de son utilisation dans la prise en charge des CEC localement évolués ou métastatiques. Même si le cemiplimab semble moins efficace chez les patients avec un PS ≥ 2 , il doit être proposé en première intention. De plus, il pourrait représenter une option thérapeutique pour les patients immunodéprimés.

INTRODUCTION

1 Généralités sur les carcinomes épidermoïdes cutanés

1.1 Définition

Les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC), anciennement appelés carcinomes spinocellulaires, désignent des **tumeurs malignes épithéliales (= carcinomes) développées aux dépens des kératinocytes et exprimant une différenciation malpighienne (= épidermoïde)**. On les distingue des autres carcinomes cutanés, comme les carcinomes basocellulaires (CBC) et annexiels, mais également des tumeurs mélanocytaires. Ils se développent le plus souvent, en zones photo-exposées, en 3 phases : d'abord la lésion précurseur précancéreuse, la kératose actinique, puis acquièrent un potentiel de malignité au stade de CEC intra-épithélial ou in-situ, appelé Maladie de Bowen, et enfin le CEC invasif. Plus rarement, ils peuvent survenir de novo.

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Prévalence/Incidence

Les carcinomes cutanés sont, de très loin, les cancers humains les plus fréquents (1). Paradoxalement, ils ne sont habituellement pas recensés à titre systématique dans les registres des cancers, et on peut considérer que leur incidence et leur impact en termes de santé publique sont largement sous-estimés.

Le CEC représente **20% des cancers cutanés**, ce qui le place en termes de fréquence au second rang de ces cancers après le CBC. Cependant, des données récentes, sur des populations australiennes et américaines, ont rapporté une augmentation du nombre de CEC, avec un ratio atteignant désormais 1:1 (2). En effet, **l'incidence est en constante augmentation à travers le monde, liée au vieillissement de la population et aux habitudes d'exposition solaire, mais aussi à un meilleur dépistage** (3).

L'incidence varie selon les régions du monde et leur latitude. En Europe, l'incidence annuelle oscille entre 15 et 77/100 000 habitants par an, avec une incidence annuelle en France estimée à 30/100 000 (4). En Australie, l'incidence annuelle est plus élevée, estimée à 499/100 000 hommes et 291/100 000 femmes (5). Le nombre de CEC a augmenté de 50 à 300 % sur les 3 dernières décennies (6) et en 2030, son incidence en Europe devrait doubler par rapport aux chiffres actuels (7).

1.2.2 Age/Sexe

Le CEC est un cancer affectant principalement **le sujet âgé**. On note un âge moyen au diagnostic de 74 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme. Son incidence est plus importante chez l'homme que chez la femme avec **un sexe ratio de 2 : 1** (1).

1.2.3 Risque de progression

A un stade débutant, le CEC a un pronostic excellent, avec plus de 90% de taux de survie 10 ans après la chirurgie, ce qui correspond à la majorité des cas (8). Cependant, environ **5% des patients développent des récurrences locales, 4% des métastases ganglionnaires ou à distance, et 2% décéderont de leur CEC** (8–11). Le taux de survie global à 5 ans pour les patients avec atteinte ganglionnaire opérable est de 50 à 60% (9,12). **Le pronostic devient plus sombre en cas de CEC avec extension locale ou régionale non opérable ou métastase à distance**, avec une survie globale (SG) médiane de 15,3 mois après le début de la première ligne thérapeutique (13).

Au vue de sa fréquence élevée, le CEC a un impact significatif sur la mortalité globale (11) et représente un **problème de santé publique** (9). Il s'impose communément comme la **seconde cause de décès par cancer cutané après le mélanome**, et la première cause de décès par cancer cutané des patients de plus de 85 ans (6).

1.3 Facteurs de risque de survenue des CEC

1.3.1 Facteurs de risque intrinsèques

Ces facteurs sont liés aux caractéristiques génétiques des patients.

1.3.1.1 Phototype

Le phototype est le facteur de risque intrinsèque principal. Il est déterminé génétiquement et traduit la capacité de photoprotection naturelle de l'individu. Six phototypes sont décrits, selon Fitzpatrick, en fonction de la couleur des yeux, cheveux, présence d'éphélides, sensibilité aux coups de soleil et l'aptitude au bronzage (cf. *Tableau 1*). Les phototypes clairs (types I à III) sont plus à risque de développer des CEC (3,14).

Tableau 1 : Classification des phototypes selon Fitzpatrick (*Collège des enseignants de dermatologie (15)*)

Phototype	Réaction au soleil	Phénotype
I	Bronzage = 0 coups de soleil = systématique	Carnation très claire, Cheveux blonds ou roux Yeux clairs Éphélides permanentes
II	Bronze = ± (difficilement) coups de soleil = souvent	Carnation très claire, Cheveux blonds ou châains, Yeux clairs Éphélides UV-induites
III	Bronzage = progressif coups de soleil = parfois	Carnation claire, Cheveux blonds ou châains
IV	Bronzage = facile coups de soleil = peu	Carnation mate, Cheveux châains ou bruns, yeux foncés
V	Bronzage = très facile Coups de soleil = exceptionnel	Peau foncée, Cheveux foncés Yeux foncés
VI	Bronzage = constant Coups de soleil = absents	Peau noire

1.3.1.2 Génodermatoses

Les génodermatoses désignent des affections cutanées héréditaires, caractérisées par un mode de transmission génétique précis. Certaines génodermatoses sont liées à **des mutations de gènes pouvant intervenir à différents niveaux de la carcinogénèse cutanée, entraînant alors un risque plus important de CEC, avec des formes plus agressives, à un âge plus précoce.** Ce sont des affections souvent très rares, mais à connaître afin d'en adapter le suivi. Certaines rendent les sujets plus sensibles aux effets néfastes des UV comme le xeroderma pigmentosum (16,17) et l'albinisme oculo-cutané (18). Le syndrome de Muir Torre est en lien avec des mutations des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN, variante cutanée du syndrome de Lynch,

comportant des tumeurs sébacées et des kérato-acanthomes (19). Certaines rendent la peau déficiente dans son rôle de barrière contre les agressions extérieures et favorisent un terrain cutané cicatriciel ou inflammatoire chronique telles que *l'épidermolyse bulleuse dystrophique* (20) et les *ichtyoses héréditaires* (21). *L'épidermodysplasie verruciforme* rend, quant à elle, les patients plus sensibles aux infections aux Papillomavirus humains (HPV) (22,23). Les autres ne sont pas détaillées ici.

1.3.2 Facteurs de risque extrinsèques

Ces facteurs sont liés aux conditions environnementales.

1.3.2.1 Exposition aux ultraviolets (UV)

Le principal facteur de risque extrinsèque est la dose cumulée d'exposition aux UV au cours de la vie. Il s'agit des UVB et UVA en lien avec l'exposition naturelle et des UV artificiels qu'ils soient thérapeutiques (PUVA thérapie) ou esthétiques (cabine de bronzage) (3,24). **Les UV sont impliqués dans la carcinogénèse cutanée en provoquant des dommages de l'ADN** (25,26). En effet sur le plan moléculaire, le spectre des mutations identifiées, volontiers sur les gènes P53 et RAS, évoque fortement une induction par les UV (27–29). De plus, on retrouve une corrélation linéaire entre l'exposition aux UV et l'incidence des CEC, avec cette dernière qui double lorsque la latitude diminue de 8 à 10° (30,31). Ceci est mis également en évidence par la localisation préférentielle des CEC sur les zones photo-exposées. Le lien entre la survenue des CEC et la dose totale cumulées d'UV au cours de la vie est aussi en accord avec une incidence augmentant avec l'âge et dans le cadre d'expositions professionnelles chroniques (26).

1.3.2.2 Immunodépression

L'immunodépression, incluant entre autres, les patients transplantés d'organes solides, les hémopathies, la séropositivité VIH, **fait partie des facteurs de risque principaux de CEC** après l'exposition UV et le phototype (32,33). **Les CEC sont les cancers cutanés les plus fréquents des transplantés d'organes solides, devant le CBC,**

avec un risque multiplié par 100 par rapport à la population générale (32,34,35). Chez ces patients, il a été démontré que l'incidence des CEC est corrélée au nombre et au type d'agents immunosuppresseurs (36). **Les patients atteints de LLC ont un risque 8 à 10 fois supérieur à la population générale de développer des CEC** (37). Il est également rapporté que les patients immunodéprimés ont **un risque accru de formes plus agressives** : l'incidence des formes agressives est en effet **36 fois plus importante** dans cette population (38) ; les tumeurs étant notamment souvent moins bien différenciées. Dans l'étude de Carucci *et al.*, sur les métastases en transit de CEC chez les transplantés rénaux contre patients contrôles, 33% des transplantés sont décédés contre aucun décès chez les non transplantés, après une moyenne de suivi de 24 mois (39).

1.3.2.3 Autres facteurs de risque extrinsèques

Il est communément rapporté en clinique et dans la littérature le développement de CEC sur des **lésions cutanéomuqueuses cicatricielles : brûlures, ulcères** (40) ou sur des **pathologies inflammatoires chroniques**, notamment le lichen scléreux (41). Les **papillomavirus humains (HPV) oncogéniques**, à haut risque, types 16 et 18 sont associés notamment à la survenue de CEC génitaux et péri-unguéaux (42). Les expositions environnementales chimiques sont également associées à la survenue de CEC, incluant **l'arsenic, les pesticides, les hydrocarbures, les nitrosamines, les agents alkylants** (43) et également **le tabac** pour le CEC de la lèvre inférieure (44). Il est aussi rapporté un risque accru chez les patients ayant été exposés **aux rayonnements ionisants** dans le cadre de traitements par radiothérapie (43,45,46).

En outre, de **nombreux médicaments** sont à même de favoriser la survenue de CEC, soit par un effet photosensibilisant, soit en modulant des voies de signalisation oncogéniques, soit par leur action immunosuppressive intrinsèque. On pourra citer : le variconazole (47), les inhibiteurs de la voie Sonic-Hedgehog (vismodegib) (48), les inhibiteurs de BRAF (vémurafenib, dabrafenib et encorafenib) (49), l'hydrochlorothiazide (50),

l'hydroxyurée (51), les anti-JAK (ruxolitinib) (52,53). Parmi les immunosuppresseurs anti-rejets, la ciclosporine et l'azathioprine ont un sur-risque important de CEC agressifs (54–57), contrairement aux inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus) qui peuvent être proposés en alternative thérapeutique (58).

1.4 Formes anatomo-cliniques des CEC invasifs

Les CEC invasifs ou infiltrants désignent **tout CEC ayant franchi la membrane basale épithéliale et envahi le derme, quelle que soit la profondeur de cette invasion**. Le terme de CEC recouvre un nombre important de sous-types, qui diffèrent par leur morphologie et par leur comportement évolutif.

1.4.1 Forme commune du CEC

Clinique. Cette forme, appelée CEC commun ou simplex, regroupe **la majorité des CEC (70%)**. Les localisations les plus fréquentes sont l'extrémité céphalique, le dos des mains et les avant-bras. Cliniquement, **la lésion associe à des degrés variables trois composantes : bourgeonnement, ulcération et infiltration**. La forme ulcéro-bourgeonnante, la plus fréquente, est une tumeur saillante, infiltrante, à surface irrégulière, siège d'une ulcération à fond bourgeonnant et saignant. L'infiltration dépasse les limites visibles de la lésion. La dermoscopie est peu contributive au stade de CE invasif (59,60).

Histologie. **Le diagnostic évoqué par l'anamnèse et la clinique, doit systématiquement être confirmé par une analyse histologique (biopsie)**. Histologiquement, la lésion se développe aux dépens de l'épiderme, forme des cordons ou lobules infiltrant le derme, constitués d'une prolifération anarchique de kératinocytes atypiques, ayant un degré variable de différenciation épidermoïde, et riches en mitoses et anomalies nucléo-cytoplasmiques. Tous les intermédiaires peuvent se voir entre des formes très différenciées riches en zones de kératinisation appelées globes cornés, avec des grandes cellules à large cytoplasme éosinophile, et des formes très peu différenciées où les cellules deviennent fusiformes, sans maturation cornée, pouvant égarer le diagnostic. **Le**

degré de différenciation est ainsi classé en 3 niveaux : bien, moyennement ou peu différencié (cf. Figure 2) (59,61).



Figure 1 : Différentes formes cliniques de CEC ; a : forme bourgeonnante ; b, c, d : formes ulcéro-bourgeonnantes ; e, f : formes ulcérées
(Services de Dermatologie - Centres hospitaliers de Lens et de Douai).

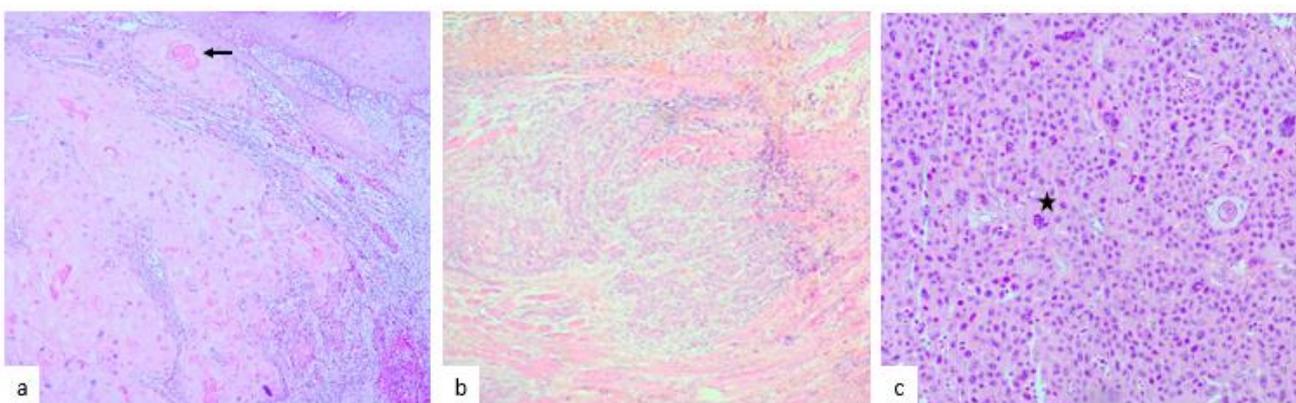


Figure 2 : Coupes histologiques de CEC : a. bien différencié avec globes cornés (flèche) (HES x4) ; b. moyennement différencié infiltrant le muscle (HES x4) ; c. peu différencié avec nombreuses mitoses (étoile) (HES x10).

(Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique - Centre Hospitalier de Lens).

1.4.2 Variantes de CEC à faible potentiel métastatique

On en dénombre 4.

Les carcinomes verruqueux sont en général verruqueux, bien différenciés et de bon pronostic avec une évolution lente. Ils regroupent le carcinome cuniculatum localisé au membre inférieur, la papillomatose orale floride siégeant sur la muqueuse buccale ou pharyngée, la tumeur de Buschke-Löwenstein, sur la région génitale ou péri-anale (62).

Le carcinome métatypique (ou intermédiaire) et le carcinome mixte sont des formes rares qui ont en commun d'associer des proliférations basaloïdes et épidermoïdes (63).

Le carcinome épidermoïde à cellules fusiformes (sarcomatoïde) est une forme relativement rare, son évolution est peu agressive quand elle survient sur peau insolaée, à l'inverse, les cas survenant après irradiation ont un pronostic plus défavorable (64).

Le kérato-acanthome est une tumeur de bon pronostic dont la nature est controversée, considérée comme une forme anatomoclinique particulière de CEC, avec tendance à la régression spontanée (5). Elle survient sur le même terrain que le CEC. Son diagnostic repose sur l'association de critères cliniques et histologiques : apparition rapide, différenciation avec un cratère kératosique central, organisation symétrique avec un raccordement « en bec » à l'épiderme voisin, régression spontanée en 2 à 4 mois, grands kératinocytes à cytoplasme clair et faible index mitotique. L'exérèse chirurgicale est recommandée.

1.4.3 Variantes de CEC à fort potentiel métastatique

On en dénombre également 4.

Le carcinome épidermoïde acantholytique représente 2 à 4% des CEC, en particulier de la tête et du cou. Plusieurs séries les classent dans les formes de mauvais pronostic, cependant d'autres études mettent en évidence des chiffres plus favorables (65,66).

Le carcinome muco-épidermoïde (adenosquamous carcinoma) se caractérise par la présence de structures tubulaires muco-sécrétantes. Cette forme a été rapportée à un haut risque de récurrence locale, de métastases et de décès (67).

Le carcinome épidermoïde desmoplastique est défini histologiquement par des cellules tumorales, formant des travées ramifiées, au sein d'un stroma fibreux abondant, occupant au moins 30% de la tumeur. Cette forme est plus infiltrante, présente 10 fois plus de récurrences locales, et 6 fois plus de métastases que les autres variantes (68).

Le carcinome des muqueuses présente un plus mauvais pronostic, avec un envahissement local et ganglionnaire fréquent (68).

1.5 Diagnostic différentiel

La kératose actinique peut évoquer une kératose séborrhéique ou un mélanome de Dubreuilh. La Maladie de Bowen peut mimer une Maladie de Paget, un mélanome in-situ ou un CBC superficiel. Une fois invasif, le CEC est en général facilement évoqué par la clinique, mais peut mimer un carcinome basocellulaire ou neuroendocrine, un mélanome achromique, des processus inflammatoires ou infectieux, végétants ou ulcérés (59).

Histologiquement, le CEC est parfois difficile à distinguer des tumeurs annexielles, du fibroxanthome atypique, du fibrosarcome, d'un sarcome épithélioïde, d'un carcinome neuroendocrine, de métastases cutanées d'autres cancers, d'un carcinome basocellulaire selon les variantes, ou de réactions inflammatoires pseudo-néoplasiques. L'immunohistochimie peut alors aider au diagnostic différentiel (61).

1.6 Facteurs pronostiques

Ils correspondent aux **facteurs de risque d'envahissement local, de récurrence, de dissémination ganglionnaire ou à distance et de décès**. Ils sont cliniques et histologiques.

1.6.1.1 Facteurs pronostiques cliniques

- ❖ **La localisation de la tumeur primitive.** Localisations à risque élevé : zones péri-orificielles (nez, lèvre, oreille externe, paupière), cuir chevelu, zones non insolées (périnée, plante des pieds), muqueuses et zones de radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation ou ulcère chroniques. Localisations à risque faible : zones photo-exposées, de l'extrémité céphalique (en dehors des zones suscitées), du tronc et des membres.
- ❖ **La taille de la tumeur primitive.** Un diamètre **supérieur à 2 cm** double le risque de récurrence, triple le taux de métastases, et est le facteur de risque le plus fortement associé au décès, multiplié par 19, en comparaison à un diamètre inférieur (69).
- ❖ **L'infiltration clinique en profondeur avec signes neurologiques d'invasion.** Pour les CEC de la face, il s'agit de neuropathies carcinomateuses intracrâniennes, entraînant des **douleurs neurogènes intenses** du nerf trijumeau ou du nerf facial, indiquant un niveau élevé d'invasion sous-hypodermique. Une **IRM est indiquée** afin de préciser la profondeur de l'invasion et les structures atteintes.
- ❖ **La récurrence locale** peut être secondaire à un non-respect des marges d'exérèse initiales ou à une forme de CEC agressif. Les taux de métastases ganglionnaires ou à distance sont plus élevés dans ce contexte. Les CEC récidivants ont 2 à 3 fois plus de risque de récurrence à nouveau après chirurgie en comparaison à des tumeurs primitives (64).
- ❖ **L'immunodépression** (cf. paragraphe 1.3.2.2.).

1.6.1.2 Facteurs pronostiques histologiques

- ❖ **Le type histologique** (cf. paragraphes 1.4.2 et 1.4.3).
- ❖ **Le degré de différenciation cytologique.** Le faible degré de différenciation est lié à un pronostic défavorable, avec un taux de récurrence locale triplé par rapport à une bonne différenciation (7% vs 2%) et un risque de métastases presque doublé (7% vs 3%) (68).

- ❖ **L'épaisseur de la tumeur et la profondeur de l'invasion.** Une épaisseur supérieure à 2 mm multiplie par 10 le risque de récurrence locale. En cas d'infiltration de l'hypoderme, le taux de récurrence est de 28% et le risque métastatique multiplié par 11 (8,69).
- ❖ **L'envahissement péri-nerveux ou neurotropisme** est observé dans 2 à 14% des CEC (70). Un envahissement péri-nerveux **d'un nerf de calibre $\geq 0,1$ mm** est associé à un mauvais pronostic (70,71). Le taux de récurrence locale et de métastases est de, respectivement, 47% et 35% après chirurgie (72).
- ❖ **Les embols vasculaires ou lymphatiques** sont moins classés dans la littérature, mais sont considérés comme des facteurs de risque de récurrence et de dissémination à distance et seront à rechercher et à préciser sur le compte rendu histologique établi par l'anatomopathologiste.

1.6.1.3 Facteurs pronostiques au stade ganglionnaire

Le statut ganglionnaire influence fortement le pronostic. Une récurrence dans une aire ganglionnaire après curage lymphatique radical est suivie d'une évolution fatale dans la plupart des cas (5). **On note 2 facteurs histologiques importants prédictifs du risque de récurrence régionale après lymphadénectomie : le nombre de ganglions métastatiques et la rupture capsulaire.** Ces critères peuvent être appréciés par les méthodes d'imagerie mais surtout par l'examen anatomopathologique de la pièce du curage chirurgical. La survie à 5 ans passe de 49% en cas d'un seul ganglion envahi, à 30% en cas de 2 ganglions et 13 % pour plus de 3 ganglions atteints. De la même façon, la survie à 5 ans passe de 47% en cas de respect de la capsule ganglionnaire, à 23% lorsqu'elle est rompue (5).

1.7 Classifications pronostiques

Plusieurs classifications sont proposées à ce jour. **La classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)-8^e édition de 2017** présente l'avantage d'une évaluation des stades localisés, régionaux et métastatiques à distance mais également

certaines limites, particulièrement pour le T incluant uniquement le diamètre tumoral. De plus, elle a été développée pour les CEC de la tête et du cou, ce qui rend moins pertinent son utilisation pour les autres localisations (73) (cf Tableau 2.A). **La classification de Brigham and Women’s Hospital Tumor (BWH) de 2013** offre une alternative pour la stadification de la tumeur (T) et permet au mieux de prédire le risque de récurrence. En revanche, elle n’inclue pas les stades N et M (74) (cf. Tableau 2.B).

Tableau 2 : A : Classification TNM des CEC de la tête et du cou de l’AJCC, 8^e édition, 2017 ; B : Classification de Brigham and Women’s Hospital Tumor, 2013 (tableau adapté de Stratigos et al.(4))

A.

T- Primary tumor	
TX	Primary tumor cannot be identified
T0	no evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤2 cm in greatest dimension
T2	Tumor >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension
T3	Tumor >4 cm in greatest dimension or minor bone erosion or PNI or deep invasion ^a
T4a	Tumor with gross cortical bone/marrow invasion
T4b	Tumor with axial skeleton invasion including foraminal involvement and vertebral foramen involvement to the epidural space
pN – Regional Lymph Nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node ≤3 cm in greatest dimension without ENE
N2a	Metastasis in single, ipsilateral lymph node ≤3 cm with ENE or, >3 cm and ≤6 cm in greatest dimension without ENE
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, all ≤6 cm in greatest dimension without ENE
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph node(s), all ≤6 cm in greatest dimension without ENE
N3a	Metastasis in a lymph node >6 cm in greatest dimension without ENE
N3b	Metastasis in a lymph node >3 cm in greatest dimension with ENE or multiple ipsilateral, or any contralateral or bilateral node(s) with ENE
M – Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T1,T2,T3	N2, N3	M0
	T4	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

^a Deep invasion defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumor); PNI for T3 classification is defined as clinical or radiographic involvement of named nerves without foramen or skull base invasion or transgression.

ENE: extranodal extension.

B.

Stage	No. of high-risk factors*
T1	0
T2a	1
T2b	2-3
T3	≥4

*Brigham and Women’s Hospital high-risk factors include tumor diameter ≥2 cm, poorly differentiated histology, perineural invasion ≥0.1 mm, or tumor invasion beyond the subcutaneous fat (excluding bone invasion which automatically upgrades tumor to Brigham and Women’s Hospital stage T3).

Pour les CEC localisés, en pratique clinique, une autre classification est beaucoup utilisée. **La HAS en collaboration avec la SFD en 2009 a classé les CEC en 2 groupes : à faible risque (groupe 1) et à risque significatif/haut risque (groupe 2)** (75) (cf. Tableau 3). Les CEC ne présentant aucun des facteurs de mauvais pronostic suscités sont classés dans le groupe à faible risque. Leur prise en charge ne nécessite pas de passage du dossier

en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Les CEC présentant ≥ 1 de ces facteurs sont classés dans le groupe à risque significatif/haut risque. Leur traitement nécessite le passage du dossier en RCP. La limite principale de cette classification est qu'elle est établie sur des recommandations d'experts et non à partir d'une base de données.

Tableau 3 : Classification de CEC localisés selon les recommandations de la SFD, 2009 (75)

Critères	Groupe 1 : à faible risque	Groupe 2 : à risque significatif
Cliniques		
Primitif vs récidive	Primitif	Récidive
Degré d'infiltration clinique	Absence	Adhérence au plan profond
Symptômes neurologiques d'envahissement	Non	Oui
Statut immunitaire	Immunocompétent	Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	< 10 mm en zone R+ < 20 mm en zone R-	≥ 10 mm en zone R+ ≥ 20 mm en zone R-
Anatomopathologiques		
Envahissement périnerveux	Non	Oui
Degré de différenciation cellulaire	Bon	Moyen à indifférencié
Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée), mixte ou métatypique	CEC desmoplastique > muco-épidermoïde > acantholytique
Profondeur (niveau de Clark) et épaisseur tumorale	Niveau \leq III Épaisseur ≤ 3 mm	Niveau \geq IV Épaisseur > 3 (ou 4 ou 5) mm

Zone à risque (R+) : zones péri-orificielles (nez, lèvre, oreille externe, paupière) et le cuir chevelu ; zones non insulées (périnée, plante des pieds, ongle) ; radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation ou ulcère chroniques.

Zone à risque bas (R-) : autres localisations de l'extrémité céphalique, du tronc et des membres.

1.8 Prise en charge des CEC invasifs au stade localisé

1.8.1 Bilan initial

Examen clinique. L'examen clinique doit comporter systématiquement l'appréciation de l'**adhérence de la lésion au plan profond** et la **palpation des aires ganglionnaires de drainage**. Il comportera également l'inspection de **la totalité du tégument** à la recherche d'autres lésions, de précurseurs et de signes d'héliodermie, et **la recherche des facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques**. Par ailleurs, le CEC atteignant principalement les sujets âgés, une évaluation oncogériatrique est préférable avant toute thérapeutique lourde.

Biopsie. **La biopsie est recommandée quel que soit le traitement envisagé.** Elle est particulièrement utile dans les territoires à enjeu esthétique (75). Elle permet de guider la

thérapeutique à adopter, notamment en termes de marges d'exérèse. Elle doit toujours être suffisamment profonde afin d'affirmer la nature infiltrante du CEC.

Bilan d'imagerie. Pour les CEC in-situ et les CEC à faible risque, aucun examen paraclinique n'est justifié. L'examen clinique suffit à l'évaluation du statut ganglionnaire. **Pour les CEC à haut risque, il est recommandé la réalisation d'une échographie des aires ganglionnaires de drainage (76).** Dans les cas de tumeurs avec signes d'infiltration profonde, un scanner ou une IRM peuvent être réalisés, et seront décidés au cas par cas en RCP. Tout autre examen n'est justifié que devant des signes cliniques d'appel ou par une décision prise en RCP du fait de l'accumulation de critères de mauvais pronostic.

La technique du ganglion sentinelle peut être envisagée dans le cas de CEC à haut risque, en l'absence d'invasion ganglionnaire en imagerie, dans le cadre d'essais contrôlés, mais cela ne fait pas l'objet de recommandations et sera discuté au cas par cas. En effet, la biopsie du ganglion sentinelle est positive pour 1/3 des patients avec un CEC de stade T2B ou T3 de la classification BWH (77). Cependant, les auteurs d'une étude allemande prospective récente ont mis en évidence que 6% des patients avec un ganglion sentinelle négatif dans leur série, avaient en réalité des métastases à distance, suggérant une valeur pronostique discutable (78,79).

1.8.2 Traitements

1.8.2.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement de choix à systématiquement privilégier (75,76). Elle présente l'avantage de fournir une confirmation histologique du diagnostic, de vérifier la qualité de l'exérèse, d'obtenir un taux très élevé de contrôle local et **la guérison d'une grande majorité des patients.** L'exérèse primaire bien conduite se traduit par un taux de guérison dépassant 90%. **La chirurgie conventionnelle** est effectuée dans la plupart des cas. Les marges d'exérèse doivent être **adaptées à l'agressivité du CEC : une marge**

standardisée de 4 à 6 mm est recommandée pour les CEC à faible risque et une marge élargie, ≥ 6 mm voire 10mm, est recommandée pour les CEC à haut risque, en particulier pour les tumeurs cumulant des facteurs de risque d'extension infraclinique. L'exérèse en profondeur doit emporter l'hypoderme (75,76). **La chirurgie micrographique de Mohs**, est en essor, avec une visualisation exhaustive des berges péri-tumorales en extemporané, et pourrait permettre une réduction des marges d'exérèse, tout en assurant une excision complète de la lésion (80).

1.8.2.2 La radiothérapie

La radiothérapie externe nécessite en moyenne 10 à 30 séances, étalées sur 3 à 6 semaines, avec fractionnement des doses, pour **une dose totale de 65 Gray (Gy) en cas de radiothérapie exclusive ou de reliquat tumoral après chirurgie (à l'exception des tumeurs de moins de 2 cm : dose de 55 Gy) et de 55 Gy à visée adjuvante**. Du fait d'effets secondaires tardifs irréversibles, **elle doit être évitée chez les patients jeunes** (81). De plus, elle expose au risque d'un second carcinome sur la zone irradiée, et est donc **contre-indiquée en cas de génodermatose prédisposante**. Pour les CEC du pénis et des zones péri-orificielles comme la lèvre, **la curiethérapie interstitielle**, basée sur l'implantation dans la tumeur de fils d'iridium 192 est proposée (82).

La radiothérapie n'est pas recommandée en première intention si une chirurgie d'exérèse peut être réalisée et sur certaines localisations : mains, pieds, jambes, paupières supérieures, organes génitaux (à l'exception la curiethérapie), du fait de la présence d'organes critiques adjacents (tendons, articulations, testicules, globe oculaire) ou du risque de nécrose secondaire. En revanche, **elle peut être discutée en RCP et proposée en première intention dans les cas où la chirurgie n'est pas possible** (contre-indication, refus du patient) **ou risque d'induire des troubles fonctionnels et/ou morphologiques majeurs** (75,76).

La radiothérapie adjuvante, associée au traitement chirurgical pour améliorer le contrôle tumoral, est envisagée dans les cas suivants : **exérèse microscopiquement incomplète sans possibilité de reprise chirurgicale, CEC avec engainement péri-nerveux extensif (83), CEC récidivants, CEC classés \geq T3 (TNM) et CEC avec infiltration profonde chez des patients immunodéprimés (76,84).**

1.9 Prise en charge des CEC avec atteinte ganglionnaire régionale accessible à un traitement local

Les métastases ganglionnaires doivent être confirmées histologiquement. L'imagerie par TDM dans ces localisations peut être recommandée. Le but est de préciser le nombre, la localisation, la taille des ganglions atteints, et de s'assurer de l'absence de métastases à distance. **Il faut déterminer si l'atteinte ganglionnaire est compatible avec un traitement chirurgical. Quand ce traitement est possible, il est souvent complété d'une radiothérapie adjuvante (55 Gy).** Un traitement systémique complémentaire peut également être proposé. Notamment dans les cas où les ganglions atteints n'ont finalement pas pu être réséqués chirurgicalement, et en cas d'effraction capsulaire, soit de la chimiothérapie à base de sels de platine ou l'inclusion dans un essai clinique pouvant comporter : chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie. **Si la chirurgie n'est pas une option, il est discuté la radiothérapie curative d'emblée (65 Gy), avec ou sans traitement systémique adjuvant (76,83,85,86).**

1.10 Surveillance et suivi après traitement

Stratigos *et al* ont publié en 2020 des recommandations européennes sur la prise en charge des CEC et notamment leur suivi (*cf. Tableau 4*) (76). Les modalités du suivi sont établies en fonction de l'importance du risque de récurrence et de dissémination métastatique. De plus, **les récurrences surviennent majoritairement durant les 2 premières années suivant le diagnostic initial (68).** L'examen clinique est similaire à celui du bilan initial. Dans tous les cas, **le patient doit être éduqué à l'auto-dépistage et à la photoprotection.**

Tableau 4 : Recommandations sur le suivi après traitement des patients atteints de CEC selon EDF-EADO-EORTC (*Stratigos et al.(4)*).

cSCC risk factors	Clinical examination	Imaging examination for non-palpable regional lymph nodes	Main underlying risk
Low-risk primary	Every 6–12 m for 5 y	Not recommended	Low risk of recurrence or new skin cancers
High-risk ^a primary	Every 3–6 m for 2 y Every 6–12 m: 3 y to 5 y Annually thereafter	Lymph node US every 3–6 m for 2 y (depending on risk assessment and previous findings)	Risk of local recurrence or new skin cancers Risk of regional metastases
LacSCC or mcSCC	Every 3 m for 5 y Every 6–12 m thereafter	Lymph node US every 3–6 m for 5 y and then every 6–12 m Imaging (CT, MRI, or PET –CT) every 3–6 m for 3 y and then based on individual symptoms and stage	High risk of regional and distant metastases
Immunosuppression ^b	Every 3–6 m lifelong + according to the characteristics of individual primary tumours	According to the characteristics of individual primary tumours	Mainly very high risk of new skin cancers and recurrence

cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; mcSCC, metastatic cSCC; lacSCC, locally advanced cSCC; y, years; m, months; US, ultrasound; EDF, European Dermatology Forum; EADO, European Association of Dermato-Oncology; EORTC, European Organization of Research and Treatment of Cancer; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography.

^a High-risk cSCC patient as defined by EADO guidelines. As the independent prognostic effect of high-risk factors has not been consistently studied, an individual risk assessment is advised to guide follow-up decisions.

^b Organ transplant recipients; chronic lymphocytic leukemia or with xeroderma pigmentosum.

2 Les formes évoluées de carcinomes épidermoïdes cutanés

2.1 Définition/les 3 formes

Les formes évoluées sont définies par **des CEC ne pouvant être traités ni par chirurgie, ni par radiothérapie, et relevant alors d'un traitement systémique**. Elles incluent 3 formes (*cf. Figure 3*) : **les CEC localement évolués**, définis par une invasion profonde atteignant le muscle, les nerfs ou les structures osseuses, **les CEC avec atteinte ganglionnaire régionale** affectant plusieurs aires de drainage ou localisée à proximité de structures nobles sur le plan fonctionnel ou vital, et **les CEC avec métastase à distance**. La survenue de formes évoluées et la mortalité liées aux CEC sont **le plus souvent en rapport avec une prise en charge initiale tardive ou inadaptée de la tumeur. La dissémination par voie lymphatique est responsable de 80 % des localisations métastatiques (87)**. A noter, qu'il peut également s'agir de patients avec des CEC à des stades débutants mais présentant des comorbidités et contre-indications spécifiques aux traitements locaux.



Figure 3 : Les 3 formes évoluées : CEC localement évolués, CEC avec atteinte ganglionnaire régionale, CEC avec métastase à distance, non candidats à la chirurgie ou la radiothérapie (Maubec et al (87)).

2.2 Les traitements historiques des formes localement évoluées et métastatiques

Les formes évoluées de CEC étaient traitées par des chimiothérapies systémiques ou par des thérapies ciblées anti-EGFR, utilisées hors AMM (88–90).

2.2.1 Les chimiothérapies

2.2.1.1 Généralités et molécules utilisées

Les chimiothérapies anti-cancéreuses font appel à des médicaments qui interfèrent sur la division cellulaire, aboutissant à leur mort (cytotoxiques) ou à l'arrêt de leur prolifération (cytostatiques). **Les chimiothérapies détériorent le matériel génétique des cellules à division rapide**, comme les cellules cancéreuses, mais également les cellules saines à potentiel prolifératif élevé à **l'origine d'effets secondaires sévères**.

Les molécules les plus utilisées dans le CEC étaient **les sels de platine, notamment la cisplatine**, pourvoyeuse de néphrotoxicité, ototoxicité, neurotoxicité et **le 5-**

fluorouracile (5-FU), anti-métabolite, pourvoyeur de toxicités hématologiques, digestives et de spasmes coronariens. Les molécules réputées actives mais plus rarement utilisées étaient le méthotrexate, la bléomycine, la doxorubicine et le paclitaxel, plus exceptionnellement, la gemcitabine et l'ifosfamide.

2.2.1.2 Données d'efficacité et de tolérance

Peu d'essais prospectifs sont disponibles et **aucun traitement n'a été recommandé par les autorités de santé**, mais **du fait de leur TMR élevé, les chimiothérapies à base de sels de platine représentaient le traitement de première intention avant la mise sur le marché des anti-PD1**. Dans leur essai prospectif de phase II, Guthrie *et al.* ont traité des CEC localement évolués avec du cisplatine et de la doxorubicine ; 7 sur les 12 patients ont répondu (4 RC et 3 RP) (91). Cependant, **l'association la plus utilisée était le cisplatine-5FU**, malgré le peu d'études ou à faible effectif. Sadek *et al.* ont traité 14 patients avec CEC évolués par une combinaison de chimiothérapie (cisplatine, 5FU, bléomycine). Le **TMR était de 78%** (4 RC et 7 RP) (92). Khansur *et al.* ont rapporté l'efficacité du cisplatine-5FU, chez 7 patients avec un CEC localement évolué ou métastatique, avec un **TMR de 85.7%** (3 RP et 3 RC) (93).

Concernant la tolérance, dans l'étude de Sadek *et al.*, **tous les patients avaient présenté des toxicités majeures**, incluant des nausées et des vomissements de grade 3/4 ; 7 patients des toxicités hématologiques de grade 3/4 et 1 patient une fibrose pulmonaire (92). De plus, la toxicité du cisplatine et du 5FU est plus marquée chez les sujets âgés, ce qui constitue une limitation à l'utilisation des chimiothérapies dans cette population (94,95).

➔ **Outre leur efficacité non démontrée, les chimiothérapies présentent un profil de tolérance souvent médiocre, motivant la recherche d'autres thérapeutiques dans les CEC évolués.**

2.2.2 Les thérapies ciblées anti-EGFR

2.2.2.1 Généralités et molécules utilisées

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor) est une protéine transmembranaire, récepteur à tyrosine kinase, pouvant se trouver à la surface des cellules tumorales. Son activation entraîne la mise en jeu de plusieurs voies moléculaires intracellulaires, menant à la croissance tumorale. **La surexpression de l'EGFR présente une place prépondérante dans la pathogénèse des CEC.** Des études ont montré son expression par 80% des CEC et jusqu'à 100% des CEC métastatiques (96). De plus, sa surexpression est **associé à un mauvais pronostic** (97).

Les anti-EGFR sont des thérapies ciblées dont l'action consiste à agir sur une cible moléculaire précise contrairement aux chimiothérapies. Les anti-EGFR sont de deux types : **des anticorps monoclonaux dirigés contre la portion extracellulaire du récepteur (cetuximab, panitumumab)**, administrés par voie IV, ou **des petites molécules, inhibiteurs de tyrosine kinase, ciblant un domaine intracellulaire du récepteur (gefitinib, lapatinib, erlotinib)**, administrées par voie orale. **La tolérance est en général bonne.** Néanmoins, **80% des patients présentent des effets secondaires dermatologiques.** Les plus fréquents sont **les réactions papulo-pustuleuses, pseudo-acnéiformes** (98,99).

2.2.2.2 Données d'efficacité et de tolérance

Une étude française prospective de phase III, a évalué le cetuximab en monothérapie de première ligne, chez 36 patients avec CEC métastatique (n=3), régional (n=16) et localement évolué (n=17). Le **TMR était de 28%** (2 RC et 8 RP). **Les PFS, DOR, SG médianes étaient basses de 4, 7 et 8 mois, respectivement.** Les effets indésirables incluaient deux réactions à la perfusion de grade 4 et une pneumopathie interstitielle de grade 3. 78 % des patients ont présenté un rash acnéiforme de grade 1 ou 2. Une autre étude de phase 2, évaluant le cetuximab dans les CEC de la tête et du cou récidivants et

métastatiques, a mis en évidence que 70% des patients avait présenté un rash acnéiforme, 54 % une hypomagnésémie et 50% de la fatigue (100). **L'efficacité du panitumumab était du même ordre de grandeur** avec des effets indésirables à type de mucites et de diarrhées (101). **Les résultats sont plus faibles pour les petites molécules, inhibiteurs de tyrosine kinase.** Dans des études de phase II, **le gefitinib ou l'erlotinib seuls** obtiennent **un TMR à 15% (6/40 patients) et 7% (3/39 patients)**, respectivement (102,103).

Dans la pratique, **des associations d'anti-EGFR avec des chimiothérapies sont aussi utilisées** (104,105), bien qu'il n'y ait pas d'étude ayant montré la supériorité de ces combinaisons versus les anti-EGFR seuls et les chimiothérapies seules.

➔ **Parmi les anti-EGFR, le cetuximab est listé dans les recommandations comme traitement des CEC évolués (76).** Cependant, les anti-EGFR n'apportent qu'un bénéfice limité, avec des échappements secondaires rapides. De plus, ils sont responsables d'effets secondaires non négligeables, motivant, à nouveau, le développement d'autres thérapeutiques.

3 Immunothérapie : les anti-PD1 et leur place dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés

3.1 Mécanisme d'action des anti-PD1 et effets indésirables

3.1.1 Mécanisme d'action des anti-PD1

Dans un système immunitaire sain, quand une cellule immunitaire reconnaît un antigène à la surface d'une autre cellule, des co-récepteurs agissent comme des activateurs ou des inhibiteurs du système immunitaire afin d'en réguler la réponse. **Les co-récepteurs inhibiteurs, tels que le récepteur de mort cellulaire programmé-1 (PD-1), sont connus comme des points de contrôle ou checkpoints du système immunitaire, permettant ainsi d'éviter son emballement, contribuant à prévenir la survenue de réactions auto-**

immunes. Le PD-1 est une protéine transmembranaire exprimée à la surface des lymphocytes T activés (106) qui interagit avec deux ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont eux présents, à la surface de nombreuses cellules immunitaires, notamment des cellules présentatrices d'antigènes ou des tissus de l'organisme. Leur interaction inhibe la fonction des lymphocytes T via une apoptose et une anergie de ces derniers (107). Cependant, ces ligands peuvent également être exprimés, par les cellules tumorales, ce qui contribue à l'échappement au système immunitaire (108).

L'immunothérapie repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines inhibitrices des points de contrôle immunitaire, ici PD-1 ou son ligand PD-L1, afin de lever l'inhibition induite et restaurer une activité immune efficace (cf. Figure 4). L'immunothérapie a montré un bénéfice clinique dans de nombreux cancers (109). Elle a clairement trouvé sa place dans la stratégie thérapeutique du mélanome et en a complètement changé le pronostic (110). Cependant, son développement dans le CEC est plus récent et moins standardisé.

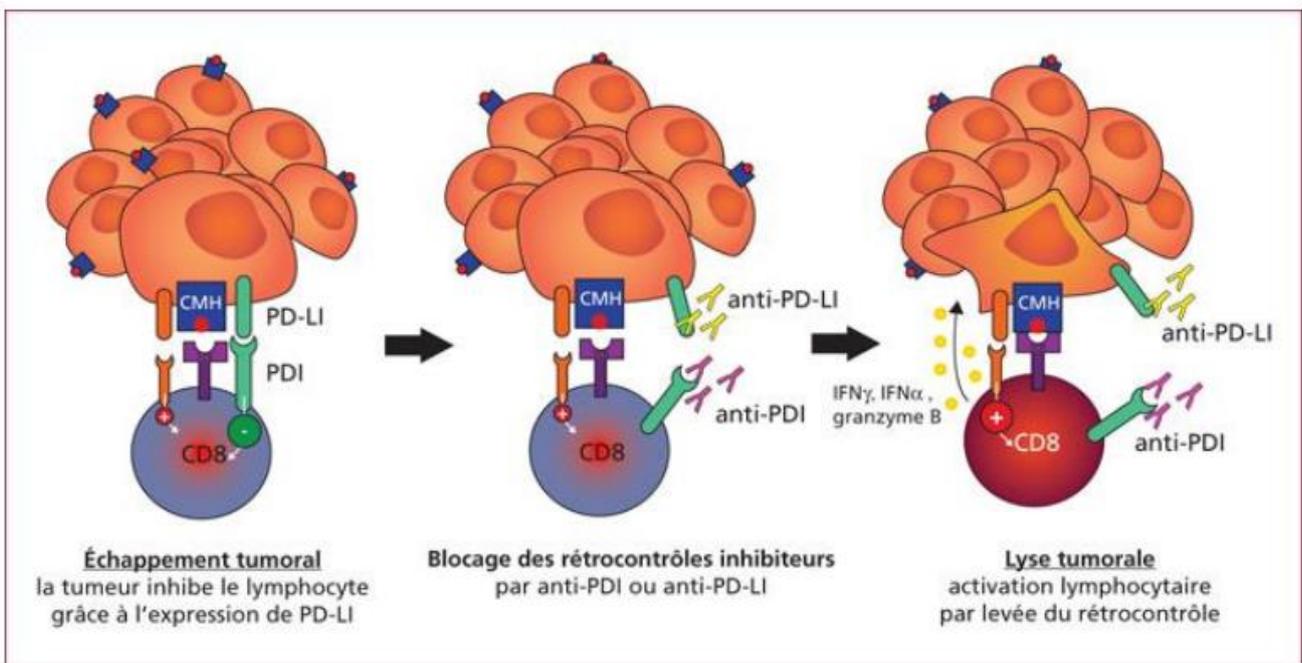


Figure 4 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de checkpoints immunitaires anti-PD1 ou PD-L1 (Champiat et Hollebecque (111))

3.1.2 Effets indésirables

L'immunothérapie ne présente pas d'action cytotoxique cellulaire et offre un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies et les anti-EGFR. Cependant, **elle peut être pourvoyeuse de complications auto-immunes**, en levant les processus de tolérance immunitaire. Ces complications sont maintenant bien connues et la plupart peuvent être prises en charge par des thérapeutiques simples, mais peuvent parfois être sévères et engager le pronostic vital, ou contre-indiquer formellement la poursuite du traitement. **L'administration de l'immunothérapie est particulièrement délicate en cas de traitement immunosuppresseur concomitant, notamment chez les patients transplantés d'organe solide avec un risque de rejet du greffon (112–116).**

3.2 Rationnel de l'utilisation de l'immunothérapie dans le CEC

3.2.1 Importante charge mutationnelle tumorale dans le CEC

Les CEC font partie des tumeurs avec une importante charge mutationnelle. Ils comportent, en effet, de **nombreuses modifications génétiques, liées principalement aux dommages chroniques induits par les UV sur l'ADN (117,118)**. La charge mutationnelle de la tumeur, définie par le nombre de mutations dans les cellules cancéreuses, est **connue pour être liée à une meilleure réponse à l'immunothérapie**, quand elle est élevée (119). Les cellules tumorales produisent des néo-antigènes reconnus et cibles du système immunitaire. Plus une tumeur est porteuse de mutations, plus elle produit et expose de nombreux néo-antigènes permettant une mise en jeu du système immunitaire (117,120). Samstein *et al.* en s'appuyant sur une large cohorte de 1662 patients ont démontré que les patients atteints d'une tumeur avec charge mutationnelle élevée (les 20% plus élevés de chaque type histologique) présentaient significativement une meilleure

SG sous immunothérapie (HR 0.52; $p=1.6 \times 10^{-6}$), comparativement à une charge mutationnelle tumorale plus faible dans de multiples cancers (121).

3.2.2 Expression de PD-L1 à la surface des CEC : facteur prédictif de mauvais pronostic

Plusieurs études ont démontré l'expression de PD-L1 à la surface des cellules des CEC et que celle-ci était liée à un mauvais pronostic (38,122,123). Gambicher *et al.* a montré que l'expression de PD-L1 des cellules tumorales, de même que l'expression de PD-1 des lymphocytes infiltrant les tumeurs, est plus élevée dans les kérato-acanthomes et les CEC infiltrants que dans les kératoses actiniques et les Maladies de Bowen (124). **Une autre étude mettait en évidence une expression de PD-L1 chez 35 à 70% des CEC à haut risque et 58 à 100% des CEC métastatiques** (125). Dans l'étude de Slater *et al.*, l'expression de PD-L1 a été documentée dans les CEC, avec une association entre une expression élevée de PD-L1 et les facteurs de risque de métastases, incluant un important diamètre tumoral, une importante épaisseur tumorale et un grade histologique plus sévère (123). **Avec une augmentation des capacités d'échappement au système immunitaire, les CEC PD-L1 positifs ont un risque métastatique accru, soutenant l'hypothèse de l'intérêt de l'immunothérapie dans les CEC évolués** (126).

3.2.3 Risque élevé de CEC chez les immunodéprimés

L'augmentation de l'incidence et de l'agressivité des CEC chez les patients immunodéprimés **reflète l'importance du système immunitaire dans cette tumeur et représente un argument complémentaire pour un possible bénéfice de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique** (127,128) (*cf. paragraphe 1.3.2.2.*).

De plus, la régression spontanée et rapide du kérato-acanthome, qui est caractérisé par une réponse immunitaire plus active que les autres CEC, met également en évidence l'importance du système immunitaire dans le développement des CEC (129).

→ **Devant l'ensemble de ces arguments et les faibles bénéfices des traitements systémiques antérieurs dans les CEC évolués, quelques cas isolés ont été traités avec des inhibiteurs de checkpoints immunitaires de façon empirique et ont montré une bonne réponse, motivant la réalisation d'essais cliniques (130,131).**

3.3 Traitements disponibles et études réalisées

3.3.1 Cemiplimab

Le Cemiplimab est **un anticorps monoclonal humain IgG4, dirigé contre le PD-1.**

3.3.1.1 Données d'efficacité

L'efficacité du cemiplimab dans le traitement des CEC localement évolués ou métastatiques, a d'abord été mis en évidence par une **étude de phase I**. Le Cemiplimab, administré à 3 mg/kg/2 semaines, pendant plus de 48 semaines, était associé à un **TMR de 50%** (13/26 patients) (132).

Ces données ont ensuite été renforcées par **l'étude pivot de phase 2, EMPOWER-CSCC 1, multicentrique, non comparative**, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques du cemiplimab, chez des patients avec CEC localement évolué ou CEC métastatique. Un total de 193 patients ont été répartis dans 3 groupes : CEC métastatique/3mg/kg/2semaines (groupe 1, n=59), CEC localement évolué/3mg/kg/2 semaines (groupe 2, n=78), et le groupe 3 ajouté par la suite, CEC métastatique/350 mg/3 semaines (n=56). Les résultats des 3 groupes ont été rapportés à différents moments du suivi (132–135). Rischin *et al.* ont publié récemment les dernières données, avec un suivi à plus long terme (136), que nous avons rapportées dans le Tableau 5.

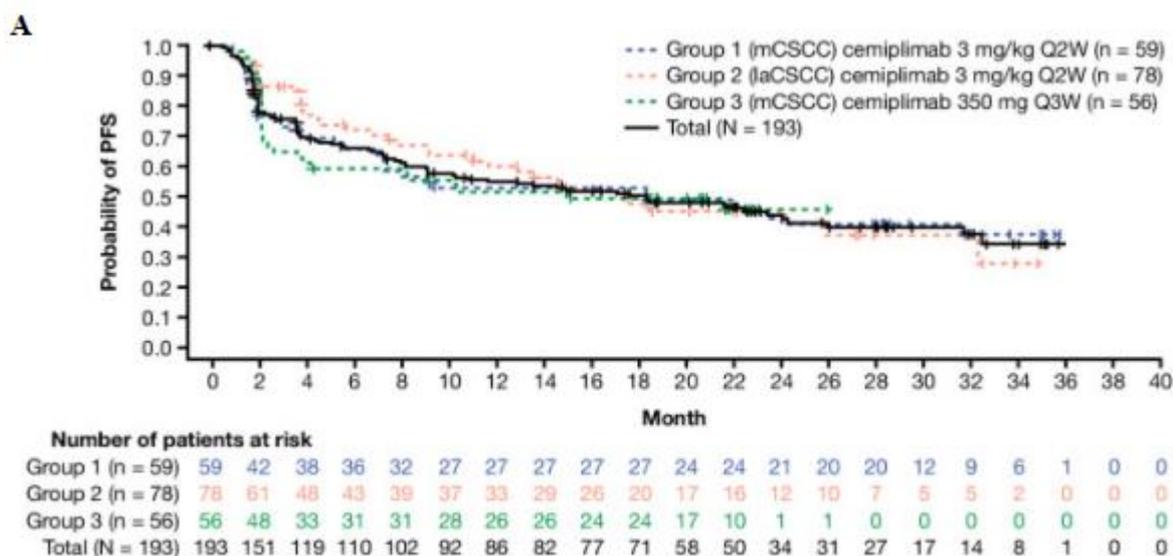
Tableau 5 : Réponse tumorale au cemiplimab dans l'étude de phase II (tableau adapté de Rischin et al (136)).

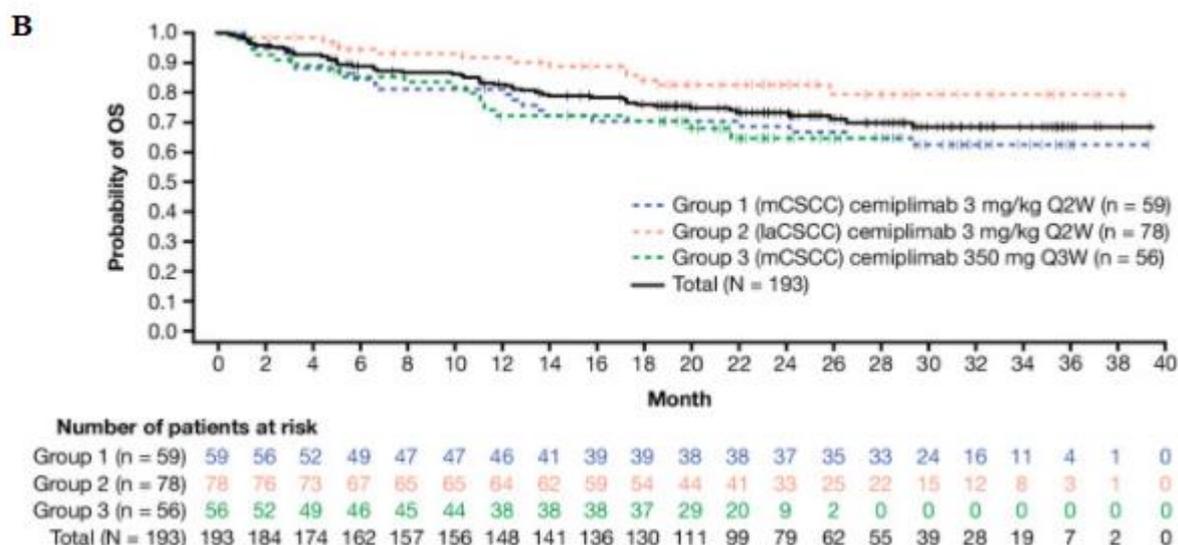
Groupe	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Schéma d'administration	3mg/kg/2sem.	3mg/kg /2sem.	350 mg/3 sem.
Stade CEC	métastatique	localement évolué	métastatique
Nombre patients	59	78	56
Suivi médian (mois)	18,5	15,5	17,3
Taux de meilleure réponse, % (IC 95%)	50,8 (37,5–64,1)	44,9 (33,6–56,6)	42,9 (29,7-56,8)
Réponse complète, n (%)	12 (20,3)	10 (12,8)	9 (16,1)
Réponse partielle, n (%)	18 (30,5)	25 (32)	15 (26,8)
Durée avant réponse médiane, mois (IQ)	1,9 (1,8-2)	2,1 (1,9-3,8)	2,1 (2,1-4,2)
DDR médiane	NA	NA	NA
DDR à 12 mois, % (IC 95%)	89,5 (70,9-96,5)	83,2 (64,1-92,7)	91,7 (70,6-97,8)
DDR à 24 mois, % (IC 95%)	68,8 (46,9-83,2)	62,5 (38,4-79,4)	NE

NA = non atteinte, NE = non évaluable

Dans les analyses précédentes, les SSP et SG médianes n'étaient pas atteintes.

La SSP à 12 mois était de 52,9%, 58% et 47,4% et la SG à 12 mois de 81.3%, 93.2% et 76.1%, dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement (132–135). Dans les dernières données de Rischin et al, la SSP médiane était de 18,4 mois et la SSP à 2 ans de 44,2 %, pour les 3 groupes combinés. La SG médiane n'était atteinte dans aucun groupe et la SG à 2 ans était de 73,3%, pour les 3 groupes combinés (cf. Figure 6)(136).





Kaplan-Meier curves for (A) DOR per ICR, (B) PFS per ICR and (C) OS. DOR, duration of response; ICR, independent central review; laCSCC, locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC, metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks.

Figure 6 : Données de survie sous cemiplimab dans l'étude de phase II. A : survie sans progression, B : survie globale (*Rischin et al. (136)*).

3.3.1.2 Données de tolérance

Dans la dernière analyse de *Rischin et al.*, pour les 3 groupes combinés, soit 193 patients, **148 (76,7%) ont présenté au moins un effet indésirable lié au traitement tous grades confondus** et **33 (17,1%) patients au moins un effet indésirable sévère (≥ grade 3)**. Nous avons reporté les plus fréquents dans les Tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Effets indésirables liés au cemiplimab tous grades confondus survenus chez ≥ 5 % des patients de l'étude de phase II (*tableau adapté de Rischin et al (136)*).

Effets indésirables tous grades confondus	Patients (N =193) n(%)
Fatigue	40 (20,7)
Prurit	29 (15)
Diarrhée	24 (12,4)
Rash cutané sans précision	23 (11,9)
Hypothyroïdie	21 (10,9)
Rash maculo-papuleux	21 (10,9)
Nausée	18 (9,3)
Pneumopathie	13 (6,7)
Arthralgie	12 (6,2)
Élévation des ALAT	12 (6,2)
Élévation des ASAT	11 (5,7)

Tableau 7: Effets indésirables sévères liés au cemiplimab survenus chez ≥ 2 patients de l'étude de phase II (tableau adapté de Rischin et al (136)).

Effets indésirables de grade ≥ 3	Patients (N =193), n(%)
Pneumopathie	5 (2,6)
Hépatite auto-immune	3 (1,6)
Diarrhée	2 (1,0)
Colite	2 (1,0)
Vomissement	2 (1,0)
Anémie	2 (1,0)

Dix-neuf (9,8%) patients ont interrompu le cemiplimab du fait d'une toxicité.

Dans le groupe 1, 3 décès ont été rapportés, considérés liés au traitement : pneumopathie infectieuse, cause inconnue, hypercalcémie/thrombose veineuse, dont 2 chez des patients ≥ 90 ans (132). **Dans le groupe 2, un patient est décédé** d'une pneumopathie infectieuse, considérée liée au traitement (134). Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté dans le groupe 3 (135).

Le profil de tolérance était cohérent avec les autres études évaluant les agents anti-PD1 et PD-L1 (113,114,132).

→ Sur la base de ces résultats, le cemiplimab (LIBTAYO) a été le premier traitement approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en septembre 2018 et l'EMA (European Medicines Agency) en juillet 2019, pour les patients avec CEC localement évolué ou métastatique, ne pouvant bénéficier d'un traitement par chirurgie ou radiothérapie. La dose et le rythme d'administration du cemiplimab approuvés sont de 350 mg, en perfusion IV, sur 30 min, toutes les 3 semaines (137).

3.3.2 Pembrolizumab

Le Pembrolizumab est aussi **un anticorps monoclonal humain dirigé contre le PD-1** utilisé dans de nombreux cancers dont le mélanome (138).

L'étude de phase II, non comparative, multicentrique, Keynote 629, a évalué le pembrolizumab (200 mg/3 semaines IV) dans les CEC récidivants ou métastatiques (n=105) et dans les CEC localement évolués (n=54). Les résultats à long terme ont été récemment publiés (139). **L'étude CARSKIN de phase II, non comparative**, a évalué le pembrolizumab dans le traitement des CEC localement évolués (n=5) ou métastatiques (n=34), chez des patients naïfs de traitement systémique (140). Dans le Tableau 8, nous avons reporté et mis en comparaison ces résultats avec les données des 3 groupes combinés de l'étude de phase II évaluant le cemiplimab.

Tableau 8 : Efficacité et sécurité du pembrolizumab versus cemiplimab dans les études de phase II (136,139,140)

Etudes	Pembrolizumab étude phase II KEYNOTE 629	Pembrolizumab étude phase II CARSKIN	Cemiplimab étude phase II EMPOWER CSCC 1
Nombre patients	159	39	193
Suivi médian (mois)	27,2*	22,4	15,7
Taux de meilleure réponse, % (IC 95%)	40,3 (32,6–48,3)	41 (26-58)	46,1 (38,9-53,4)
Réponse complète, n (%)	20 (12,6)	3 (8)	31 (16,1)
Réponse partielle, n (%)	44 (27,7)	13 (33)	58 (30,1)
Durée avant réponse médiane, mois (IQ)	2,0 (1,4-3,3)	2,1 (1,9-3,5)	2,1 (1,9-3,7)
DDR médiane	NA	NA	NA
DDR à 12 mois, % (IC95%)	80,3	93 (82-100)**	87,8 (78,5-93,3)
SPP médiane, mois(IQ)	7,8 (5,3-12,3)	6,7 (3,5-NA)	18,4 (10,3-24,3)
SSP à 12 mois, % (IC 95%)	42,4 (34,3-50,2)	/	/
SPP à 24 mois, % (IC 95%)	/	/	44,2 (36,1-52,1)
SG médiane, mois (IQ)	26,4 (19,5-NA)	25,3 (14,2-NA)	NA
SG à 12 mois, %(IC 95%)	65,1 (57,1-72,0)	75,5 (62,7-90,8)	/
SG à 24 mois, %(IC 95%)	52,7 (43,8-60,9)	/	73,3 (66,1-79,2)
≥ 1 EI tous grades confondus, n (%)	110 (69,2)	40 (71)***	148 (76,7)
≥ 1 EI sévère (grade ≥ 3), n (%)	19 (11,9)	4 (7)	33 (17,1)
Interruption du traitement due à EI, n (%)	14 (8,8)	/	19 (9,8)
Décès du à une toxicité du traitement, n (%)	2(1,3) [§]	2 (3,5) ^{§§}	4 (2)

IC 95% = intervalle de confiance à 95%, IQ = interquartile, NA = non atteinte, EI = effet indésirable lié au traitement, / = valeur non renseignée.

* : 27,2 mois pour CEC récidivants ou métastatiques et 14,9 mois pour CEC localement évolués.

** : DDR à 48 semaines.

*** : Données de tolérance évaluées sur 57 patients (cohorte initiale (n=39) + cohorte additionnelle (n = 18)).

§ : 1 colite auto-immune, 1 atteinte des nerfs crâniens.

§§ : 1 apparition/progression rapide d'un CE ORL tête et cou sous traitement, 1 hyperprogression du CEC.

Les données d'efficacité et de tolérance du pembrolizumab des études de phase II étaient comparables à celles du cemiplimab et des autres études évaluant les agents anti-PD1 (113,114,132).

→ Sur la base de ces résultats, le pembrolizumab (KEYTRUDA) a été approuvé par la FDA le 24 juin 2020, en monothérapie, dans le traitement des CEC récidivants ou métastatiques, ne relevant ni de la chirurgie, ni de la radiothérapie.

3.3.3 Nivolumab

Le nivolumab, un **autre anti-PD1**, a également été évalué dans une **étude de phase II, non comparative**, à 3mg/kg/2 semaines, chez 24 patients naïfs de traitement systémique ayant des CEC localement évolués (16.6%), métastatiques ganglionnaires (66.6%) et à distance (16.6%). Le TMR était de 58.3% (14/24). La durée de réponse (DDR) médiane n'était pas atteinte, les SSP et SG médianes étaient de 12,7 et 20,7 mois respectivement. Les effets indésirables tous grades confondus étaient survenus chez 21 patients (87.5%), les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie, le prurit, la lymphopénie, la fatigue, les arthralgies. Six (25%) patients avaient présenté des effets indésirables de grade ≥ 3 et 1 patient avait interrompu le traitement du fait de toxicité (141).

→ A ce jour, le nivolumab n'est pas approuvé dans le CEC.

3.4 Dernières recommandations européennes dans le CEC évolué

Pour les CEC ne relevant ni de la chirurgie, ni de la radiothérapie, les traitements systémiques seuls sont recommandés. Si les patients sont éligibles, le cemiplimab est recommandé en première intention. L'entrée dans un essai clinique est aussi à envisager. Si le patient n'est pas éligible à l'immunothérapie ou à une inclusion en essai clinique, les chimiothérapies à base de sels de platine ou les thérapies ciblées sont alors proposées (76).

4 Rationnel et objectif de notre étude

4.1 Rationnel de l'étude

Bien que, suite aux études de phase I et II non comparatives, le cemiplimab ait été approuvé, par la FDA et l'EMA en traitement de première intention des CEC localement évolués ou métastatiques, ne relevant ni de la chirurgie, ni de la radiothérapie, son efficacité et sa tolérance en vie réelle n'ont pas encore été évalués.

En France, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a été mise en place dès 2018, avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de juin 2019. Cette ATU, d'abord nominative puis de cohorte, a débuté en août 2018 et s'est terminée en octobre 2019. Elle a permis à des patients atteints de CEC localement évolué ou métastatique, non candidats à la chirurgie ou à la radiothérapie, d'être traités par cemiplimab en dehors du cadre des essais cliniques.

Par la suite, en France, devant l'absence d'étude randomisée comparant le cemiplimab aux alternatives thérapeutiques disponibles dans la prise en charge des CEC évolués, la Commission de la Transparence de l'HAS (avis du 18 mars 2020), a attribué au cemiplimab un service médical rendu faible et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR), classé alors ASMR V, entraînant son déremboursement.

Dans ce contexte, des données de vraie vie ont été demandées au laboratoire Sanofi, par les autorités de santé, afin de permettre une revalorisation de l'ASMR et obtenir le remboursement du cemiplimab en France.

4.2 Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail a alors été d'analyser les données d'efficacité et de tolérance du cemiplimab administré dans le cadre de l'ATU, chez des patients avec CEC localement évolué ou métastatique, afin de disposer de données en vraie vie, au niveau national. Pour

cela, nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique française, en nous appuyant sur les centres du Groupe de Cancérologie Cutané (GCC) et du réseau CAREPI.

L'objectif principal était le taux de meilleure réponse (TMR). Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), la durée de réponse (DDR) et la tolérance.

PUBLICATION

Notre article a fait l'objet d'une publication, le 15 juillet 2021, dans **Cancers**, une revue d'oncologie en libre accès, publiée bi-mensuellement par le Multidisciplinary Digital Publishing Institute, avec un Impact Factor de 6.639 (en 2020).

Citation: Hober, C.; Fredeau, L.; Pham-Ledard, A.; Boubaya, M.; Herms, F.; Celerier, P.; Aubin, F.; Beneton, N.; Dinulescu, M.; Jannic, A.; et al. Cemiplimab for Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas: Real-Life Experience from the French CAREPI Study Group. *Cancers* 2021, 13, 3547. <https://doi.org/10.3390/cancers13143547>

Received: 6 June 2021 **Accepted:** 7 July 2021 **Published:** 15 July 2021

Cemiplimab for Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas: Real-Life Experience from the French CAREPI Study Group

Candice Hober 1,†,‡, **Lisa Fredeau** 2,†,‡, Anne Pham-Ledard 3,‡, Marouane Boubaya 2,‡, Florian Herms 4,‡, Philippe Celerier 5,‡, François Aubin 6,‡, Nathalie Beneton 7,‡, Monica Dinulescu 8,‡, Arnaud Jannic 9,‡, Nicolas Meyer 10,11,‡, Anne-Bénédicte Duval-Modeste 12,‡, Laure Cesaire 13,‡, Ève-Marie Neidhardt 14,‡, Élodie Archier 15,‡, Brigitte Dréno 16,17,18,‡, Candice Lesage 19,‡, Clémence Berthin 20,‡, Nora Kramkimel 21,‡, Florent Grange 22,23,‡, Julie de Quatrebarbes 24,‡, Pierre-Emmanuel Stoebner 25,26,‡, Nicolas Poulalhon 27,‡, Jean-Philippe Arnault 28,‡, Safia Abed 29,‡, Bertille Bonniaud 30,‡, Sophie Darras 31,‡, Valentine Heidelberger 32,‡, Suzanne Devaux 33,‡, Marie Moncourier 34,‡, Laurent Misery 35,‡, Sandrine Mansard 36,‡, Maxime Etienne 37,‡, Florence Brunet-Possenti 38,‡, Caroline Jacobzone 39,‡, Romain Lesbazeilles 40,41,‡,§, François Skowron 23,‡,¶, Julia Sanchez 22,‡,¶, Stéphanie Catala 42,‡, Mahtab Samimi 43,44,‡, Youssef Tazi 45,‡, Dominique Spaeth 46,‡, Caroline Gaudy-Marqueste 47,‡, Olivier Collard 48,‡, Raoul Triller 49,‡, Marc Pracht 50,‡, Marc Dumas 51,‡, Lucie Peuvrel 52,‡, Pierre Combe 53,‡, Olivier Lauche 54,‡, Pierre Guillet 55,‡, Yves Reguerre 56,‡, Ingrid Kupfer-Bessaguet 41,‡, David Solub 57,‡, Amélie Schoeffler 58,‡, Christophe Bedane 30,59,‡, Gaëlle Quéreux 16,17,18,‡, Sophie Dalac 30,‡, **Laurent Mortier** 1,60,‡ and **Ève Maubec** 2,61,62,*

1 Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, 59037 Lille, France; candice.hober.etu@univ-lille.fr (C.H.); Laurent.MORTIER@CHRU-LILLE.FR (L.M.). 2 Hôpital Avicenne, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), 93000 Bobigny, France; lisa.fredeau@aphp.fr (L.F.); marouane.boubaya@aphp.fr (M.B.). 3 CHU de Bordeaux and University of Bordeaux, 33000 Bordeaux, France; anne.pham-ledard@chu-bordeaux.fr. 4 Hôpital Saint-Louis, APHP, 75010 Paris, France;

florian.herms@aphp.fr. 5 CH Saint-Louis de la Rochelle, 17000 La Rochelle, France; Philippe.CELERIER@ght-atlantique17.fr. 6 Université de Bourgogne–Franche-Comté and CHU de Besançon, 25000 Besançon, France; faubin@chu-besancon.fr. 7 CH du Mans, 72037 Le Mans, France; nbeneton@ch-lemans.fr. 8 Hôpital Pontchaillou, 35000 Rennes, France; monica.dinulescu@chu-rennes.fr. 9 Hôpital Henri-Mondor, APHP, 94000 Créteil, France; arnaud.jannic@aphp.fr. 10 Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, 31100 Toulouse, France; meyer.n@chu-toulouse.fr. 11 CHU de Toulouse, 31300 Toulouse, France. 12 Hôpital Charles-Nicolle, 76038 Rouen, France; ab.duval-modeste@chu-rouen.fr. 13 Hôpital Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France; laure.cesaire@live.fr. 14 Centre Léon-Bérard, 69008 Lyon, France; eve-marie.neidhardt@lyon.unicancer.fr. 15 Hôpital Saint-Joseph, 13008 Marseille, France; earchier@hopital-saint-joseph.fr. 16 CHU de Nantes and Université de Nantes, 44000 Nantes, France; brigitte.dreno@atlanmed.fr (B.D.); gaelle.quereux@chunantes.fr (G.Q.). 17 Centre d'Investigation Clinique 1413, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), CHU de Nantes, 44000 Nantes, France. 18 Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes Angers (CRCINA), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 44007 Nantes, France. 19 CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France; candice-lesage@chu-montpellier.fr. 20 CHU d'Angers, 49100 Angers, France; Clemence.Berthin@chu-angers.fr. 21 APHP, Hôpital Cochin, 75014 Paris, France; nora.kramkimel@aphp.fr. 22 CHU de Reims, 51092 Reims, France; fgrange@ch-valence.fr (F.G.); J.SANCHEZ@ch-stquentin.fr (J.S.). 23 CH de Valence, 26000 Valence, France; f.skowron@hopitaux-drome-nord.fr. 24 CH Annecy Genevois, 74370 Annecy, France; jdequatrebarbes@channecygenevois.fr. 25 CHU de Nîmes, 30900 Nîmes, France; pierre.stoebner@chu-nimes.fr. 26 UMR CNRS 5247, Université Montpellier I, 34090 Montpellier, France. 27 Hôpital Lyon Sud–Hospices Civils de Lyon, 69310 Lyon, France; nicolas.poulalhon@chu-lyon.fr. 28 CHU Amiens-Picardie, 80000 Amiens, France; arnault.jean-philippe@chu-amiens.fr. 29 Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne, 83000 Toulon, France; safia.abed@intradef.gouv.fr. 30 CHU F.-Mitterrand Dijon-Bourgogne, 21000 Dijon, France; bertille.bonnaud@chu-dijon.fr (B.B.); christophe.bedane@chu-dijon.fr (C.B.); sophie.dalac@chu-dijon.fr (S.D.). 31 CH de Boulogne-sur-Mer, 62200 Boulogne-sur-Mer, France; sec_dermato@ch-boulogne.fr. 32 CH Robert-Ballanger, 93600 Aulnay-sous-Bois, France; valentine.heidelberger@aphp.fr. 33 CH Côte Basque, 64109 Bayonne, France; sdevaux@ch-cotebasque.fr. 34 CHU de Grenoble-Alpes, 38700 Grenoble, France; mmoncourier@chugrenoble.fr. 35 CHU de Brest and University of Bretagne Occidentale, 29200 Brest, France; laurent.misery@chu-brest.fr. 36 CHU de Clermont-Ferrand, 63100 Clermont-Ferrand, France; smansard@chu-clermontferrand.fr. 37 CH de Cornouaille, CH Intercommunal de Quimper, 29000 Quimper, France; m.etienne@ch-cornouaille.fr. 38 APHP, Hôpital Bichat, 75018 Paris, France; florence.brunet-possenti@aphp.fr. 39 Hôpital du Scorff, 56322 Lorient, France; c.jacobzoneleveque@ghbs.bzh. 40 CHU de Poitiers, 86021 Poitiers, France; romain.lesbazeilles@ch-niort.fr. 41 CH de Niort, 79000 Niort, France; ingrid.kupfer@ch-niort.fr. 42 Clinique Saint-Pierre, 66000 Perpignan, France; stepscatala.2020@gmail.com. 43 CH Régional Universitaire Trousseau de Tours, 37170 Chambray les Tours, France; mahtab.samimi@univ-tours.fr. 44 ISP1282 UMR INRA-Université de Tours, 37000 Tours, France. 45 Clinique Sainte-Anne, 67000 Strasbourg, France; csaler@solcrr.org. 46 Centre d'Oncologie de Gentilly, 54000 Nancy, France; d.spaeth@ilcgrroupe.fr. 47 University of Aix–Marseille and CHU de la Timone, 13005 Marseille, France; caroline.gaudy@ap-hm.fr. 48 Institut de Cancérologie de la Loire–Lucien-Neuwirth (ICLN), 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France; olivier.collard@icloire.fr. 49 Institut Franco-Britannique, 92300 Levallois-Perret, France; rtriller@orange.fr. 50 Groupe Hospitalier de St-Malo, 35400 St-Malo, France; m.pracht@rennes.unicancer.fr. 51 CH René-Dubos, 95300 Pontoise, France; marc.dumaslatte@aphp.fr. 52 Institut de Cancérologie de l'Ouest, 44800 Saint-Herblain, France; Lucie.Peuvrel@ico.unicancer.fr. 53 Pôle Santé Léonard-de-Vinci, 37170 Chambray-les-Tours, France; p.combe@cort37.fr. 54 Clinique Clémentville, 34070 Montpellier, France; olivier.lauche@oncoclem.org. 55 Hôpital Privé Toulon Hyères Saint-Jean, 83100 Toulon, France; pierre.guillet@clinique-st-jean.fr. 56 CHU de Saint-Denis, 97400 Saint-Denis de la Réunion, France; yves.reguerre@chu-reunion.fr. 57 Hôpital Louis Pasteur, 28630 Le Coudray, France; dsolub@ch-chartres.fr. 58 CH Régional Metz-Thionville, 57100 Metz, France; a.schoeffler@chr-metz-thionville.fr. 59 CHU de Limoges, 87000 Limoges, France. 60 INSERM U 1189, University of Lille, 59037 Lille, France. 61 Campus de Bobigny–Université Sorbonne Paris Nord, 93017 Bobigny, France. 62 UMR 1124, Campus Saint Germain des Prés, 75006 Paris, France* Correspondence: eve.maubec@aphp.fr. † These authors contributed equally to this study. ‡ These authors belong to French Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Study Group. § Present address: CH Niort, 79000 Niort, France. k Present address: Hôpitaux Drôme Nord, 26100 Romans-sur-Isère, France. ¶ Present address: CH Saint-Quentin, 02321 Saint-Quentin, France.

Simple Summary: Prognosis of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma (CSCC) is poor. Recent clinical trials have shown that immunotherapy achieves significantly improved survival of patients with advanced CSCCs. However, few real-world data are available on treatment patterns and clinical outcomes of patients with advanced CSCCs receiving anti-programmed cell-death protein-1 (PD-1). To approach this issue, we conducted a retrospective study on 245 patients with advanced CSCCs from 58 centers who had been

enrolled in an early-access program; 240 received cemiplimab. Our objectives were to evaluate, in the real-life setting, best overall response rate, progression-free survival, overall survival and safety. Results demonstrated cemiplimab efficacy in patients with advanced CSCCs, regardless of immune status. Patients with good Eastern Cooperative Oncology Group performance status benefited more from cemiplimab. The safety profile was acceptable.

Abstract: Although cemiplimab has been approved for locally advanced (la) and metastatic (m) cutaneous squamous-cell carcinomas (CSCCs), its real-life value has not yet been demonstrated. An early-access program enrolled patients with la/mCSCCs to receive cemiplimab. Endpoints were best overall response rate (BOR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), duration of response (DOR) and safety. The 245 patients (mean age 77 years, 73% male, 49% prior systemic treatment, 24% immunocompromised, 27% Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) ≥ 2) had laCSCCs (35%) or mCSCCs (65%). For the 240 recipients of ≥ 1 infusion(s), the BOR was 50.4% (complete, 21%; partial, 29%). With median follow-up at 12.6 months, median PFS was 7.9 months, and median OS and DOR were not reached. One-year OS was 73% versus 36%, respectively, for patients with PS < 2 versus ≥ 2 . Multivariate analysis retained PS ≥ 2 as being associated during the first 6 months with PFS and OS. Head-and-neck location was associated with longer PFS. Immune status had no impact. Severe treatment-related adverse events occurred in 9% of the patients, including one death from toxic epidermal necrolysis. Cemiplimab real-life safety and efficacy support its use for la/mCSCCs. Patients with PS ≥ 2 benefited less from cemiplimab, but it might represent an option for immunocompromised patients.

Keywords: PD-1–blocking antibody; cemiplimab; cutaneous squamous cell carcinoma; real-life setting; immunocompromised; chronic dermatosis

1. Introduction

Cutaneous squamous-cell carcinoma (CSCC) is the second most common skin cancer after basal-cell carcinoma [1]. In Europe, the reported age-standardized CSCC incidence ranges from 15 to 77 per 100,000 individuals per year, predominantly occurring in males [2,3]. The incidence is constantly increasing, probably because of early CSCC resection, population aging and changing UV-exposure habits [4]. The CSCC risk is heightened for immunocompromised patients, being about 100-times higher after organ transplantation [5–9], and for those CSCC oncogenic human papillomavirus-positive, or with chronic dermatitis, exposure to arsenic or ionizing radiation, or genodermatosis (e.g., dystrophic epidermolysis bullosa, xeroderma pigmentosum, albinism and Muir–Torre syndrome) [10–15]. At an early stage, CSCC prognosis is excellent, with 90% 10-year survival [16]. However,

~5% of the patients experience local recurrences, ~4% of them develop regional disease and outcomes are fatal for ~2% [16–22]. According to American data [23], the CSCC mortality rate is of the same order of magnitude as that of melanoma. The 5-year overall survival (OS) rate of patients with resectable, regional CSCCs was 50–60% [18,19]. The prognosis becomes more uncertain for locally advanced or metastatic disease, with either regional or distant metastases.

Since 2018, anti-programmed cell-death protein-1 (PD-1) monoclonal antibodies have emerged as first-line treatments for the management of unresectable, locally advanced or metastatic CSCCs. Cemiplimab was the first immunotherapy approved by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency [24], followed by pembrolizumab, in the United States, for patients who are not candidates for curative radiotherapy or surgery [25]. Immunotherapies have demonstrated anti-tumor activity with response rates exceeding 40% and acceptable safety profiles [24–27].

In France, an early-access program made cemiplimab available to patients with locally advanced or metastatic CSCCs during the time between completion of enrollment in cemiplimab clinical trials and its regulatory approval. This retrospective, multicenter CAREPI trial aimed to evaluate cemiplimab efficacy and safety in the real-life setting of those early-access patients. Our results confirmed cemiplimab efficacy in real life and identified clinical characteristics of those patients associated with progression-free survival (PFS) and OS.

2. Materials and Methods

Patients eligible for the early-access program (August 2018 to October 2019) were adults with locally advanced or metastatic CSCCs not amenable to surgery. Exclusion criteria were active autoimmune diseases or infections, uncontrolled brain metastases, pregnancy or breastfeeding. Patients received intravenous cemiplimab infusions (3 mg/kg every 2 weeks) until death from any cause, unacceptable toxicity, or patient's or physician's decision. Investigators were asked to complete a standardized case-report form for each patient included in the early-access program.

This retrospective study was approved by the local Avicenne Hospital Ethics Committee (CLEA-2019-75). The national database has been declared to the French data-protection agency (CNIL approval number 2215607). In compliance with French law, consent regarding non-opposition to collect and use the data was obtained from each patient.

The primary endpoint was the best overall response rate (BOR); secondary endpoints included PFS, OS, duration of response (DOR) and safety. Standard-of-care tumor assessments were carried out at the treating facility without central review. Adverse events

(AEs) were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5. Efficacy and safety were assessed for all patients who received at least one cemiplimab infusion.

Patient characteristics are expressed as numbers (percentages) for discrete variables, and mean \pm standard deviation or median (range) for continuous variables. Data cutoff was 19 June 2020. Median follow-up was estimated using the Kaplan–Meier reverse method. OS and PFS were defined, respectively, as the times from the first cemiplimab dose to death from any cause and until disease progression or death from any cause, whichever occurred first. DOR was defined as the time from BOR to first documentation of disease progression. OS, PFS, duration of cemiplimab treatment, and DOR were censored at the date of last information update, estimated using the Kaplan–Meier method and expressed as median (95% confidence intervals (CIs)). Prognostic factors associated with PFS and OS were identified with log-rank tests. A multivariate Cox proportional hazards regression model with a step function was used because Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) violated the proportional hazards assumption. PS was determined twice ($<$ or \geq 6 months). The cumulative incidence of relapses was estimated according to type of response using competing-risk analyses and were compared with Gray's test. All tests were two-sided, with significance set at $p < 0.05$. Analyses were computed with R statistical software V.4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3. Results

3.1. Patients

All information concerning 245 patients, from 58 French centers, was collected. Five patients died before the first infusion and were not analyzed for efficacy and safety. Baseline (pre-cemiplimab) patient characteristics are reported for the 245 intent-to-treat patients in [Table 1](#). Their mean age was 77 years, 73% were male, 27% had PS \geq 2 and 24% were immunocompromised. Among the 59 immunocompromised, 64% had blood disorders, including 34% with chronic lymphocytic leukemia. Among the intent-to-treat population, CSCCs were 35% localized, 39% regional disease and 26% had distant metastases; 11% had chronic dermatitis and 3% had cutaneous ulcers. Two-thirds of CSCCs were located on the head and neck. Histopathological examination revealed 23% were poorly differentiated and 11% exhibited perineural invasion.

Regarding previous treatments (see [Table S1](#)), 60% of intent-to-treat patients had received radiotherapy and 79% had undergone surgical excision. Moreover, about half had received systemic treatment, which was most frequently (38%) anti-epidermal growth factor

receptor (EGFR) plus chemotherapy. Three-quarters received one line of systemic therapy before cemiplimab.

Table 1. Baseline characteristics of all 245 intent-to-treat CSCC patients.

Characteristic	Value
Age, years	77.1 ± 13.3
Male sex	178 (73)
ECOG performance status	
0	60 (25)
1	118 (48)
≥2	66 (27)
Unknown	1 (0.4)
Immunocompromised	59 (24)
Human immunodeficiency virus-positive	8 (3)
Organ transplant	7 (3)
Chronic lymphocytic leukemia	20 (8)
Other blood disorders ^a	18 (7)
Immunosuppressive drugs	6 (3)
Genodermatosis	8 (3)
Inherited epidermolysis bullosa	2 (0.8)
Muir–Torre syndrome	2 (0.8)
Xeroderma pigmentosum	1 (0.4)
Ichthyosis	2 (0.8)
Epidermodysplasia verruciformis	1 (0.4)
Chronic dermatitis	28 (11)
Burns	4 (1.6)
Scars	2 (0.8)
Lichen planus	2 (0.8)
Chronic wounds	9 (4)
Warts/condylomas	4 (1.6)
Arsenic keratosis	2 (0.8)
Radiodermatitis	3 (1.2)
Others ^b	2 (0.8)
≥3 primary CSCCs	80 (33)
Primary CSCC site	
Head-and-neck ^c	164 (70)
Trunk	9 (4)
Anorectal and/or genital	12 (5)
Arm or leg	58 (24)
Unknown	3 (1.2)
Histopathological characteristics	
Poor differentiation	57 (23)
Perineural invasion	26 (11)
Both	9 (4)
None	69 (28)
Unknown	84 (34)
CSCC stage	
Localized	85 (35)
Regional	95 (39)
Distant metastases	64 (26)
Unknown	1 (0.4)

Results are expressed as mean ± standard deviation or number (%). ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CSCC, cutaneous squamous-cell carcinoma.^a Other blood disorders included: polycythemia vera, four; Waldenström's macroglobulinemia, three; two each: mantle-cell lymphoma or myelodysplastic syndrome; one each: large B-cell lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma, essential thrombocythemia, multiple myeloma associated with amyloid light-chain amyloidosis, IgM monoclonal gammopathy, thrombopenia of unspecified cause or idiopathic CD4 lymphocytopenia.^b Carcinomas due to phototherapy or erosive pustular dermatosis of the scalp. ^cIncluding two CSCCs located on the lips.

Cemiplimab administration lasted a median of 5.5 (95% CI 4.6–8.8) months, for a median of 10 (1–40) infusions for each per-protocol patient, with 29% (95% CI 23–36) of the patients still being treated beyond 12 months.

3.2. Efficacy Evaluation

Responses of the 240 assessable patients are detailed in [Table 2](#): 21% complete responses and 29% partial responses, for a BOR of 50% (95% CI 44–57). Only 64% of responses were confirmed. The BORs did not differ according to immunocompromised versus immunocompetent status (50% versus 51%, respectively), with prior systemic treatment versus without (51% versus 50%, respectively; $p = 0.9$), or according to local, regional or distant disease (48%, 56% or 46%, respectively; $p = 0.41$). However, the BORs were lower for patients with PS ≥ 2 versus <2 (37% versus 56%, respectively; $p = 0.01$). Patients with chronic dermatitis tended to have poorer responses than those without (32% versus 52%, respectively; $p = 0.06$). The disease-control rate was 59.6% (95% CI 53.1–65.8).

Table 2. Best overall responses ($n = 240$) as assessed by investigators.

Outcome	n (%)
Complete response	51 (21)
Confirmed	36 (15)
Unconfirmed	15 (6)
Partial response	70 (29)
Confirmed	41 (17)
Unconfirmed	29 (12)
Stable disease	22 (9)
Progressive disease	84 (35)
Not assessable	13 (5)
Best overall response rate, n (% [95% CI])	121 (50.4 [43.9–56.9])
Confirmed	77 (32)
Unconfirmed	44 (18)
Best overall disease control rate, n (% [95% CI])	143 (59.6 [53.1–65.8])

Results are expressed as number (%), unless stated otherwise.

The median time to complete response was 5.9 (range 1.7–13.6) months. Complete responders' median treatment duration was 11.3 months (range 13–516 days), versus 7.5 months (range 43–595 days) for partial responders. The reasons for cemiplimab discontinuation were not fully available for these patients. Among the 51 complete responders, only three (6%) progressed during follow-up: two progressed on cemiplimab after 318 or 471 days of treatment and one progressed 3 months after stopping cemiplimab, which had been administered for 241 days (see [Figure S1](#)). A median of 61 days of follow-up were available for 27 (53%) complete responders after cemiplimab discontinuation: only one

of them relapsed. At 1 year, relapses were significantly more frequent for partial responders (53%) than complete responders (9%) ($p = 0.007$).

With global median follow-up at 12.6 months, median PFS lasted 7.9 (95% CI, 4.9–10.7) months and 1-year PFS was 38.7%; median global OS was not reached and the 1-year OS was 63.1%; and median global DOR was not reached and the 1-year DOR rate was 62.9% (Figures 1–3). The 1-year PFS and OS rates did not differ according to immune status or previous systemic treatment status ($p > 0.21$). However, their durations were significantly shorter for patients with $PS \geq 2$ versus $PS < 2$, with respective estimated percentages (95% CI) of 25.1% (15.0–41.8%) and 43.5% (36.3–52.3%) ($p < 0.0001$) for PFS, and 36% (25–52%) and 73% (66–81%) ($p < 0.0001$) for OS. The highly significant impact of $PS \geq 2$ on PFS and OS was confirmed during the first 6 months, after adjustment for age, sex, chronic dermatitis, primary CSCC site and disease stage (Table 3). After 6 months, PS was no longer associated with PFS or OS. Primary head-and-neck CSCC was also associated with a better PFS.

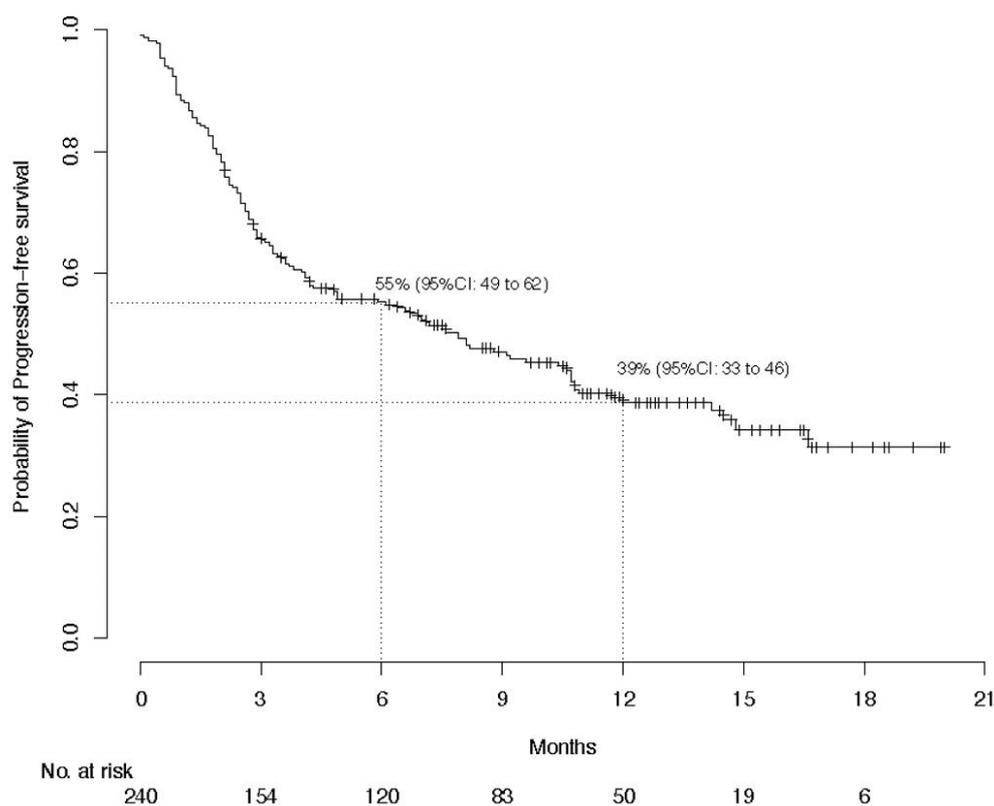


Figure 1. Kaplan–Meier estimations of the 6-month and 1-year probabilities of progression-free survival for the per-protocol population ($n = 240$).

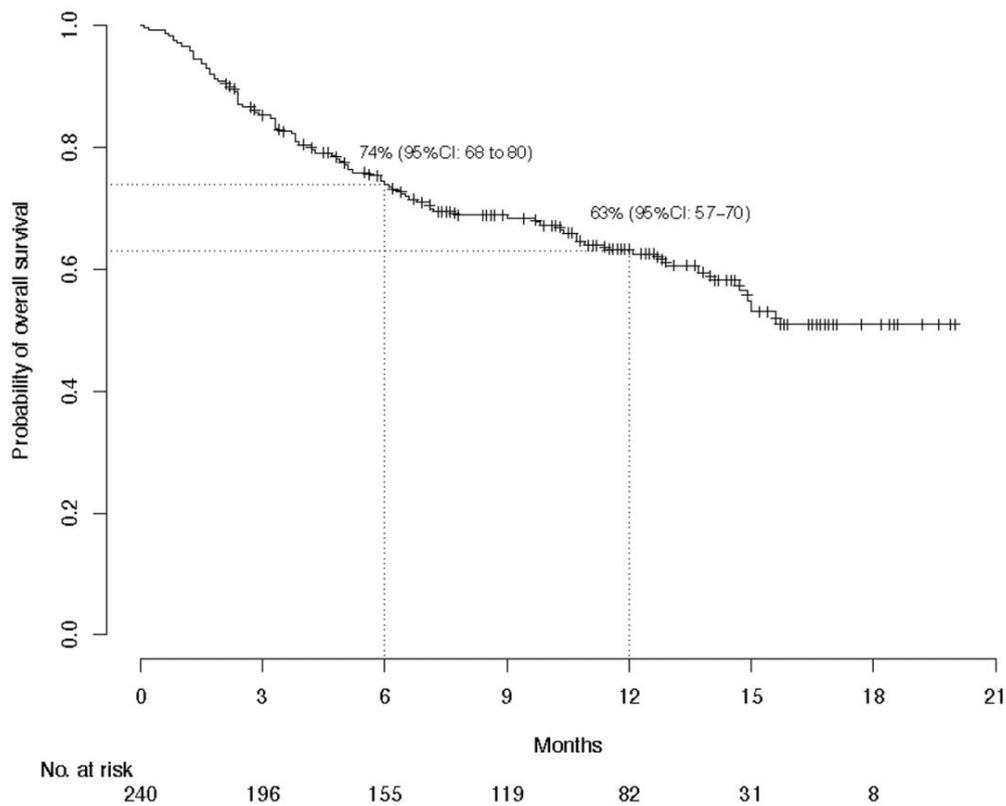


Figure 2. Kaplan–Meier estimations of the 6-month and 1-year probabilities of overall survival for the per-protocol population ($n = 240$).

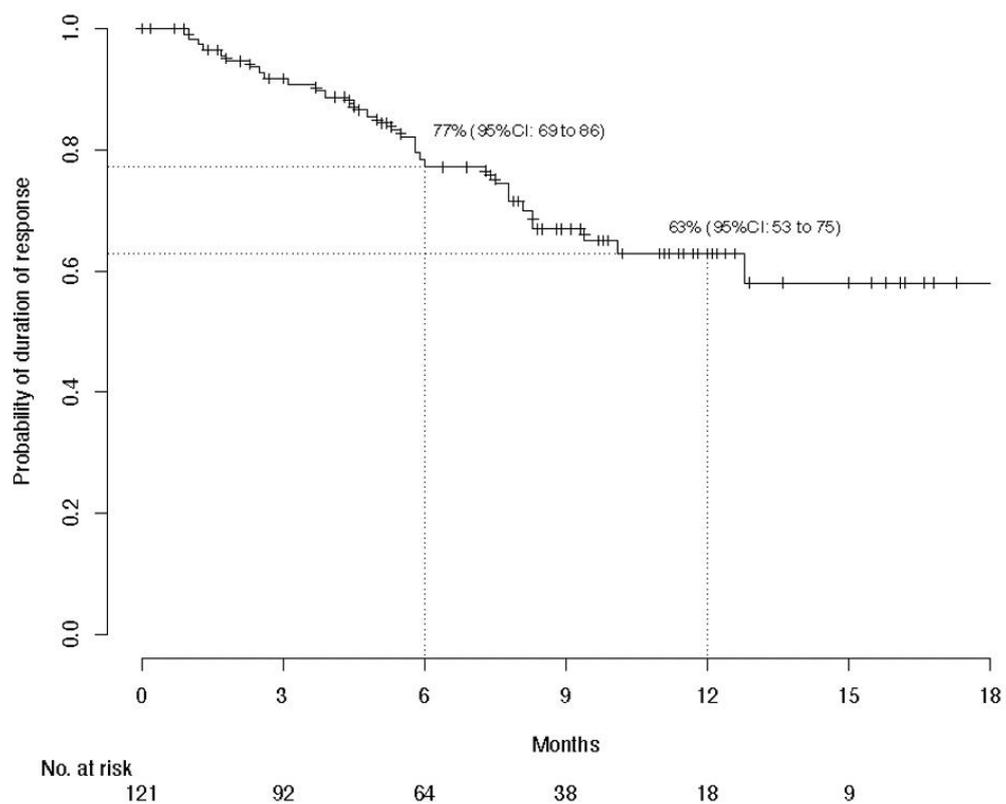


Figure 3. Kaplan–Meier estimations of the 6-month and 1-year probabilities of duration of response after cemiplimab treatment for the per-protocol population ($n = 240$).

Table 3. Factors associated with progression-free survival or overall survival in univariate and multivariate analyses.

Factor	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	<i>p</i>	HR (95% CI)	<i>p</i>
Progression-free survival				
Age	1.00 (0.98–1.01)	0.62	1.00 (0.98–1.01)	0.63
Male sex	0.79 (0.55–1.15)	0.22	0.91 (0.61–1.37)	0.66
Immunocompromised	1.03 (0.7–1.51)	0.89	1.15 (0.76–1.76)	0.5
ECOG PS \geq 2				
\leq 6 months	2.3 (1.53–3.44)	<0.0001	2.33 (1.52–3.55)	0.0001
6 months	0.88 (0.31–2.51)	0.81	0.85 (0.3–2.46)	0.77
Chronic dermatitis	1.67 (1.02–2.71)	0.04	1.07 (0.61–1.87)	0.8
Primary head-or-neck CSCC	0.58 (0.41–0.81)	0.0002	0.52 (0.34–0.79)	0.0025
Localized disease	1.16 (0.82–1.64)	0.41	0.72 (0.49–1.05)	0.09
Previous systemic treatment	0.88 (0.62–1.23)	0.44	1.03 (0.71–1.50)	0.88
Overall survival				
Age	1.00 (0.99–1.02)	0.81	0.99 (0.98–1.01)	0.46
Male sex	0.9 (0.56–1.44)	0.66	1.01 (0.61–1.67)	0.97
Immunocompromised	0.82 (0.49–1.35)	0.43	0.91 (0.53–1.56)	0.72
ECOG PS \geq 2				
\leq 6 months	4.39 (2.62–7.33)	<0.0001	4.56 (2.64–7.85)	0.0001
>6 months	1.61 (0.61–4.27)	0.34	1.69 (0.63–4.52)	0.3
Chronic dermatitis	0.98 (0.49–1.95)	0.95	0.7 (0.32–1.51)	0.36
Primary head-or-neck CSCC	0.76 (0.49–1.18)	0.22	0.67 (0.4–1.13)	0.13
Localized disease	1.02 (0.66–1.58)	0.94	0.74 (0.45–1.2)	0.22
Previous systemic treatment	0.76 (0.5–1.17)	0.21	1.09 (0.68–1.76)	0.72

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CSCC, cutaneous squamous-cell carcinoma.

3.3. Adverse Events

One-third of the patients experienced treatment-related AEs (TRAEs; [Table 4](#)), with the most common being (in decreasing order): fatigue, arthralgias/myalgias, hepatic disorders, diarrhea and pruritus. They led to treatment discontinuation for 16 (7%) patients. Twenty-two patients experienced at least one grade-3 or higher TRAE, as detailed in [Table 5](#). They were mostly hepatic disorders and fatigue, but also renal impairment, arthralgias/myalgias, and two kidney-transplant rejections. The death of one patient from toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) was attributed to cemiplimab. A median of 6 (range 0–70) weeks separated cemiplimab onset and the first AE. The response rates for patients with TRAEs (54.7%) and those without (47.3%) did not differ significantly ($p=0.45$).

Table 4. Each cemiplimab-related adverse event occurred in at least two of the 240 treated patients.

Adverse Event	Any Grade	Grade ≥ 3
Any	75 (31)	22 (9)
Led to cemiplimab discontinuation	16 (7)	12 (5)
Fatigue	21 (9)	4 (2)
Arthralgias/myalgias	17 (7)	2 (1)
Cholestasis/cytolysis/hepatitis	10 (4)	5 (2)
Diarrhea	7 (3)	0
Pruritus	6 (3)	0
Rash	5 (2)	0
Hypothyroidism	5 (2)	0
Renal failure	5 (2)	3 (1)
Hyperthyroidism	4 (2)	0
Lymphopenia	3 (1)	0
Decreased appetite	3 (1)	1 (0.4)
Peripheral neuropathy	3 (1)	0
Anemia	2 (1)	0
Neutropenia	2 (1)	0
Myocarditis	2 (1)	1 (0.4)
Corticotropic insufficiency	2 (1)	0
Colitis	2 (1)	2 (1)
Vomiting	2 (1)	1 (0.4)
Loss of weight	2 (1)	0
Balance disorder	2 (1)	0
Transplant rejection	2 (1)	2 (1)

Results are expressed as number (%).

Table 5. Serious cemiplimab-related adverse events in the 240 treated patients.

Adverse Event	Severity Grade			
	Any	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Cholestasis/cytolysis/hepatitis	5 (2)	3	2	0
Fatigue	4 (2)	4	0	0
Renal impairment	3 (1)	2	1	0
Arthralgias/myalgias	2 (1)	2	0	0
Colitis	2 (1)	2	0	0
Transplant rejection	2 (1)	1	1	0
Decreased appetite	1 (0.4)	1	0	0
Myocarditis	1 (0.4)	1	0	0
Vomiting	1 (0.4)	1	0	0
Acute pancreatitis	1 (0.4)	1	0	0
Interstitial lung disease	1 (0.4)	1	0	0
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	1 (0.4)	0	1	0
Toxic epidermal necrolysis	1 (0.4)	0	0	1

Results are expressed as number (%) or number.

4. Discussion

This retrospective study on 240 CSCC patients confirmed cemiplimab efficacy in the real-life setting as a curative treatment for unresectable, locally advanced or metastatic disease. Patients in this series share characteristics with the 193 patients enrolled in the phase II trial evaluating cemiplimab that led to its approval [24,26,28,29]: predominantly men, older age, 29% poorly differentiated tumors [26], and mostly head-and-neck primary locations. Unlike those study participants, our population included 24% immunocompromised patients, with 16% having blood disorders (i.e., chronic lymphocytic leukemia and other hemopathies), and 27% with PS \geq 2. Notably, in our series, 49% had received systemic treatment before starting cemiplimab, versus 34% in the phase II trial [28], 3% had a genodermatosis and 11% had an underlying chronic dermatitis, most frequently chronic wounds. The BOR herein was 50%, including 21% complete responses, which is of the same order of magnitude as in other trials evaluating anti-PD-1 [24–29].

Our results suggest that immunocompromised patients, including those with blood disorders, respond and survive as well as immunocompetent patients, meaning they apparently benefit from anti-PD-1, despite usually being excluded from trials. However, management of these patients, particularly transplant recipients, must be extremely attentive so as to avoid rejection, as highlighted by the two kidney-transplant rejections observed herein; nonetheless, they should be included in trials. Indeed, anti-PD-1 increased the risk of graft rejection and, when rejection occurred, mortality was recently estimated at 36%, with a high risk for liver-transplant recipients [30]. An ongoing trial is evaluating the safety and

efficacy of cemiplimab with everolimus/sirolimus plus prednisone or without as treatment for advanced CSCCs in kidney transplantees (NCT04339062).

Our findings also support that systemic treatment-naïve patients responded as well as pretreated patients. They also showed that frail patients with poor PS responded less well. However, because more than one-third of them responded to cemiplimab, anti-PD-1 should remain the first-line systemic treatment of choice. It is now critical to identify factors predictive of response in these frail patients. Our observations indicate that patients with underlying chronic dermatitis might respond less well to cemiplimab than patients without, but that outcome remains to be confirmed by a larger study.

Remarkably, our complete responders rarely relapsed (6%), even after stopping cemiplimab. Notably, although disease progression after an objective response was observed in 21% of responders, the risk of relapse was markedly higher for partial responders than complete responders, as previously reported for melanoma patients [31,32]. Determining responders' factors predictive of relapse and optimal treatment duration for partial responders would contribute greatly to improving their management.

Although direct comparison is impossible, for our entire population, 1-year PFS (38.7%) and OS (63.1%) were substantially lower than in Migden et al.'s phase II study [24]. Indeed, their patients' 1-year PFS and OS ranged between 47% and 58%, and 76% and 93%, respectively, according to the different patient subgroups [28,33]. One factor that could explain this difference would be our overestimation of the response rate, attributable to either the high frequency of unconfirmed responses or the lack of independent central review. Indeed, in Migden et al.'s phase II study [26], the response rate was overestimated by investigators (53%) compared to blinded independent central reviewers (44%), as recently demonstrated by the analysis of 20 trials that had central and investigators' BOR assessments available [34]. However, our series' BOR was very close to the investigators' estimated response rate in Migden et al.'s trial [26].

Another hypothesis might be that our lower-than-expected PFS and OS might reflect our patients' characteristics, i.e., 27% with PS \geq 2, whose 1-year OS at 36% was significantly shorter, as reported for lung cancer [35], whereas that OS rate for patients with PS < 2 reached the lower threshold of the OS estimated in the cemiplimab phase II CSCC trial [28,33]. Our best model for OS included only PS, while our best model for PFS included PS and primary head-and-neck. Although it is difficult to attribute a protective effect to head-and-neck CSCCs, it can be hypothesized that the tumor mutational burden would be increased in CSCCs located at that site, a chronically sun-exposed area, compared to other cutaneous areas not chronically sun-exposed. Because high tumor mutational burden predicts prolonged survival in patients receiving anti PD-1 [36], such a higher burden might help

explain the association between longer PFS and head-and-neck site retained by our multivariate analysis. Further molecular studies are needed to confirm this hypothesis. Notably, PFS and OS did not differ according to CSCC stage, prior systemic treatment status or immune status, thereby suggesting that it would be of interest to enroll immunocompromised patients in trials evaluating anti-PD-1.

The cemiplimab-safety profile for our series was comparable with that in other studies on PD-1–blocking agents to treat CSCC [24,26,37]. Most AEs were manageable, except for 16 (7% of the patients) that necessitated cemiplimab discontinuation. One cemiplimab-related death from toxic epidermal necrolysis occurred. About 20 Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis cases have been reported with other inhibitors of PD-1 or its ligand [38–55]. Toxic epidermal necrolysis is responsible for high mortality [56]. According to the American Society of Clinical Oncology guidelines, cyclosporine or intravenous immunoglobulins combined with corticosteroids should be initiated when toxic epidermal necrolysis is diagnosed [57]. Indeed, with the increasing use of immune-checkpoint inhibitors, physicians should be aware of this very rare AE. Twenty-two (9%) of our patients developed severe grade-3 or -4 TRAEs, a rate consistent with previous studies on PD-1–blocking agents [24–26,50]. One early-onset cemiplimab-induced grade-4 drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms with a favorable outcome occurred in a 76-year-old woman. Considering these frail patients, the safety profile seems acceptable.

Limitations of this study are its retrospective design, the lack of central assessment of disease response, the too short follow-up that precluded accurate determinations of OS, DOR, and the long-term outcomes of responders after stopping anti-PD-1. Indeed, longer follow-up would be helpful. Moreover, PFS results may not be very accurate because assessments were made according to standard of care and may have been performed at different timepoints.

5. Conclusions

The results of this retrospective study confirm cemiplimab’s strong anti-tumor activity and manageable safety, meaning it should be offered to patients with unresectable, locally advanced or metastatic CSCCs. Our analysis of the characteristics of CSCC patients who received cemiplimab in the real-life setting demonstrated the poor prognosis associated with PS \geq 2. The association between head-and-neck involvement and longer PFS requires additional molecular prognostic studies to determine whether or not that site has a protective effect on PFS for patients with locally advanced or metastatic disease. Moreover, the results of this analysis indicate that cemiplimab might be beneficial for immunocompromised patients.

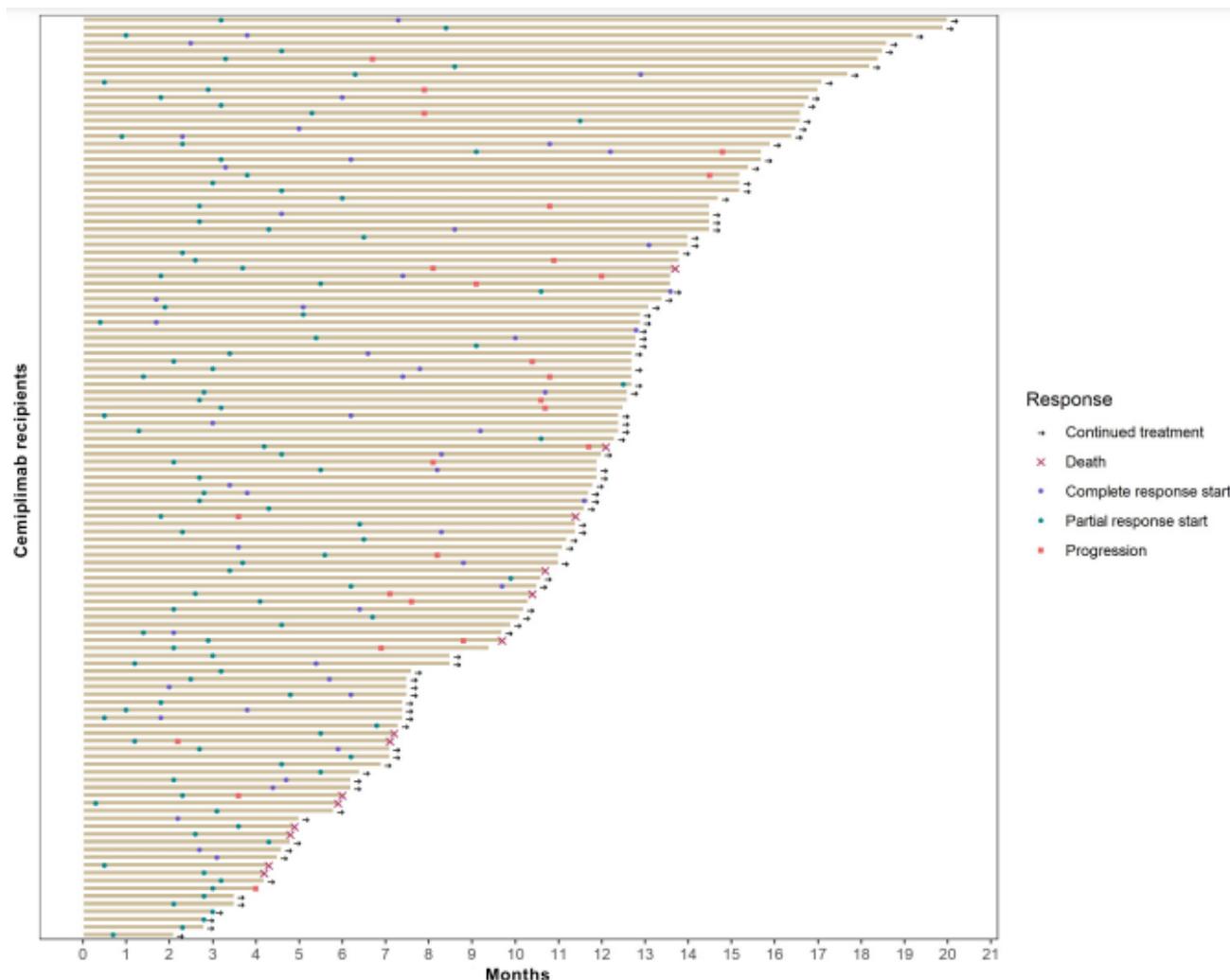
Supplementary Materials

Table S1. Therapies given to the 245 intent-to-treat patients before cemiplimab.

Prior Treatments	Value
Radiotherapy	144 (60)
Surgery	193 (79)
Previous systemic treatment	121 (49)
Pre-cemiplimab line(s) of systemic treatment(s)/121	
1	93 (77)
2	19 (16)
3	8 (7)
4	1 (0.8)
Median duration of systemic treatment, months (range)	4 (0–65)
Systemic treatments administered/121	
Single chemotherapy	9 (7)
Combined chemotherapies	29 (24)
Chemotherapy plus radiotherapy	15 (12)
Anti-EGFR antibody	31 (26)
Anti-EGFR antibody plus radiotherapy	9 (7)
Anti-EGFR antibody plus chemotherapy	46 (38)
Anti PD-1	5 (4)
Others ^a	7 (6)

Results are expressed as number (%), unless stated otherwise. EGFR, epidermal growth factor receptor; PD-1, programmed cell-death protein-1. ^a Other treatments included: intratumoral bleomycin, 2; 1 each: combination chemotherapy, anti-EGFR and radiotherapy, anti-EGFR and imiquimod, vismodegib, paclitaxel and interferon followed by sorafenib, or unknown.

Figure S1. The responses for each cemiplimab-recipient and the times at which they and other events occurred are reported.



Author Contributions: Conceptualization, S.D. (Sophie Dalac), L.M. (Laurent Mortier) and È.M.; formal analysis, M.B. and È.M.; investigation, C.H., L.F. and È.M.; methodology, M.B.; project administration, È.M.; resources, C.H., L.F., A.P.-L., F.H., P.C. (Philippe Celerier), F.A., N.B., M.D. (Monica Dinulescu), A.J., N.M., A.-B.D.-M., L.C., È.-M.N., É.A., B.D., C.L., C.B. (Clémence Berthin), N.K., F.G., J.d.Q., P.-E.S., N.P., J.-P.A., S.A., B.B., S.D. (Sophie Darras), V.H., S.D. (Suzanne Devaux), M.M., L.M. (Laurent Misery), S.M., M.E., F.B.-P., C.J., R.L., F.S., J.S., S.C., M.S., Y.T., D.S. (Dominique Spaeth), C.G.-M., O.C., R.T., M.P., M.D. (Marc Dumas), L.P., P.C. (Pierre Combe), O.L., P.G., Y.R., I.K.-B., D.S. (David Solub), A.S., C.B. (Christophe Bedane) and G.Q.; software, M.B.; supervision, È.M.; visualization, C.H., L.F. and È.M.; writing—review and editing, C.H., L.F., A.P.-L., M.B., F.H., P.C. (Philippe Celerier), F.A., N.B., M.D. (Monica Dinulescu), A.J., N.M., A.-B.D.-M., L.C., È.-M.N., É.A., B.D., C.L., C.B. (Clémence Berthin), N.K., F.G., J.d.Q., P.-E.S., N.P., J.-P.A., S.A., B.B., S.D. (Sophie

Darras), V.H., S.D. (Suzanne Devaux), M.M., L.M. (Laurent Misery), S.M., M.E., F.B.-P., C.J., R.L., F.S., J.S., S.C., M.S., Y.T., D.S. (Dominique Spaeth), C.G.-M., O.C., R.T., M.P., M.D. (Marc Dumas), L.P., P.C. (Pierre Combe), O.L., P.G., Y.R., I.K.-B., D.S. (David Solub), A.S., C.B. (Christophe Bedane), G.Q., S.D. (Sophie Dalac), L.M. (Laurent Mortier) and È.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of AVICENNE HOSPITAL (protocol code CLEA-2019-75; date of approval 27 September 2019). The national database has been declared to the French data-protection agency (CNIL approval number 2215607).

Informed Consent Statement: In compliance with French law, consent regarding non-opposition to collect and use the data was obtained from each patient.

Data Availability Statement: Relevant data supporting the findings of this study are available within the article and Supplementary Materials and are available from the authors upon reasonable request.

Acknowledgments: The authors would like to thank Elisa Funck-Brentano from Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne, who included 3 cases in this study, for her contribution to this study. They would like to thank all members of the Groupe Français de Cancérologie and of the French Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Study Group (CAREPI). They would like to thank other physicians involved in the study and the patients who participated in this early access program. Editorial assistance was provided by Janet Jacobson. The authors thank Margot Denis for technical assistance.

Conflicts of Interest: M. Samimi received fees from Janssen Cilag for speaking at an educational meeting and has received reimbursement for travel and accommodation expenses for attending national and international medical congresses from Abbvie, Amgen SAS, Bristol Myers Squibb, Celgene SAS, Galderma International, Lilly France SAS, MSD France. N. Meyer: Investigator and/or consultant and/or speaker and/or research grants from BMS, MSD, Roche, Novartis, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, Sun Pharma. J.-P. Arnault: Novartis (boards), speaker (BMS and MSD). E. Maubec: Investigator and/or consultant and/or research grants from BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi. F. Herms reports receiving fees for consulting, advisory boards and travel accommodations for attending congresses from Sanofi et SUN Pharma. S. Mansard reports participation on boards and having received support for travel accommodations for attending congresses from Sanofi, Novartis, Pierre Fabre, MSD, BMS. G. Quereux reports receiving fees for consulting, advisory boards and being an investigator from Sanofi, Novartis, Pierre Fabre, MSD, Roche and BMS.

Références

1. Rogers, H.W.; Weinstock, M.A.; Feldman, S.R.; Coldiron, B.M. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015, 151, 1081–1086.
2. Stratigos, A.J.; Garbe, C.; Dessinioti, C.; Lebbe, C.; Bataille, V.; Bastholt, L.; Dréno, B.; Fargnoli, M.C.; Forsea, A.M.; Frenard, C.; et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur. J. Cancer* 2020, 128, 60–82.
3. Maubec, E. Update of the management of cutaneous squamous-cell carcinoma. *Acta Dermatol. Venereol.* 2020, 100, adv00143.
4. Christensen, G.B.; Ingvar, C.; Hartman, L.W.; Olsson, H.; Nielsen, K. Sunbed use increases cutaneous squamous cell carcinoma risk in women: A large-scale, prospective study in Sweden. *Acta Derm. Venereol.* 2019, 99, 878–883.
5. Jensen, P.; Hansen, S.; Møller, B.; Leivestad, T.; Pfeffer, P.; Geiran, O.; Fauchald, P.; Simonsen, S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999, 40, 177–186.
6. Garrett, G.L.; Blanc, P.D.; Boscardin, J.; Lloyd, A.A.; Ahmed, R.L.; Anthony, T.; Bibee, K.; Breithaupt, A.; Cannon, J.; Chen, A.; et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017, 153, 296–303.
7. Rizvi, S.M.H.; Aagnes, B.; Holdaas, H.; Gude, E.; Boberg, K.M.; Bjørtuft, Ø.; Helsing, P.; Leivestad, T.; Møller, B.; Gjersvik, P. Longterm change in the risk of skin cancer after organ transplantation: A population-based nationwide cohort study. *JAMA Dermatol.* 2017, 153, 1270–1277.
8. Lindelöf, B.; Sigurgeirsson, B.; Gäbel, H.; Stern, R.S. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br. J. Dermatol.* 2000, 143, 513–519.
9. Grulich, A.E.; van Leeuwen, M.T.; Falster, M.O.; Vajdic, C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet* 2007, 370, 59–67.
10. Faust, H.; Andersson, K.; Luostarinen, T.; Gislefoss, R.E.; Dillner, J. Cutaneous human papillomaviruses and squamous cell carcinoma of the skin: Nested case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2016, 25, 721–724.
11. Torchia, D.; Massi, D.; Caproni, M.; Fabbri, P. Multiple cutaneous precanceroses and carcinomas from combined iatrogenic/professional exposure to arsenic. *Int. J. Dermatol.* 2008, 47, 592–593.
12. Reed, W.B.; College, J., Jr.; Francis, M.J.O.; Zachariae, H.; Mohs, F.; Sher, M.A.; Sneddon, I.B. Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms. *Arch. Dermatol.* 1974, 110, 894–902.

13. Anderson, D.E. An inherited form of large bowel cancer: Muir's syndrome. *Cancer* 1980, 45, 1103–1107.
14. King, R.A.; Creel, D.; Cervenka, J.; Okoro, A.N.; Witkop, C.J. Albinism in Nigeria with delineation of new recessive oculocutaneous type. *Clin. Genet.* 1980, 17, 259–270.
15. Kraemer, K.H.; Lee, M.M.; Scotto, J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch. Dermatol.* 1987, 123, 241–250.
16. Karia, P.S.; Jambusaria-Pahlajani, A.; Harrington, D.P.; Murphy, G.F.; Qureshi, A.A.; Schmults, C.D. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 327–334.
17. Leibovitch, I.; Huilgol, S.C.; Selva, D.; Hill, D.; Richards, S.; Paver, R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia, I. Experience over 10 years. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53, 253–260.
18. Varra, V.; Woody, N.M.; Reddy, C.; Joshi, N.P.; Geiger, J.; Adelstein, D.J.; Burkey, B.B.; Scharpf, J.; Prendes, B.; Lamarre, E.D.; et al. Suboptimal outcomes in cutaneous squamous cell cancer of the head and neck with nodal metastases. *Anticancer Res.* 2018, 38, 5825–5830.
19. Veness, M.J.; Morgan, G.J.; Palme, C.E.; Gebiski, V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: Combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005, 115, 870–875.
20. Veness, M.J.; Palme, C.E.; Morgan, G.J. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006, 106, 2389–2396.
21. Schmults, C.D.; Karia, P.S.; Carter, J.B.; Han, J.; Qureshi, A.A. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013, 149, 541–547.
22. Osterlind, A.; Hjalgrim, H.; Kulinsky, B.; Frentz, G. Skin cancer as a cause of death in Denmark. *Br. J. Dermatol.* 1991, 125, 580–582.
23. Karia, P.S.; Han, J.; Schmults, D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013, 68, 957–966.
24. Migden, M.R.; Rischin, D.; Schmults, C.D.; Guminski, A.; Hauschild, A.; Lewis, K.D.; Chung, C.H.; Hernandez-Aya, L.; Lim, A.M.; Chang, A.L.S.; et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 341–351.
25. Grob, J.J.; Gonzalez, R.; Basset-Seguín, N.; Vornicova, O.; Schachter, J.; Joshi, A.; Meyer, N.; Grange, F.; Piulats, J.M.; Bauman, J.R.; et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic

cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 2916–2925.

26. Migden, M.R.; Khushalani, N.I.; Chang, A.L.S.; Lewis, K.D.; Schmults, C.D.; Hernandez-Aya, L.; Meier, F.; Schadendorf, D.; Guminski, A.; Hauschild, A.; et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: Results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2020, 21, 294–305.

27. Maubec, E.; Boubaya, M.; Petrow, P.; Beylot-Barry, M.; Basset-Seguín, N.; Deschamps, L.; Grob, J.J.; Dréno, B.; Scheer-Senyarich, I.; Bloch-Queyrat, C.; et al. Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 3051–3061.

28. Rischin, D.; Khushalani, N.I.; Schmults, C.D.; Guminski, A.D.; Chang, A.L.; Lewis, K.D.; Lim, A.M.; Hernandez-Aya, L.F.; Hughes, B.G.M.; Schadendorf, D.; et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 10018.

29. Rischin, D.; Migden, M.R.; Lim, A.M.; Schmults, C.D.; Khushalani, N.I.; Hughes, B.G.M.; Schadendorf, D.; Dunn, L.A.; HernandezAya, L.; Chang, A.L.S.; et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: Primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J. Immunother. Cancer* 2020, 8, e000775.

30. Nguyen, L.S.; Ortuno, S.; Lebrun-Vignes, B.; Johnson, D.B.; Moslehi, J.J.; Hertig, A.; Salem, J.E. Transplant rejections associated with immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study and systematic literature review. *Eur. J. Cancer* 2021, 148, 36–47.

31. Robert, C.; Ribas, A.; Schachter, J.; Arance, A.; Grob, J.J.; Mortier, L.; Daud, A.; Carlino, M.S.; McNeil, C.M.; Lotem, M.; et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): Post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019, 20, 1239–1251.

32. Jansen, Y.J.L.; Rozeman, E.A.; Mason, R.; Goldinger, S.M.; Geukes Foppen, M.H.; Hojberg, L.; Schmidt, H.; van Thienen, J.V.; Haanen, J.B.A.G.; Tjainen, L.; et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: Clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann. Oncol.* 2019, 30, 1154–1161.

33. Libtayo 350 mg Concentrate Solution for Infusion—Summary of Product Characteristics (SmPC)—(emc). Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10438> (accessed on 31 March 2021).

34. Dello Russo, C.; Cappoli, N.; Navarra, P. A comparison between the assessments of progression-free survival by local investigators versus blinded independent central reviews in phase III oncology trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020, 76, 1083–1092.

35. Matsubara, T.; Seto, T.; Takamori, S.; Fujishita, T.; Toyozawa, R.; Ito, K.; Yamaguchi, M.; Okamoto, T. Anti-PD-1 monotherapy for advanced NSCLC patients with older age or those with poor performance status. *Oncol. Targets Ther.* 2021, 14, 1961–1968.
36. Samstein, R.M.; Lee, C.H.; Shoushtari, A.N.; Hellmann, M.D.; Shen, R.; Janjigian, Y.Y.; Barron, D.A.; Zehir, A.; Jordan, E.J.; Omuro, A.; et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat. Genet.* 2019, 51, 202–206.
37. Wang, Y.; Zhou, S.; Yang, F.; Qi, X.; Wang, X.; Guan, X.; Shen, C.; Duma, N.; Vera Aguilera, J.; Chintakuntlawar, A.; et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019, 5, 1008–1019.
38. Nayar, N.; Briscoe, K.; Penas, P.F. Toxic epidermal necrolysis-like reaction with severe satellite cell necrosis associated with nivolumab in a patient with ipilimumab refractory metastatic melanoma. *J. Immunother.* 2016, 39, 149–152.
39. Saw, S.; Lee, H.Y.; Ng, Q.S. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in non-melanoma patients. *Eur. J. Cancer* 2017, 81, 237–239.
40. Demirtas, S.; El Aridi, L.; Acquitter, M.; Fleuret, C.; Plantin, P. Toxic epidermal necrolysis due to anti-PD1 treatment with fatal outcome. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2017, 144, 65–66.
41. Vivar, K.L.; Deschaine, M.; Messina, J. Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy. *J. Cutan. Pathol.* 2017, 44, 381–384.
42. Rouyer, L.; Bursztejn, A.C.; Charbit, L.; Schmutz, J.L.; Moawad, S. Stevens-Johnson syndrome associated with radiation recall dermatitis in a patient treated with nivolumab. *Eur. J. Dermatol.* 2018, 28, 380–381.
43. Shah, K.M.; Rancour, E.A.; Al-Omari, A.; Rahnama-Moghadam, S. Striking enhancement at the site of radiation for nivolumab-induced Stevens-Johnson syndrome. *Dermatol. Online J.* 2018, 24.
44. Haratake, N.; Tagawa, T.; Hirai, F.; Toyokawa, G.; Miyazaki, R.; Maehara, Y. Stevens-Johnson syndrome induced by pembrolizumab in a lung cancer patient. *J. Thorac. Oncol.* 2018, 13, 1798–1799.
45. Chirasuthat, P.; Chayavichitsilp, P. Atezolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with non-small cell lung carcinoma. *Case Rep. Dermatol.* 2018, 10, 198–202.
46. Griffin, L.L.; Cove-Smith, L.; Alachkar, H.; Radford, J.A.; Brooke, R.; Linton, K.M. Toxic epidermal necrolysis (TEN) associated with the use of nivolumab (PD-1 inhibitor) for lymphoma. *JAAD Case Rep.* 2018, 4, 229–231.
47. Salati, M.; Pifferi, M.; Baldessari, C.; Bertolini, F.; Tomasello, C.; Cascinu, S.; Barbieri, F. Stevens-Johnson syndrome during nivolumab treatment of NSCLC. *Ann. Oncol.* 2018, 29, 283–284.
48. Hwang, A.; Iskandar, A.; Dasanu, C.A. Stevens-Johnson syndrome manifesting late in the course of pembrolizumab therapy. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2019, 25, 1520–1522.

49. Dasanu, C.A. Late-onset Stevens-Johnson syndrome due to nivolumab use for hepatocellular carcinoma. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2019, 25, 2052–2055.
50. Cohen, E.E.W.; Soulières, D.; Le Tourneau, C.; Dinis, J.; Licitra, L.; Ahn, M.J.; Soria, A.; Machiels, J.P.; Mach, N.; Mehra, R.; et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019, 393, 156–167.
51. Cai, Z.R.; Lecours, J.; Adam, J.P. Toxic epidermal necrolysis associated with pembrolizumab. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020, 26, 1259–1265.
52. Keerty, D.; Koverzhenko, V.; Belinc, D.; LaPorta, K.; Haynes, E. Immune-mediated toxic epidermal necrolysis. *Cureus* 2020, 12, e9587.
53. Cassaday, R.D.; Garcia, K.A.; Fromm, J.R. Phase 2 study of pembrolizumab for measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2020, 4, 3239–3245.
54. Riano, I.; Cristancho, C.; Treadwell, T. Stevens-Johnson syndrome-like reaction after exposure to pembrolizumab and recombinant zoster vaccine in a patient with metastatic lung cancer. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2020, 8.
55. Maloney, N.J.; Ravi, V.; Cheng, K.; Bach, D.Q.; Worswick, S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: A systematic review. *Int. J. Dermatol.* 2020, 59, e183–e188.
56. Dodiuk-Gad, R.P.; Chung, W.H.; Valeyrie-Allanore, L.; Shear, N.H. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An update. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2015, 16, 475–493.
57. Brahmer, J.R.; Lacchetti, C.; Schneider, B.J.; Atkins, M.B.; Brassil, K.J.; Caterino, J.M.; Chau, I.; Ernstoff, M.S.; Gardner, J.M.; Ginex, P.; et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 1714–176.

DISCUSSION

Apports de ce travail

- ***Premières données de vraie vie à l'échelle nationale***

Notre étude rétrospective multicentrique française, première étude de CAREPI, offre les premières données en vraie vie, à l'échelle nationale, d'efficacité et de tolérance du cemiplimab dans la prise en charge des patients avec CEC localement évolué ou métastatique, non candidats à la chirurgie ou à la radiothérapie. Elle confirme, en vie réelle, l'efficacité et le bon profil de tolérance du cemiplimab, en faveur de son utilisation, dès la première ligne thérapeutique, chez ces patients.

- ***Caractérisation des patients recevant des anti-PD1***

Cette analyse a montré qu'au moins 20 % sont des sujets immunodéprimés avec une majorité de LLC. De plus, un quart des patients ont un PS ≥ 2 . Ces patients sont habituellement exclus des essais. Cette étude a permis d'évaluer la fréquence des patients avec dermatose chronique sous-jacente et gènodermatose sur une large série.

- ***Identification de facteurs prédictifs de réponse au traitement***

Nous avons montré qu'un PS ≥ 2 , pendant les 6 premiers mois de l'étude, était associé à un pronostic plus défavorable. Cependant, ce traitement bénéficiant à un tiers de ces patients, il doit rester le traitement de première intention.

Le statut immunodéprimé ou non n'était pas associé à la survie, suggérant l'intérêt de reconsidérer l'inclusion de ces patients dans des essais spécifiques en fonction du type d'immunosuppression.

La localisation du CEC sur la région tête et cou était associée à une meilleure SSP, mais pas à une amélioration de la SG.

Comparaison aux autres données de vraie vie dans le monde avec les anti-PD1

Des études ont été récemment publiées évaluant l'efficacité et la tolérance des anti-PD1, en vraie vie, dans le traitement des CEC localement évolués et métastatiques sur de plus petites séries : Salzmann *et al.* en Allemagne, avec plusieurs anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab ou cemiplimab) (142), Guillaume *et al.* à Besançon (143) et encore plus récemment, Baggi *et al.* en Italie (144) avec le cemiplimab. Les résultats sont reportés et mis en comparaison à ceux de notre étude dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Comparaison des données de notre étude aux autres données de vraie vie des anti-PD1 (142–144).

Etudes	Salzmann et al.	Guillaume et al.	Baggi et al.	Notre étude
Nombre patients, n	46	18	131	245*
Age médian, (IQ)	77 (39-92)	80 (45-96)	79 (19-95)	77.1 ± 13.3**
Sexe masculin, n (%)	31 (67)	16 (89)	90 (68,7)	178 (73)
PS ≥1, n (%)	/	/	75 (57,2)	184 (75,1)
PS ≥2, n (%)	/	/	23 (17,6)	66 (25)
LLC, n (%)	3 (6,5)	3 (16)	12(9,2)	20 (8)
Localisation tête et cou, n (%)	33 (72)	15 (83)	91 (69,5)	164 (70)
Pré-traités par trt systémique, n (%)	15 (33)	4 (22)	27 (22)	121 (49)
Suivi médian (mois)	14,8	8	/	12,6
Taux de meilleure réponse,%(IC 95%)	58,7	67	58	50,4
Réponse complète, n (%)	7 (15)	6 (33)	21 (16)	51 (21)
Réponse partielle, n (%)	20 (44)	6 (33)	55 (42)	70 (29)
DDR médiane	NA	NA	/	NA
SPP médiane, mois(IQ)	NA	NA	/	7,9 (4,9-10,7)
SSP à 12 mois, % (IC 95%)	58,8 (43,3-74,3)	/	/	38,7 (33-46)
SG médiane, mois (IQ)	NA	24,1 (16,4-31,8)	/	NA
SG à 12 mois, %(IC 95%)	79,3 (66,4-92,2)	/	/	63,1 (57-70)
≥1 EI tous grades confondus, n (%)	/	6 (33)	56 (42,7)	75 (31)
≥1 EI sévère (grade ≥3), n (%)	6 (13)	2 (11)	12 (9,2)	22 (9)
Interruption du trt due à un EI, n (%)	4 (8,7)	/	12 (9,2)	16 (7)
Décès du à une toxicité du trt, n (%)	0 (0)	1 (5,5)	2 (1,5)	1 (0,4)

/ = non renseigné, NA = non atteinte, trt = traitement.

* : Efficacité et tolérance évaluées sur 240 patients ayant reçu au moins une perfusion de cemiplimab.

** : Moyenne ± déviation standard.

Ces résultats mettent aussi en évidence une proportion importante de LLC et un PS ≥ 2 fréquent, parmi les patients atteints de CEC recevant des anti-PD1. Les données d'efficacité et de tolérance sont comparables à celles de notre étude. A l'image de nos résultats, dans l'étude de Baggi *et al*, la localisation tête et cou était significativement associée à un meilleur taux de réponse et un mauvais état général (défini dans leur étude par un PS ≥ 1) était associé à un taux de réponse plus faible (144). Guillaume *et al*. rapportaient une réponse pour 2 des 3 patients immunodéprimés avec LLC, appuyant, à l'instar de notre étude, l'intérêt d'inclure les patients immunodéprimés dans les essais cliniques (143).

Comparaison aux données de vraie vie préalables aux anti-PD1

Hillen *et al* (145), Deilhes *et al* (146), Cowey *et al* (147), à travers leurs études rétrospectives en Allemagne/Autriche, France et Etats Unis, respectivement, ont évalué, les caractéristiques, le parcours de soins, les thérapeutiques utilisées et le pronostic, de patients avec un CEC localement évolué ou métastatique, en vraie vie. Ils mettaient en évidence que la plupart des CEC localement évolués et une partie des CEC métastatiques ne recevaient pas de traitement, alors que malgré l'âge avancé ou les comorbidités, la plupart des patients était apte à recevoir un traitement systémique. Quand elles étaient employées, les thérapeutiques systémiques étaient des combinaisons de chimiothérapies à base de sels de platine (carboplatine-paclitaxel et cisplatine-5FU le plus fréquemment) ou les anti-EGFR seuls (cetuximab majoritairement). Les taux de réponse et de survie étaient faibles et courts en faveur d'une efficacité limitée et brève de ces thérapeutiques. Ces résultats soulignaient l'absence de prise en charge standardisée et le manque de thérapeutique avec une efficacité satisfaisante et durable, avant l'ère des anti-PD1.

Argument en faveur du remboursement du cemiplimab

Les résultats de notre étude ont été insérés dans un rapport de Sanofi remis à l'HAS cet automne, dans le cadre de démarches pour le remboursement du cemiplimab en France.

Perspectives thérapeutiques

- **Anti-PD1 et populations spécifiques**

Notre travail ouvre de nouvelles perspectives d'analyses de sous-groupes initiées au sein de CAREPI (étude des répondeurs complets, ulcères et CEC traités par anti PD-1, LLC et CEC traités par anti PD-1). De plus, un essai de phase II, interventionnel, est actuellement en cours, évaluant l'efficacité et la tolérance du cemiplimab chez les patients immunodéprimés avec CEC évolués ([NCT04242173](#)). En outre, un essai de phase I évalue la tolérance du cemiplimab en association ou non aux inhibiteurs de mTOR et à une corticothérapie par prednisone dans le traitement de CEC évolués chez des patients transplantés rénaux ([NCT04339062](#)). Cela devrait permettre d'élargir les indications de l'immunothérapie à des patients initialement exclus.

- **Combinaison des anti-PD1 à d'autres traitements**

De nouvelles stratégies thérapeutiques émergent, associant les anti-PD1 à d'autres molécules, afin d'en potentialiser l'efficacité (148).

L'association anti-EGFR/anti-PD1 avait montré des résultats encourageants dans un essai de phase II sur le CE ORL avec des réponses prolongées (149,150). Dans ce contexte, nous avons rapporté le cas d'un patient, pris en charge au CHU de Lille avec CEC métastatique, réfractaire à une 1^e ligne de traitement par anti-EGFR/carboplatine puis une 2^e ligne par immunothérapie anti-PD1 (pembrolizumab), mais présentant une réponse complète et durable sous l'association cetuximab/pembrolizumab, suggérant une possible synergie de ces deux thérapeutiques (151). Par ailleurs, le même essai de phase II évalue actuellement

cette combinaison dans les CEC de la tête et du cou, dans une cohorte dédiée ([NCT03082534](#)).

Une étude de phase II, CERPASS, débute actuellement au Centre d'Investigation Clinique du CHU de Lille, évaluant le cemiplimab en IV seul ou associé au virus oncolytique RP1, virus herpès simplex de type 1 génétiquement modifié, en injection intra-tumorale, chez les patients avec CEC localement évolués ou métastatiques ([NCT04050436](#)).

Plusieurs études associant les anti-PD1 à d'autres molécules dans les différents stades de CEC sont en cours (152).

- ***Les anti-PD1 en adjuvant et néo-adjuvant***

Notre travail souligne également l'importance de bien identifier les sujets ayant des CEC à risque élevé et de leur proposer un traitement et un suivi adéquats, dans le but de limiter les récurrences et l'évolution vers des formes évoluées. Des études, sont actuellement en cours, afin de rechercher un potentiel bénéfique de l'immunothérapie dans la prévention des récurrences. Parmi celles-ci, l'étude de phase III, KEYNOTE-630, multicentrique, internationale, comparative, randomisée, en double-aveugle, incluant notamment des patients du CHU de Lille, est en cours, évaluant le pembrolizumab versus placebo, en traitement adjuvant après chirurgie et radiothérapie, chez des patients avec CEC à haut risque ([NCT03833167](#)).

Par ailleurs, une étude de phase II évaluant le cemiplimab (2 doses à 350mg IV à 3 semaines d'intervalle) en néo-adjuvant, avant prise en charge chirurgicale (n=20), a récemment été publiée. Une réponse histologique complète ou majeure était observée dans 70% de cas et la radiothérapie adjuvante n'était finalement pas administrée chez 11 patients. (153). D'autres études sont en cours (152).

Les limites de notre étude

Les limites de notre étude sont le caractère rétrospectif, l'absence de lecture centralisée et l'absence de cohorte historique de comparaison. Le suivi de courte durée limitant une évaluation précise de la SG, de la DDR et du devenir à long terme des patients répondeurs après l'arrêt du cemiplimab. De plus, les patients ont été évalués selon les habitudes de chaque centre et à divers moments de la prise en charge, de façon non standardisée, pouvant rendre moins précis les résultats de SSP.

CONCLUSION

Notre étude confirme, en vie réelle, pour la première fois à l'échelle nationale, l'efficacité et le bon profil de tolérance du cemiplimab, en faveur de son utilisation, dès la première ligne thérapeutique, dans la prise en charge des patients atteints de CEC localement évolué ou métastatique, non candidats à la chirurgie ou à la radiothérapie.

Par ailleurs, ce travail améliore les connaissances des caractéristiques des patients traités par anti PD-1 révélant que 24 % d'entre eux sont immunodéprimés en France, avec une proportion élevée d'hémopathies. L'analyse d'efficacité montre que les patients immunodéprimés semblent bénéficier autant de l'immunothérapie que les non immunodéprimés ce qui ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour ces patients. Cette dernière a également mis en évidence un bénéfice accru de survie sans progression chez les patients ayant des tumeurs localisées à l'extrémité céphalique.

Les données de notre étude vont dans le sens des autres analyses de vraie vie avec les anti-PD-1 et suggèrent une supériorité d'efficacité au long terme de l'immunothérapie par rapport aux thérapies antérieures (thérapies ciblées et chimiothérapies conventionnelles).

L'ensemble de ces données plaident en faveur du remboursement du cemiplimab au niveau national.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Grange F. Épidémiologie des cancers cutanés en France. In: Dépistage et cancers cutanés. Springer, Paris; 2008. p. 9-20.
2. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1081-6.
3. Christensen GB, Ingvar C, Hartman LW, Olsson H, Nielsen K. Sunbed Use Increases Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Risk in Women: A Large-scale, Prospective Study in Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):878-83.
4. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer.* 2020;128:60-82.
5. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006;184(1):6-10.
6. Brougham NDL, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma--implications on the T-classification system. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):876-82.
7. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol.* 2017;137(9):1860-7.
8. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital Tumor Staging for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(4):327-34.
9. Varra V, Woody NM, Reddy C, Joshi NP, Geiger J, Adelstein DJ, et al. Suboptimal Outcomes in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck with Nodal Metastases. *Anticancer Res.* 2018;38(10):5825-30.
10. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer.* 2006;106(11):2389-96.
11. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):541-7.
12. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope.* 2005;115(5):870-5.
13. Cowey CL, Robert NJ, Davies K, Espirito JL, Frytak JR, Lowy I, et al. Treatment patterns and outcomes among patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) in a US community oncology setting. *JCO.* 2019;37(15_suppl):e21033-e21033.
14. English DR, Armstrong BK, Krickler A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL. Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer.* 1998;77(3):347-53.

15. Collège des Enseignants en Dermatologie de France. *Dermatologie*, 7e édition. Elsevier Masson. Paris; 2017. 427 p.
16. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Forty Years of Research on Xeroderma Pigmentosum at the US National Institutes of Health. *Photochem Photobiol*. 2015;91(2):452-9.
17. Lehmann J, Schubert S, Emmert S. Xeroderma pigmentosum: diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(10):867-72.
18. Marçon CR, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *An Bras Dermatol*. 2019;94(5):503-20.
19. John AM, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome (MTS): An update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):558-66.
20. Kim M, Murrell DF. Update on the pathogenesis of squamous cell carcinoma development in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Eur J Dermatol*. 2015;25 Suppl 1:30-2.
21. Skinner BA, Greist MC, Norins AL. The keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome. *Arch Dermatol*. 1981;117(5):285-9.
22. Burger B, Itin PH. Epidermodysplasia verruciformis. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:123-31.
23. Vinzón SE, Rösl F. HPV vaccination for prevention of skin cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(2):353-7.
24. Dal H, Boldemann C, Lindelöf B. Trends during a half century in relative squamous cell carcinoma distribution by body site in the Swedish population: support for accumulated sun exposure as the main risk factor. *J Dermatol*. 2008;35(2):55-62.
25. Barnard IRM, Tierney P, Campbell CL, McMillan L, Moseley H, Eadie E, et al. Quantifying Direct DNA Damage in the Basal Layer of Skin Exposed to UV Radiation from Sunbeds. *Photochem Photobiol*. 2018;94(5):1017-25.
26. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze H-J, Elsner P, Drexler H, et al. Is ultraviolet exposure acquired at work the most important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma? Results of the population-based case-control study FB-181. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):462-72.
27. Nelson MA, Einspahr JG, Alberts DS, Balfour CA, Wymer JA, Welch KL, et al. Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. *Cancer Lett*. 1994;85(1):23-9.
28. Campbell C, Quinn AG, Ro YS, Angus B, Rees JL. p53 mutations are common and early events that precede tumor invasion in squamous cell neoplasia of the skin. *J Invest Dermatol*. 1993;100(6):746-8.
29. Spencer JM, Kahn SM, Jiang W, DeLeo VA, Weinstein IB. Activated ras genes occur in human actinic keratoses, premalignant precursors to squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 1995;131(7):796-800.
30. Scotto J, Cotton G, Urbach F, Berger D, Fears T. Biologically effective ultraviolet radiation: surface measurements in the United States, 1974 to 1985. *Science*. 1988;239(4841 Pt 1):762-4.
31. Scotto J, Kopf AW, Urbach F. Non-melanoma skin cancer among Caucasians in four areas of the United States. *Cancer*. 1974;34(4):1333-8.

32. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):177-86.
33. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
34. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and Risk Factors for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients in the United States. *JAMA Dermatol*. 2017;153(3):296-303.
35. Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H, Gude E, Boberg KM, Bjørtuft Ø, et al. Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1270-7.
36. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):263-79.
37. Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, Davids MS, Brown JR, Schmults CD. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):280-7.
38. Ascierto PA, Schadendorf D. Immunotherapy in non-melanoma skin cancer: updates and new perspectives. *Drugs Context*. 2019;8:212583.
39. Carucci JA, Martinez JC, Zeitouni NC, Christenson L, Coldiron B, Zweibel S, et al. In-transit metastasis from primary cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and nonimmunosuppressed patients: clinical characteristics, management, and outcome in a series of 21 patients. *Dermatol Surg*. 2004;30(4 Pt 2):651-5.
40. Ueda A, Suda K, Matsumoto T, Uekusa T, Sasahara N. A clinicopathological and immunohistochemical comparison of squamous cell carcinoma arising in scars versus nonscar SCC in Japanese patients. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(6):472-7.
41. Corazza M, Borghi A, Gafà R, Ghirardi C, Ferretti S. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosus: results of a cohort study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(10):1069-71.
42. Faust H, Andersson K, Luostarinen T, Gislefoss RE, Dillner J. Cutaneous Human Papillomaviruses and Squamous Cell Carcinoma of the Skin: Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(4):721-4.
43. Torchia D, Massi D, Caproni M, Fabbri P. Multiple cutaneous precanceroses and carcinomas from combined iatrogenic/professional exposure to arsenic. *Int J Dermatol*. 2008;47(6):592-3.
44. Baudouin C, Charveron M, Tarroux R, Gall Y. Environmental pollutants and skin cancer. *Cell Biol Toxicol*. 2002;18(5):341-8.
45. Balmain A, Yuspa SH. Milestones in skin carcinogenesis: the biology of multistage carcinogenesis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(e1):E2-7.
46. Edwards MJ, Hirsch RM, Broadwater JR, Netscher DT, Ames FC. Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin. *Arch Surg*. 1989;124(1):115-7.

47. Hamandi B, Fegbeutel C, Silveira FP, Verschuuren EA, Younus M, Mo J, et al. Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation: A multicenter study. *Am J Transplant.* 2018;18(1):113-24.
48. Mohan SV, Chang J, Li S, Henry AS, Wood DJ, Chang ALS. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2016;152(5):527-32.
49. Anforth R, Menzies A, Byth K, Carlos G, Chou S, Sharma R, et al. Factors influencing the development of cutaneous squamous cell carcinoma in patients on BRAF inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):809-815.e1.
50. Schneider R, Reinau D, Stoffel S, Jick SS, Meier CR, Spöndlin J. Risk of skin cancer in new users of thiazides and thiazide-like diuretics: a cohort study using an active comparator group. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):343-52.
51. Xu Y, Liu J. Hydroxyurea-induced cutaneous squamous cell carcinoma: A case report. *World J Clin Cases.* 2019;7(23):4091-7.
52. Kiladjian J-J, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020;7(3):e226-37.
53. Sekhri R, Sadjadian P, Becker T, Kolatzki V, Huenerbein K, Meixner R, et al. Ruxolitinib-treated polycythemia vera patients and their risk of secondary malignancies. *Ann Hematol.* 2021;100(11):2707-16.
54. Mortimer PS, Thompson JF, Dawber RP, Ryan TJ, Morris PJ. Hypertrichosis and multiple cutaneous squamous cell carcinomas in association with cyclosporin A therapy. *J R Soc Med.* 1983;76(9):786-7.
55. Han W, Ming M, He T-C, He Y-Y. Immunosuppressive Cyclosporin A Activates AKT in Keratinocytes through PTEN Suppression. *J Biol Chem.* 2010;285(15):11369-77.
56. Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC. Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2016;16(12):3490-503.
57. Ingvar A, Smedby KE, Lindelöf B, Fernberg P, Bellocco R, Tufveson G, et al. Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2764-71.
58. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2612-20.
59. Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L, Borradori L. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 6e édition. Elsevier Masson; 2017. 1288 p.
60. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):589-97.
61. Cribier B, Battistella M. *Dermatologie - De la clinique à la microscopie*. Elsevier Masson; 2015. 456 p.

62. Rajbhar R, Anvikar A, Sulhyan K. Clinicopathological correlation of malignant skin tumors: A retrospective study of 5 years. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2020;14(3):18-25.
63. Martin RC, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer*. 2000;88(6):1365-9.
64. Harris BN, Bayoumi A, Rao S, Moore MG, Farwell DG, Bewley AF. Factors Associated with Recurrence and Regional Adenopathy for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(5):863-9.
65. Ogawa T, Kiuru M, Konia TH, Fung MA. Acantholytic squamous cell carcinoma is usually associated with hair follicles, not acantholytic actinic keratosis, and is not « high risk »: Diagnosis, management, and clinical outcomes in a series of 115 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):327-33.
66. Sajin M, Hodorogea Prisăcaru A, Luchian MC, Pătrașcu OM, Dumitru A, Costache D, et al. Acantholytic squamous cell carcinoma: pathological study of nine cases with review of literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(2):279-83.
67. Banks ER, Cooper PH. Adenosquamous carcinoma of the skin: a report of 10 cases. *J Cutan Pathol*. 1991;18(4):227-34.
68. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. août 2008;9(8):713-20.
69. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):419-28.
70. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):35-41.
71. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel AB, Schmults CD. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. *Dermatol Surg*. 2009;35(12):1859-66.
72. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(6):976-90.
73. Xu MJ, Lazar AA, Garsa AA, Arron ST, Ryan WR, El-Sayed IH, et al. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated with multimodality therapy. *Head Neck*. 2018;40(7):1406-14.
74. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang W-T, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol*. 2013;149(4):402-10.
75. Société Française de Dermatologie. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. Recommandations. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009;136:S166-75.

76. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020;128:83-102.
77. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):19-24.
78. Jansen P, Petri M, Merz SF, Brinker TJ, Schadendorf D, Stang A, et al. The prognostic value of sentinel lymph nodes on distant metastasis-free survival in patients with high-risk squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019;111:107-15.
79. Kofler L, Kofler K, Schulz C, Breuninger H, Häfner H-M. Sentinel lymph node biopsy for high-thickness cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(2):119-26.
80. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):253-60.
81. Cuperus E, Leguit R, Albrechts M, Toonstra J. Post radiation skin tumors: basal cell carcinomas, squamous cell carcinomas and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy. *Eur J Dermatol*. 2013;23(6):749-57.
82. Delannes M, Malavaud B, Douchez J, Bonnet J, Daly NJ. Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(3):479-83.
83. Harris BN, Pipkorn P, Nguyen KNB, Jackson RS, Rao S, Moore MG, et al. Association of Adjuvant Radiation Therapy With Survival in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(2):153-8.
84. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, Bhatnagar A, Bradfield L, Brady MS, et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(1):8-20.
85. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope*. 2005;115(5):870-5.
86. Ch'ng S, Maitra A, Allison RS, Chaplin JM, Gregor RT, Lea R, et al. Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008;98(2):101-5.
87. Maubec E. Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 3 juin 2020;100(11):adv00143.
88. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):249-61.
89. Ribero S, Stucci LS, Daniels GA, Borradori L. Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence? *Curr Opin Oncol*. 2017;29(2):129-35.
90. Bejar C, Maubec E. Therapy of advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15(2):302-20.

91. Guthrie TH, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 1990;8(2):342-6.
92. Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer*. 1990;66(8):1692-6.
93. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*. 1991;67(8):2030-2.
94. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010;2(11):2490-518.
95. Macdonald JS. Toxicity of 5-fluorouracil. *Oncology (Williston Park)*. 1999;13(7 Suppl 3):33-4.
96. Galer CE, Corey CL, Wang Z, Younes MN, Gomez-Rivera F, Jasser SA, et al. Dual Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor and Insulin-like Growth Factor Receptor I Reduces Angiogenesis and Tumor Growth in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(2):189-98.
97. Cañueto J, Burguillo J, Moyano-Bueno D, Viñolas-Cuadros A, Conde-Ferreirós A, Corchete-Sánchez LA, et al. Comparing the eighth and the seventh editions of the American Joint Committee on Cancer staging system and the Brigham and Women's Hospital alternative staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):106-113.e2.
98. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyearich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3419-26.
99. Bar-Ad V, Zhang QE, Harari PM, Axelrod R, Rosenthal DI, Trotti A, et al. Correlation Between the Severity of Cetuximab-Induced Skin Rash and Clinical Outcome for Head and Neck Cancer Patients: The RTOG Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(5):1346-54.
100. Fury MG, Sherman E, Lisa D, Agarwal N, Algazy K, Brockstein B, et al. A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(11):1391-8.
101. Foote MC, McGrath M, Guminski A, Hughes BGM, Meakin J, Thomson D, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2047-52.
102. William WN, Feng L, Ferrarotto R, Ginsberg L, Kies M, Lippman S, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1110-1113.e2.
103. Gold KA, Kies MS, William WN, Johnson FM, Lee JJ, Glisson BS. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer*. 2018;124(10):2169-73.
104. Casassa E, Riffaud L, Sibaud V, Boulinguez S, Chira C, Gangloff D, et al. Efficacité de l'association paclitaxel et cétuximab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés évolués : étude rétrospective de 14 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2020;147(4):303-6.

105. Dereure O, Missan H, Girard C, Costes V, Guillot B. Efficacy and Tolerance of Cetuximab Alone or Combined with Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Open Study of 14 Patients. *Dermatology*. 2016;232(6):721-30.
106. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
107. Chikuma S, Terawaki S, Hayashi T, Nabeshima R, Yoshida T, Shibayama S, et al. PD-1-Mediated Suppression of IL-2 Production Induces CD8+ T Cell Anergy In Vivo. *The Journal of Immunology*. 2009;182(11):6682-9.
108. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(3):153-67.
109. Jia L, Zhang Q, Zhang R. PD-1/PD-L1 pathway blockade works as an effective and practical therapy for cancer immunotherapy. *Cancer Biol Med*. 2018;15(2):116-23.
110. Feld E, Mitchell TC. Immunotherapy in melanoma. *Immunotherapy*. 2018;10(11):987-98.
111. Champiat S, Hollebecque A. Immunothérapie anti-checkpoints dans les tumeurs digestives. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2016;23(10):966-74.
112. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000247.
113. Stucci S, Palmirotta R, Passarelli A, Silvestris E, Argentiero A, Lanotte L, et al. Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management. *Oncol Lett*. 2017;14(5):5671-80.
114. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J, Li S-W, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017;8:730.
115. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, Hatabu H, Ramaiya NH. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015;373(3):288-90.
116. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:7-18.
117. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(24):6582-92.
118. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9(1):34.
119. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124-8.
120. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*. 2015;160(1-2):48-61.

121. Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019;51(2):202-6.
122. García-Pedrero JM, Martínez-Cambor P, Diaz-Coto S, Munguia-Calzada P, Vallina-Alvarez A, Vazquez-Lopez F, et al. Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):527-33.
123. Slater NA, Googe PB. PD-L1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma correlates with risk of metastasis. *J Cutan Pathol.* 2016;43(8):663-70.
124. Gambichler T, Gnielka M, Rüdell I, Stockfleth E, Stücker M, Schmitz L. Expression of PD-L1 in keratoacanthoma and different stages of progression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(9):199-204.
125. Amoils M, Kim J, Lee C, Sunwoo JB, Colevas AD, Aasi SZ, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Risk and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(1):93-9.
126. Wang Y, Kim TH, Fouladdel S, Zhang Z, Soni P, Qin A, et al. PD-L1 Expression in Circulating Tumor Cells Increases during Radio(chemo)therapy and Indicates Poor Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):566.
127. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):498-504.
128. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2509-30.
129. Kambayashi Y, Fujimura T, Aiba S. Comparison of immunosuppressive and immunomodulatory cells in keratoacanthoma and cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(6):663-8.
130. 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.
131. Chang ALS, Kim J, Luciano R, Sullivan-Chang L, Colevas AD. A Case Report of Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Responsive to Pembrolizumab, a Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):106-8.
132. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(4):341-51.
133. Guminski AD, Lim AML, Khushalani NI, Schmults CD, Hernandez-Aya LF, Modi B, et al. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. *JCO.* 2019;37(15_suppl):9526-9526.
134. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):294-305.

135. Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000775.
136. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(8):e002757.
137. SANOFI. LIBTAYO 350 mg concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). 2019.
138. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019;30(4):582-8.
139. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, Bratland Å, Gutzmer R, Roshdy O, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1276-85.
140. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, Beylot-Barry M, Basset-Seguín N, Deschamps L, et al. Phase II Study of Pembrolizumab As First-Line, Single-Drug Therapy for Patients With Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):3051-61.
141. Munhoz RR, Camargo VPD, Marta GN, Martins JC, Nardo M, Barbosa CC, et al. CA209-9JC: A phase II study of first-line nivolumab (NIVO) in patients (pts) with locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *JCO*. 2020;38(15_suppl):10044-10044.
142. Salzmán M, Leiter U, Loquai C, Zimmer L, Ugurel S, Gutzmer R, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study. *Eur J Cancer*. 2020;138:125-32.
143. Guillaume T, Puzenat E, Popescu D, Aubin F, Nardin C. Cemiplimab-rwlc in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world experience in a French dermatology department. *Br J Dermatol*. 2021;185(5):1056-8.
144. Baggi A, Quaglino P, Rubatto M, Depenni R, Guida M, Ascierto PA, et al. Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2021;157:250-8.
145. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *European Journal of Cancer*. 2018;96:34-43.
146. Deilhaes F, Boulinguez S, Pagès C, Paul C, Meyer N. Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Is Associated with Suboptimal Initial Management in a Cohort of 109 Patients. *Dermatology*. 2019;235(6):516-21.
147. Cowey CL, Robert NJ, Espirito JL, Davies K, Frytak J, Lowy I, et al. Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. *Cancer Med*. 2020;9(20):7381-7.
148. Shergold AL, Millar R, Nibbs RJB. Understanding and overcoming the resistance of cancer to PD-1/PD-L1 blockade. *Pharmacol Res*. 2019;145:104258.

149. Sacco AG, Chen R, Worden FP, Wong DJL, Adkins D, Swiecicki P, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):883-92.
150. Ferris RL, Lenz H-J, Trotta AM, García-Foncillas J, Schulten J, Audhuy F, et al. Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:48-60.
151. Hober C, Jamme P, Desmedt E, Greliak A, Mortier L. Dramatic response of refractory metastatic squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab/pembrolizumab. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211015492.
152. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):E2956.
153. Ferrarotto R, Amit M, Nagarajan P, Rubin ML, Yuan Y, Bell D, et al. Pilot Phase II Trial of Neoadjuvant Immunotherapy in Locoregionally Advanced, Resectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res.* 2021;27(16):4557-65.

AUTEUR(E) : Nom : HOBER

Prénom : Candice

Date de soutenance : 26 novembre 2021

Titre de la thèse : EFFICACITE ET TOLERANCE DU CEMIPIMAB EN VRAIE VIE DANS LES CARCINOMES EPIDERMOIDES CUTANES EVOLUES : ANALYSE DES DONNEES NATIONALES D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Onco-dermatologie

DES + spécialité : DES de Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : Immunothérapie anti-PD1, cemiplimab, carcinomes épidermoïdes cutanés, données de vie réelle, immunodéprimés.

Résumé :

Introduction : En France, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a permis à des patients atteints de carcinome épidermoïde cutané (CEC) localement évolué ou métastatique, de recevoir du cemiplimab, en dehors des essais cliniques, avant son autorisation. Notre objectif était d'analyser les données d'efficacité et de tolérance du cemiplimab administré dans le cadre de cette ATU, en vraie vie, au niveau national.

Matériel et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique française, évaluant les patients inclus dans l'ATU, en nous appuyant sur les centres du GCC et de CAREPI. L'objectif principal était le taux de meilleure réponse (TMR). Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), la durée de réponse (DDR) et la tolérance.

Résultats : Sur les 245 patients inclus, 24% étaient immunodéprimés et 27 % avaient un ECOG Performance Status (PS) ≥ 2 . Pour les 240 patients ayant reçu ≥ 1 perfusion de cemiplimab, le TMR était de 50,4% (21,2% RC, 29,2% RP). Avec un suivi médian de 12,6 mois, la SSP médiane était de 7,9 mois, les SG et DDR médianes n'étaient pas atteintes. En analyse multivariée, un PS ≥ 2 (pendant les 6 premiers mois), et non le statut immunodéprimé, était significativement associé à une SSP et une SG moins longues. Des effets indésirables sévères sont survenus chez 9% des patients, dont un décès dû à un syndrome de Lyell.

Conclusion : Notre étude confirme, en vie réelle, l'efficacité et le bon profil de tolérance du cemiplimab, en faveur de son utilisation dans la prise en charge des CEC localement évolués ou métastatiques. Même si le cemiplimab semble moins efficace chez les patients avec un PS ≥ 2 , il doit être proposé en première intention. De plus, il pourrait représenter une option thérapeutique pour les patients immunodéprimés.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Asseseurs : Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Madame le Docteur Eve DESMEDT

Monsieur le Docteur Philippe JAMME

Directrice de thèse : Madame le Professeur Eve MAUBEC