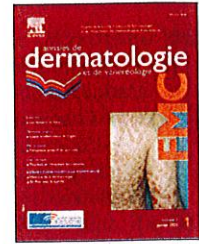




Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Algorithmes de prise en charge thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané invasif. Recommandations de prise en charge du Groupe de Cancérologie Cutanée de la Société Française de Dermatologie



Algorithms for the therapeutic management of invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Management recommendations of the Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology

C. Gaudy-Marqueste^{a,*}, S. Dalac^b,
E. Funck-Brentano^c, T. Jouary^d, C. Lebbé^e,
M.-T. Leccia^f, H. Montaudie^g, G. Quereux^h,
M. Samimiⁱ, L. Mortier^j, E. Maubec^{k,1}, au nom du
Groupe de Cancérologie Cutanée de la Société
Française de Dermatologie

^a Service de dermatologie et de cancérologie cutanée, CHU Timone, AP-HM, centre de recherche en cancérologie de Marseille, Aix-Marseille université, Marseille, France

^b Service de dermatologie, CHU de Dijon-Bourgogne, 14, rue Paul-Gaffarel, 21000 Dijon, France

^c Service de dermatologie générale et oncologique, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, EA4340-BECCOH, université Paris-Saclay, UVSQ, 92104 Boulogne-Billancourt, France

^d Service de dermatologie, centre hospitalier de Pau, 64046 Pau, France

^e Université Paris Cité, AP-HP, Dermato-oncology and CIC, Cancer institute AHP. Nord Paris cité, INSERM U1342 - Equipe 1 - CNRS EMR8000, Saint Louis Hospital, Paris, France

* Auteur correspondant. Service de dermatologie et de cancérologie cutanée, hôpital Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France.

Adresse e-mail : caroline.gaudy@ap-hm.fr (C. Gaudy-Marqueste).

¹ Contribution identique.

^f Service de dermatologie, allergologie et photobiologie, CHU Grenoble-Alpes, Inserm U1209, CNRS 5309, IAB, université Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France

^g Service de cancérologie cutanée, CHU de Nice, Inserm U1065, équipe 12, centre méditerranéen de médecine moléculaire, université Côte d'Azur, Nice, France

^h Service de dermatologie, centre hospitalier universitaire de Nantes, CIC 1413, Inserm, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302, université de Nantes, 44000 Nantes, France

ⁱ Service de dermatologie, CHU de Tours, Tours, France

^j Inserm U1189, service de dermatologie, CHU de Lille, université de Lille, Caraderm, Lille, France

^k Inserm UMR-1124, Université Paris Cité, 93000 Paris, France

MOTS CLÉS

Carcinome épidermoïde cutané ;
Algorithme ;
Société Française de Dermatologie

KEYWORDS

Cutaneous squamous cell carcinoma;
Algorithm;
French Society of Dermatology

Méthodes

CG et EM ont préparé ces algorithmes en s'appuyant sur les recommandations les plus récentes européennes ou américaines [1–6]. La bibliographie de ces recommandations a été mise à jour. Les algorithmes ont été discutés au sein du bureau du Groupe de Cancérologie Cutanée (GCC) (9 experts) et au sein du groupe de cancérologie cutanée. Le texte d'accompagnement a été discuté par échanges de mails après diffusion aux co-auteurs. Cette fiche thématique a pour objectif de donner les grandes lignes de la prise en charge thérapeutique des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) sous forme d'algorithmes (Annexe 1, Matériel supplémentaire). Les traitements systémiques des carcinomes épidermoïdes muqueux ne sont pas abordés.

Carcinomes épidermoïdes in situ

Plusieurs approches sont possibles en fonction de la taille et de la topographie de la lésion et du terrain.

Pour les lésions de petite taille

- Exérèse chirurgicale de la lésion. L'objectif est d'obtenir une exérèse en limites saines. Des marges additionnelles ne sont pas nécessaires.
- Cryothérapie appuyée, seulement si une biopsie a été réalisée en amont et si une chirurgie ne paraît pas être la meilleure option.

En cas de lésions multiples ou étendues

Possibilité d'utiliser des traitements destructeurs locaux physiques ou chimiques après biopsie permettant de confirmer le diagnostic : photothérapie dynamique (PTD) ou Day light PTD, 5-FU topique ou imiquimod topique (hors AMM), cryochirurgie si une chirurgie ne paraît pas envisageable.

Lorsque des traitements destructeurs sont utilisés en alternative à la chirurgie, un suivi clinique est nécessaire.

Tous les patients présentant une lésion cliniquement suspecte de CEC doivent bénéficier d'un examen clinique complet et d'une palpation des aires ganglionnaires régionales.

CEC invasifs

L'exérèse chirurgicale est le traitement de choix des CEC lorsque cela est possible, en privilégiant une exérèse ne modifiant pas les repères anatomiques (exérèse suture simple, greffe ou cicatrisation dirigée) dans l'attente du résultat anatomo-pathologique définitif. La première étape de la démarche thérapeutique consistera à évaluer la faisabilité de la chirurgie.

Les CEC à haut risque de récurrence, localement avancés ou métastatiques doivent faire l'objet d'une discussion en RCP. Là encore il faut apprécier la faisabilité de la chirurgie qui reste la clef de voûte de la prise en charge pour les maladies opérables. La chirurgie peut être précédée d'un traitement néoadjuvant par immunothérapie bien qu'il n'y ait pas d'autorisation en France aujourd'hui et sera ou non suivie d'une radiothérapie adjuvante dont l'indication est discutée au cas par cas pour les formes « agressives » (cf. infra).

Les tumeurs inopérables relèvent d'un traitement systémique.

Il est essentiel d'évaluer la fragilité des patients dans cette population souvent âgée à l'aide des scores oncogériatriques, afin de mieux adapter le traitement et de proposer une prise en charge gériatrique aux patients les plus fragiles.

Les anti-PD1 constituent le traitement systémique de première ligne pour la majorité des patients y compris les transplantés rénaux après une discussion du rapport bénéfice/risque et accord du transplantateur et en utilisant des protocoles spécifiques visant à limiter le rejet (cf. infra).

AJCC 8^{ème} édition (CE de la tête et du cou)

Tx	CE primitif non évaluable
T0	Pas de CE primitif
Tis	Carcinome in situ
T1	CE de diamètre ≤ 2 cm
T2	CE de diamètre > 2 cm mais ≤ 4 cm
T3	CE de diamètre > 4 cm, ou envahissement osseux mineur, ou envahissement périnerveux [#] ou envahissement profond*
T4	CE avec envahissement osseux cortical ou médullaire, ou envahissement de la base du crâne et/ou de son foramen

[#] défini comme des cellules tumorales dans la gaine d'un nerf localisé en dessous du derme ou de diamètre ≥ 0,1 mm ou avec traduction clinique ou radiologique sans envahissement de la base du crâne
* Envahissement tumoral au delà de la graisse ou > 6 mm

Staging du Brigham & Women Hospital

T1	0 facteur de risque
T2a	1 facteur de risque
T2b	2-3 facteurs de risque
T3	≥ 4 facteurs de risque

Facteurs de risques :
Diamètre CE ≥ 2 cm
Envahissement tumoral au delà de la graisse (en excluant l'envahissement osseux qui classe le CE en T3)
Envahissement périneural ≥ 0,1 mm
CE pauvrement différencié

Risque
élevé

Figure 1. Classification T AJCC8 et BWH pour la stadification des tumeurs primitives.

Une chimiothérapie première pourra se discuter en cas de contre-indication à l'immunothérapie du fait de l'état général ou des antécédents, en particulier chez les transplantés cardiaques ou hépatiques.

Les traitements de deuxième ligne comprennent : anti-EGFR seul ou en association à une chimio-radiothérapie, mono ou poly-chimiothérapie (sels de platine, taxanes, 5-FU...), ou association anti-EGFR + anti-PD1, ou soins palliatifs.

Des traitements destructeurs focaux (chirurgie, radiothérapie, radiologie interventionnelle, de type radiofréquence ou cryoablation) pourront être associés aux traitements systémiques.

Une radiothérapie ou des soins palliatifs exclusifs peuvent être discutés en alternative selon le terrain et l'état général du patient.

Il est important de noter que pour chaque décision thérapeutique, il est indispensable de privilégier l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques. Une certaine liberté de prescription a été laissée volontairement en précisant que certains bilans d'imagerie ou choix de traitement sont en option, notamment lorsque les données de la littérature ne permettent pas de formuler une recommandation d'un niveau de preuve suffisant.

Les patients sous traitement inducteur de CEC [7] ainsi que les patients immunodéprimés (transplantés, patients souffrant d'hémopathies, patients séropositifs pour le VIH, ou traités par des molécules fortement pourvoyeuses de CEC telles que l'azathioprine, la ciclosporine, l'hydroxycarbamide, le natalizumab) doivent faire l'objet d'une vigilance particulière.

Chez les transplantés, la discussion d'une diminution de l'immunosuppression dont la conversion des anti-calciéurines vers un inhibiteur de mTOR est recommandée dès le premier CEC [8].

Algorithmes de prise en charge du carcinome épidermoïde cutané primitif résécable

Tous les patients présentant une lésion cliniquement suspecte de CEC doivent bénéficier d'un examen clinique

complet et d'une palpation des aires ganglionnaires régionales. La chirurgie est la pierre angulaire de la prise en charge et permet d'assurer un traitement curatif chez la majorité des patients. La réalisation d'un prélèvement de ganglion sentinelle ne doit pas être systématique car ni son intérêt thérapeutique ni son intérêt pronostic ne sont démontrés. La prise en charge sera adaptée au risque de récurrence en distinguant les lésions de bas et haut risque.

Stadification

Plusieurs systèmes de stadification, dérivés pour certains des classifications des tumeurs de la tête et du cou, sont disponibles. Ils sont peu utilisés en pratique car complexes et peu intuitifs. Les deux principales classifications sont l'AJCC8 [9], qui s'applique uniquement aux CEC de la tête et du cou et la classification du Brigham & Women Hospital (BWH) [10] (Fig. 1).

Les classifications AJCC8 et BWH apparaissent équivalentes (la BWH ayant l'avantage de ne pas se limiter aux tumeurs tête et cou), les tumeurs de mauvais pronostic correspondant majoritairement aux stades T2 et plus de la classification AJCC8 et aux stades T2b/T3 de la BWH [11]. Les patients qui ont des métastases en transit ont un pronostic proche de celui des patients ayant une atteinte ganglionnaire [12].

Une classification opérationnelle basée sur l'analyse de cas par des experts vient d'être proposée par l'EADO [13].

Définition des CEC à haut risque

L'identification des tumeurs à haut risque est un élément clef qui conditionne la prise en charge thérapeutique ainsi que les modalités de surveillance et peut amener à discuter une reprise chirurgicale et/ou une radiothérapie adjuvante. Il n'existe pas de définition uniciste des CEC à haut risque et les critères pris en compte varient selon les *guidelines* [11]. Certains facteurs sont toutefois unanimement reconnus (Fig. 2).

Les recommandations EADO mises à jour en 2023 [1] définissent comme à haut risque les CEC répondant

Recommandations Européennes 2023	NCCN 2023	BAD 2020
Diamètre > 20 mm	Diamètre > 40 mm	Diamètre > 40 mm
Localisation lèvre/oreille/tempe		
Épaisseur > 6 mm	Épaisseur > 6 mm	Épaisseur > 6 mm
Envahissement au delà de la graisse	Envahissement au delà de la graisse	Envahissement au delà de la graisse
Erosion osseuse		Erosion osseuse
Histologie: desmoplastique	Histologie: desmoplastique	Histologie: desmoplastique
Pauvre différenciation	Pauvre différenciation	Métastase en transit
Immunosuppression		Immunosuppression
Envahissement périnerveux	Envahissement périnerveux d'un nerf plus profond que le derme ou de ≥ 0.1 mm	Envahissement périnerveux d'un nerf plus profond que le derme ou de ≥ 0.1 mm
Marges histologiques positives		Marges histologiques positives ou proches (< 1 mm)

NCCN: national comprehensive cancer network, BAD: British association of dermatologists

Les critères communs aux 3 recommandations figurent en vert

Selon AJ Stratigos et al, Eur J Cancer. 2023 Nov;193:113251

Figure 2. CEC primitif : facteurs de risque de récurrence : recommandations européennes et américaines.

aux caractéristiques suivantes : taille > 2 cm, topographies lèvre/oreille/tempe, épaisseur > 6 mm ou invasion au-delà de la graisse sous-cutanée, érosion osseuse, type histologique desmoplastique, faible différenciation, immunosuppression (transplantation d'organe, LLC ou autres hémopathies, séropositivité pour le VIH, traitement immunosuppresseur), présence d'une invasion péri-neurale (de diamètre > 0,1 mm pour certains), lésion R1 avec marges histologiques positives.

Nous considérons comme des CEC à haut risque les tumeurs répondant à au moins une des caractéristiques suivantes : localisation péri-orificielle de la face, diamètre > 2 cm, épaisseur > 6 mm ou invasion au-delà du tissu graisseux sous-cutané dont l'invasion osseuse, tumeur peu ou pas différenciée, neurotropisme, tumeur à croissance rapide, tumeur récidivante, CEC survenant dans un contexte d'immunosuppression. La présence de plusieurs critères augmente le risque comme l'illustre la classification BWH [10].

Prise en charge des CEC primitifs résécables de bas risque

Une exérèse chirurgicale avec des marges cliniques de 5 mm est recommandée.

Aucun bilan imagerie n'est recommandé.

La présentation du dossier en RCP n'est pas obligatoire.

En cas de marges positives ou infra-millimétriques il faut réaliser une reprise chirurgicale lorsque cela est possible.

La surveillance est purement clinique (examen de l'ensemble du tégument avec palpation des aires ganglionnaires qui peut être réalisé par le médecin généraliste et éducation à l'autodépistage). Cette surveillance sera annuelle les trois premières années puis le rythme est adapté au terrain. En effet les récurrences ou décès surviennent dans 85 % des cas au cours des 2 premières années de suivi et dans 95 % des cas au cours des 3 premières années de suivi avec une médiane de récurrence à 1 an [14].

Prise en charge des CEC primitifs résécables à haut risque

Une discussion en RCP est recommandée afin de discuter au cas par cas l'indication à une reprise chirurgicale ou à une radiothérapie adjuvante ainsi que la possibilité d'une inclusion dans un essai thérapeutique.

Une exérèse chirurgicale avec des marges de 6 à 10 mm est recommandée. Selon la topographie, des marges réduites pourront être acceptables si une chirurgie micrographique (Mohs ou variantes) est réalisée. Une étude rétrospective récente avec comparaison à des cohortes historiques montre un taux de récurrence locale, régional et de décès spécifique faible en cas de chirurgie de Mohs [15].

En cas de marges positives ou infra-millimétriques il faut réaliser une reprise chirurgicale lorsque cela est possible.

Une imagerie pré-opératoire est conseillée dans les deux cas suivants :

- tumeurs de topographie tête et cou : au choix échographie ganglionnaire cervicale-parotidienne ou IRM parotidienne en raison du caractère lymphophile de ces CEC ou scanner cervico-thoracique pour le bilan régional ; de plus envisager une imagerie locale par scanner ou IRM pour apprécier l'extension locale en cas de tumeur de grande taille ou infiltrée ;
- CEC des extrémités et des organes génitaux externes : bilan loco-régional adapté à la localisation (au choix échographie ganglionnaire, IRM, TDM ou TEP).

En cas de comorbidités contre-indiquant la chirurgie ou de refus de la chirurgie, pour des CEC résécables, une radiothérapie première curative constitue une alternative de choix à la chirurgie. Le taux de récurrence après radiothérapie est évalué à 6 % d'après une méta-analyse [16].

Les données de la littérature ne permettent pas d'identifier de manière formelle une sous-population de patients tirant bénéfice d'une radiothérapie post-opératoire adjuvante. Celle-ci doit être envisagée en particulier pour les tumeurs d'exérèse incomplète microscopique (R1) ou macroscopique (R2) sans reprise possible (dans ce cas une dose de 60 Gy en 30 fractions est habituellement recommandée), et doit être discutée au cas par cas en RCP pour les

tumeurs R0 présentant des critères de gravité en particulier : neurotropisme, tumeur récidivante, invasion osseuse, tumeur peu ou pas différenciée, présence d'embolies vasculaires, contexte d'immunosuppression.

Il n'y a pas à ce jour de données dans la littérature permettant de démontrer formellement l'intérêt d'un traitement systémique adjuvant. Plusieurs stratégies ont en effet été évaluées (chimio-radiothérapie [17], radiothérapie + anti-EGFR [18], acide 13-cis-rétinoïque et interféron alfa) [19] sans qu'aucune ne parvienne à démontrer un bénéfice dans des études prospectives. L'essai de phase 3 Keynote-630 (NCT03833167) qui évaluait l'intérêt d'un traitement adjuvant par pembrolizumab versus placebo pour des CEC à haut risque de récurrence, après réalisation d'une radiothérapie adjuvante a été interrompu prématurément après qu'une analyse intermédiaire a montré une absence de supériorité pour la survie sans récurrence qui était l'objectif primaire.

D'autres essais sont en cours, avec les anti-PD1 seuls (cemiplimab NCT03969004, NCT04632433). Ces essais utilisent désormais pour la plupart des schémas thérapeutiques péri-opératoires associant un traitement néoadjuvant pré-chirurgical (cf. infra) à un traitement adjuvant post-chirurgical.

En effet des données récentes suggèrent l'intérêt d'une immunothérapie néoadjuvante pour les CEC opérables à risque élevé de récurrence (de stade II ou plus selon AJCC) mais aucune autorisation n'est disponible aujourd'hui.

Pour le suivi des CEC à haut risque nous recommandons une surveillance clinique (examen de l'ensemble du tégument avec palpation des aires ganglionnaires et éducation à l'autodépistage) tous les 3 à 6 mois les trois premières années puis annuelle avec une fréquence adaptée au terrain. Un suivi radiologique échographique ou scanographique doit être discuté au cas par cas selon le terrain pendant au moins 3 ans. En effet, la majorité des rechutes surviennent pendant les 3 premières années de suivi [14].

Les patients immunodéprimés, en particulier les transplantés, les patients atteints d'hémopathies chroniques ou les patients exposés à des traitements pourvoyeur de CEC comme l'azathioprine ou l'hydroxycarbamide, doivent faire l'objet d'une surveillance (clinique et radiologique en fonction des caractéristiques du CEC) rapprochée prolongée dont la fréquence sera adaptée à la cinétique d'apparition des lésions [1].

Algorithmes de prise en charge du carcinome épidermoïde cutané localement avancé ou métastatique

Nous regroupons sous ce chapitre les tumeurs localement avancées, métastatiques régionales (métastases ganglionnaires ou métastases en transit), ou métastatiques à distance (plus rares).

Toutes ces situations doivent impérativement être discutées en RCP.

Pour les situations de tumeurs avancées opérables

Une exérèse chirurgicale avec des marges de 6 à 10 mm est recommandée. Selon la topographie, des marges réduites

sont acceptables si une chirurgie micrographique (Mohs ou variantes) est réalisée.

Un curage ganglionnaire est réalisé en cas de maladie ganglionnaire.

Ce traitement chirurgical peut être précédé de l'administration d'un traitement néoadjuvant préalable par immunothérapie visant à obtenir une réduction tumorale et à améliorer la réponse immunitaire anti-tumorale.

Bien que cette stratégie ne soit pas encore approuvée, deux essais ouverts de phase 2 ont en effet permis de montrer l'intérêt d'un traitement pré-opératoire néoadjuvant par anti-PD1. Cette option doit ainsi être discutée en RCP.

Dans le premier [20], 20 patients atteints de CEC de stade III ou IV dont le primitif était localisé à l'extrémité céphalique (sans atteinte métastatique à distance) ont reçu 2 injections de cemiplimab avant la réalisation de la chirurgie. Le taux de réponse pathologique majeure ($\leq 10\%$ de cellules tumorales viables) était de 70 % et le profil de tolérance acceptable (35 % d'effets indésirables (EI) liés au traitement tous grades confondus et 1 seul EI de grade 3).

Dans le deuxième essai [21], 79 patients atteints d'un CEC de stade II dont le primitif était localisé à l'extrémité céphalique dans 91 % des cas (de diamètre > 3 cm) à IV (toujours sans atteinte métastatique à distance) ont reçu un maximum de 4 cures de cemiplimab avant chirurgie avec un traitement post chirurgical par radiothérapie, cemiplimab ou observation. Le taux de réponse pathologique majeure était de 64 % avec 51 % de réponse pathologique complète. Le profil de tolérance était là encore acceptable avec 87 % d'EI (rattachés ou pas au traitement par les investigateurs) dont 18 % d'EI de grade ≥ 3 et 4 décès dont 3 rattachés au traitement par les investigateurs. Après un suivi médian de 18,7 mois, le taux de survie sans événement à 1 an était de 89 % et aucun des patients ayant obtenu une réponse pathologique complète n'avait récidivé [22].

Bien que ces études soient en faveur d'une stratégie d'immunothérapie néoadjuvante, le suivi reste limité et le schéma thérapeutique optimal (nombre de cures à administrer, intérêt du traitement adjuvant) reste à déterminer.

Plusieurs essais sont en cours afin d'évaluer l'intérêt de schémas thérapeutiques reposant sur l'administration d'anti-PD1 (NCT04315701, NCT04632433, NCT04428671, NCT04154943, NCT04808999, NCT05025813)/PDL1 seuls (NCT04710498) ou en association à d'autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaires comme les anti-LAG3 (NCT06288191), les anti-CTLA4 (NCT04620200), ou comme les anti-LAG3 (xxx) ou les anti-CTLA4.

Une radiothérapie adjuvante du site tumoral ± des aires ganglionnaires si elles sont atteintes pourra être discutée après la chirurgie en cas de critères de gravité, en particulier : immunosuppression/plusieurs ganglions envahis/rupture capsulaire/mauvaise différenciation/envahissement osseux.

Pour les situations de tumeurs inopérables

Un traitement systémique est habituellement proposé avec comme alternative, selon le terrain et l'état général du patient, une radiothérapie, ou des soins palliatifs.

Traitements systémiques

Le traitement de première intention repose sur l'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire qui seront utilisés en monothérapie (anti-PD-1 seul).

Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association aux traitements systémiques, en particulier la chirurgie d'excision de métastases, la radiothérapie conformationnelle ou stéréotaxique ou les approches de radiologie interventionnelle (thermodestruction, radiofréquence...).

Deux prérequis sont indispensables avant de décider du traitement systémique à instaurer :

- La stadification la plus exhaustive du CEC avancé par imagerie corps entier :
 - scanner cervico-thoraco-abdominopelvien ;
 - ou PET-scan,
 - pour les tumeurs localement avancées en région tête et cou, une IRM/TDM du massif facial et des aires ganglionnaires cervicales avec des coupes parotidiennes peut apporter des informations complémentaires.
- la prise en compte du contexte clinique :
 - l'âge du patient, ses comorbidités, ses antécédents, sa fragilité oncogériatrique, ses traitements au long cours doivent être recueillis afin d'écarter tout contexte qui pourrait représenter une contre-indication aux ICI,
 - l'état général (*Performance Status*),
 - le caractère symptomatique ou non des localisations secondaires en particulier le caractère menaçant à court terme le pronostic vital.

Traitement de première ligne

Le traitement de première ligne repose sur l'immunothérapie par anti-PD-1 seul (cémipimab ou pembrolizumab).

Le rationnel biologique en faveur de l'utilisation de l'immunothérapie est fort en raison de la forte charge mutationnelle des CEC [23], d'une expression forte du PDL1 par les CEC à haut risque [24] et de la survenue fréquente de ces tumeurs chez les immunodéprimés.

Deux anti-PD1, le cémipimab et le pembrolizumab ont démontré leur efficacité au cours d'essais de phase 2. Seul l'un d'entre eux, le cémipimab est approuvé en Europe avec des difficultés rencontrées en France pour l'obtention du remboursement, réservé aux patients en échec ou en contre-indication de chimiothérapie.

Pour le cémipimab, les derniers résultats de l'étude EMPOWER-CSCC évaluant l'efficacité d'une dose de 350mg/3 semaines chez 167 patients atteints de CEC localement avancés ou métastatiques en majorité naïfs de traitement systémique ont rapporté un ORR de 45 % incluant 40 % de réponses partielles et 5,5 % de réponses complètes. La médiane de PFS était de 14,7 mois avec un suivi relativement court d'environ 9 mois [25,26].

Pour le pembrolizumab, l'essai de phase 2 KEYNOTE-629 [27] a enrôlé deux cohortes de patients : localement avancés (LA) et récidivants/métastatiques (R/M). Dans la cohorte LA ($n=54$ tous naïfs de traitement systémique), le taux de réponse objective (ORR) était de 50 % avec 33 % de réponses partielles et 17 % de réponses complètes : la médiane de survie sans récurrence était non atteinte, le taux de survie sans progression à 1 an de 54,4 % et le taux de survie globale

de 73,6 %. Dans la cohorte R/M ($n=105$ patients dont 87 % avaient déjà reçu au moins 1 traitement systémique), l'ORR était de 35 % avec 25 % de réponses partielles et 10 % de réponses complètes avec une médiane de survie sans progression de 5,7 mois, un taux de survie globale à 1 an de 61 % [28]. Les patients qui recevaient le pembrolizumab en 1^{re} ligne avaient un ORR supérieur estimé à 50 %. Les réponses étaient rapides et durables. Un autre essai français évaluant l'efficacité du pembrolizumab en première ligne a trouvé des chiffres voisins avec un ORR de 41 %, augmenté à 55 % pour les patients dont la tumeur était PDL1+ [29]. Une méta-analyse des différents essais montre un taux de réponse objective de 50 % [30].

La durabilité de la réponse est corrélée à son intensité. La durée optimale de traitement reste à définir en particulier en cas de réponse partielle car des données françaises en vie réelle extraites de la base CAREPI ont rapporté un taux de récurrence de 30 à 50 % pour cette population [31]. Le PET-scan peut s'avérer particulièrement utile car l'évaluation de la réponse radiologique peut être difficile. Il est également recommandé de faire un PET-scan avant l'arrêt du traitement pour objectiver une réponse métabolique complète. Bien entendu cette stratégie doit être adaptée à chaque situation et faire l'objet d'une discussion entre le médecin et le patient qui prend en compte : masse tumorale initiale, délai pour l'obtention de la réponse, tolérance de l'immunothérapie, souhaits du patient...

Pour les transplantés d'organe, les données sont encore limitées et les recommandations principalement dérivées de celles établies pour les patients atteints de mélanome. Nous recommandons que ces patients soient traités dans des centres experts en collaboration avec les équipes de transplantateurs. Le type d'organe greffé (compte tenu du risque de rejet avec les anti-PD1 estimé aux environs de 40 %), les traitements immunosuppresseurs associés (qui peuvent avoir un impact négatif sur l'efficacité de l'immunothérapie) et les comorbidités sont des paramètres clefs pour la décision thérapeutique. Pour la plupart des équipes, les anti-PD1 sont à proposer en première ligne [32] chez les transplantés rénaux, en adoptant des schémas visant à limiter le rejet (pulse de corticoïdes et switch vers des inhibiteurs de mTOR [33]). Une chimiothérapie première peut être discutée en alternative.

La stratégie de seconde ligne et des lignes ultérieures

Elle est bien entendu conditionnée par la 1^{re} ligne. Des soins de supports oncologiques (notamment en cas de maladie initialement très agressive) peuvent se discuter dès la seconde ligne. En cas de résistance primaire/secondaire, ou de toxicité jugée inacceptable à une 1^{re} ligne d'immunothérapie, les stratégies de seconde ligne à envisager sont les suivantes :

- essayer de toujours privilégier l'inclusion dans un essai clinique ;
- en cas de réponse dissociée, de progression mono-oligométastatique discuter la poursuite de l'immunothérapie (s'il y a par ailleurs un bénéfice clinique) et l'ajout d'un traitement local (chirurgie, radiothérapie, radiologie interventionnelle) ;

- une chimiothérapie avec selon l'état général du patient et ses comorbidités utilisation de mono ou poly-chimiothérapie utilisant des sels de platine ou des taxanes et/ou 5 FU ;
- un anti-EGFR (cétuximab) seul ou en association à une radiothérapie ou une chimiothérapie. Cette molécule utilisée ici hors AMM [34] permet d'obtenir une réponse chez 28 % des patients mais la durée de réponse est limitée dans le temps ;
- une association anti-PD(L)1 + anti-EGFR : les données d'un essai de phase 2 mené sur une population de 54 patients (incluant 20 % de CEC de topographie ano-génitale) en progression sous chimiothérapie ou anti-PD1 traités par une association d'avélumab et de kétuximab ont été présentés à l'ESMO en 2023. Le taux de réponse était de 45 % avec une médiane de survie sans progression de 8 mois et un profil de toxicité acceptable comprenant environ 20 % d'effets indésirables sévères liés au traitement [35]. Une autre étude de phase 2 au cours de laquelle 23 patients présentant une maladie stable ou une progression sous pembrolizumab recevaient du kétuximab parallèlement à la poursuite du pembrolizumab vient d'être publiée [36]. Le taux de réponse objective était de 38 % et le taux de survie sans récurrence à 1 an de 42 % avec 35 % d'effets indésirables sévères liés au traitement. Cette stratégie non approuvée peut être discutée dès la 2nde ligne dans les centres experts auxquels les patients doivent être adressés. Sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir ;
- les soins oncologiques de support doivent être considérés à chaque étape en prenant en considération le terrain/comorbidités, et les caractéristiques de la maladie (cinétique, masse tumorale...).

Annexe 1. Algorithmes de prise en charge

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.science-direct.com> et <https://doi.org/10.1016/j.fander.2025.06.006>.

Déclaration de liens d'intérêt

Le Pr Caroline Gaudy-Marqueste déclare des honoraires de BMS, MSD, Pierre-Fabre, Sun Pharma, Regeneron et Iovance.

Le Dr Sophie Dalac déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le Pr Elisa Funck-Brentano déclare des honoraires de Bristol-Myers Squibb, MSD, Novartis, Pierre-Fabre, Sun Pharma et Regeneron.

Le Dr Thomas Jouary déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le Pr Céleste Lebbé déclare des honoraires de BMS, Merck Sharpe, Pierre-Fabre, Erasca, Immunocore et un soutien pour des déplacements de BMS, Merck Sharpe, Pierre-Fabre.

Le Pr Marie-Thérèse Leccia déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le Pr Henri Montaudie déclare des honoraires de BMS, MSD, Pierre-Fabre, Sun Pharma et Regeneron.

Le Pr Gaëlle Quereux déclare une activité de conseil pour laboratoires Sanofi et Regeneron et une participation à des essais cliniques, en qualité d'investigateur (MSD, incyte, Checkpoint therapeutics, Regeneron).

Le Pr Mahtab Samimi déclare des honoraires de Merck, Novartis, Amgen, Sanofi ; boards scientifiques : Merck, Sanofi Aventis. Une prise en charge de frais de congrès de Abbvie, Amgen, Bioderma/Naos, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Galderma International, Janssen Cilag, Lilly France, MSD France, Pierre-Fabre Médicaments France, Sanofi Aventis.

Le Pr Laurent Mortier déclare des honoraires de BMS, MSD, Pierre-Fabre, Merck et Sun Pharma.

Le Pr Eve Maubec déclare des honoraires de Sanofi pour un advisory board en 2022.

Références

- [1] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-update 2023. *Eur J Cancer* 2023;193:113252.
- [2] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: diagnostics and prevention - update 2023. *Eur J Cancer* 2023;193:113251.
- [3] Schmuls CD, Blitzblau R, Aasi SZ, et al. NCCN Guidelines® Insights: squamous cell skin cancer. Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:1382–94.
- [4] Work Group, Invited Reviewers, Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:560–78.
- [5] Que SKT, Zwald FO, Schmuls CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:249–61.
- [6] Keohane SG, Botting J, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol* 2021;184:401–14.
- [7] Jean-Pierre P, Nouri K. A retrospective analysis of drugs associated with the development of cutaneous squamous cell carcinoma reported by patients on the FDA's adverse events reporting system. *Arch Dermatol Res* 2024;316:250.
- [8] Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329–39.
- [9] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93–9.
- [10] Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol* 2013;149:402–10.
- [11] Cañueto J, Burguillo J, Moyano-Bueno D, 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;80:106–13.e2.
- [12] Smile TD, Ruiz ES, Kus KJB, et al. Implications of satellitosis or in-transit metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: a prognostic omission in cancer staging systems. *JAMA Dermatol* 2022;158:390–4.
- [13] Gaudy-Marqueste C, Grob JJ, Garbe C, et al. Operational classification of cutaneous squamous cell carcinomas based on

- unsupervised clustering of real cases by experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2025;39:612–21.
- [14] Win TS, Murad F, Vidimos AT, et al. Majority of cutaneous squamous cell carcinoma recurrences occur within 3 years after diagnosis: A dual-center retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2023;88:1145–8.
- [15] Soleymani T, Brodland DG, Arzeno J, et al. Clinical outcomes of high-risk cutaneous squamous cell carcinomas treated with Mohs surgery alone: an analysis of local recurrence, regional nodal metastases, progression-free survival, and disease-specific death. *J Am Acad Dermatol* 2023;88:109–17.
- [16] Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013;347:f6153.
- [17] Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1275–83.
- [18] Palmer JD, Schneider CJ, Hockstein N, et al. Combination of post-operative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: a propensity score analysis. *Oral Oncol* 2018;78:102–7.
- [19] Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1974–8.
- [20] Ferrarotto R, Amit M, Nagarajan P, 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;27:4557–65.
- [21] Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, et al. Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2022;387:1557–68.
- [22] Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, et al. Neoadjuvant cemiplimab and surgery for stage II-IV cutaneous squamous-cell carcinoma: follow-up and survival outcomes of a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24:1196–205.
- [23] Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:6582–92.
- [24] Slater NA, Googe PB. PD-L1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma correlates with risk of metastasis. *J Cutan Pathol* 2016;43:663–70.
- [25] Hughes BGM, Grob JJ, Bowyer SE, et al. 818P Phase II confirmatory study of cemiplimab (350 mg IV Q3W) in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): study 1540 Group 6. *Ann Oncol* 2022;33:S921, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.943>.
- [26] Hughes BGM, Guminski A, Bowyer S, et al. A phase 2 open-label study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (EMPOWER-CSCC-1): final long-term analysis of groups 1, 2, and 3, and primary analysis of fixed-dose treatment group 6. *J Am Acad Dermatol* 2025;92:68–77.
- [27] Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol* 2020;38:2916–25.
- [28] Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, 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;32:1276–85.
- [29] Maubec E, Boubaya M, Petrow P, 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;38:3051–61.
- [30] Aboul-Fettouh N, Chen L, Ma J, et al. PD-1 inhibitors for cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Australas J Dermatol* 2022;63:36–42.
- [31] Hober C, Fredeau L, Pham-Ledard 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.
- [32] Ferrándiz-Pulido C, Leiter U, Harwood C, et al. Immune checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients with advanced skin cancers-emerging strategies for clinical management. *Transplantation* 2023;107:1452–62.
- [33] Hanna GJ, Dharanesswaran H, Giobbie-Hurder A, et al. Cemiplimab for kidney transplant recipients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2024;42:1021–30.
- [34] Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyearich I, 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;29:3419–26.
- [35] Becker JC, et al. 1087MO A single arm phase II, multicenter trial to evaluate the clinical activity and safety of avelumab plus cetuximab in unresectable stage III or IV cutaneous squamous cell carcinoma: first results from the ALiCe study. *Ann Oncol* 2023;34:S654–5.
- [36] Bossi P, Alberti A, Bergamini C, et al. Immunotherapy followed by cetuximab in locally advanced/metastatic cutaneous squamous cell carcinomas: the I-TACKLE trial. *Eur J Cancer* 2025;220:115379.