

■ Revues générales

Réflexion sur la prise en charge systémique des carcinomes épidermoïdes cutanés avancés

RÉSUMÉ : Alors que le pronostic des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) aux stades localisés est le plus souvent excellent, la prise en charge des CEC avancés et métastatiques demeurait jusqu'à récemment problématique, avec des traitements systémiques peu efficaces et mal tolérés par ces populations âgées.

L'avènement des anti-PD1 dans cette indication a constitué un véritable bouleversement et ces dernières années ont été marquées par les résultats très prometteurs de ces immunothérapies avec des taux de réponse allant jusqu'à près de 46 %, des réponses durables et une survie qui s'allonge.

Les recommandations européennes confirment la place de premier plan de ces immunothérapies dans le traitement des CEC avancés (CECa).

La bonne tolérance de ces molécules, associée à une efficacité notable, permet de proposer un traitement efficace et peu toxique à ces populations souvent âgées. Cependant, à l'heure actuelle en France, les anti-PD1 ne sont pas approuvés (pembrolizumab, nivolumab) ou ne sont pas accessibles au remboursement (cemiplimab) dans cette indication.



E. ARCHIER
Hôpital Saint-Joseph, MARSEILLE.

■ Épidémiologie

Le carcinome épidermoïde cutané (CEC) est un cancer fréquent dont l'incidence va probablement augmenter compte tenu de l'accroissement de l'espérance de vie. Le CEC représente environ 20 % de tous les cancers cutanés, avec une incidence annuelle de 30/100 000 habitants en France. Il s'agit d'un cancer du sujet âgé (âge moyen de découverte : 75 ans).

Les CEC sont généralement des tumeurs indolentes, et la plupart ont un bon pronostic avec des taux de guérison à 5 ans > 90 % ainsi qu'un faible taux de métastases (< 4 %). Cependant, ils peuvent entraîner une morbidité non négligeable du fait de leur localisation préférentielle sur les zones photo-exposées et de leur potentiel métastatique.

Les CEC avancés (CECa) représentent entre 2 et 5 % des CEC, soit environ

1 000 patients par an. Ces formes avancées sont :

- les CEC localement avancés (CEC_{la}) : non éligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie du fait d'un envahissement cutané ou des structures environnantes (60 % des cas) ;
- les CEC métastatiques (CEC_m) avec des atteintes ganglionnaires ou à distance (40 % des cas).

Le taux de mortalité chez les patients atteints de CEC métastatique est estimé à plus de 70 % [1].

■ Thérapies systémiques dans la prise en charge des CECa

1. Chimiothérapies conventionnelles et inhibiteurs de l'EGFR

Le traitement des CEC_{la}, non éligibles à la chirurgie en première intention ou

Revue générale

à la radiothérapie, et des CECm a long-temps reposé sur la chimiothérapie, notamment les sels de platine, selon des protocoles basés sur l'expérience des médecins ORL [2].

● Sels de platine

Une étude de 2002 fait état d'un taux de réponse complète de 34 % et d'une médiane de survie de 14,6 mois avec la combinaison cisplatine-interféron-acide rétinoïque [3]. La toxicité de ces chimiothérapies cytotoxiques, avec en particulier un risque de sepsis, pose problème chez les patients qui sont souvent âgés et fragiles.

● Anti-EGFR

Le cétuximab et le panitumumab permettent d'obtenir respectivement [4, 5] :
– des taux de réponse globale de 28 % et 31 % ;
– une médiane de survie de 4,1 et 8 mois ;
– une survie globale moyenne < 12 mois.

La tolérance des anti-EGFR est généralement correcte en dehors d'effets secondaires cutanés connus (pseudo-acné...).

D'après les données historiques, la médiane de survie des CECla ou CECm traités par sels de platine et/ou anti-EGFR se situe aux alentours de 11 mois [2].

2. Immunothérapie anti-PD1 dans le CEC

>>> Rationnel d'utilisation des anti-PD1 dans le CEC

L'avènement récent des immunothérapies et en particulier des inhibiteurs de points de contrôle (ou inhibiteurs de *checkpoints*), qui ont permis de révolutionner la prise en charge de certains cancers (mélanome, cancer du rein...), a naturellement offert un espoir dans la prise en charge des CECla et des CECm.

Il a été démontré que plus la **charge mutationnelle** d'une tumeur est élevée, plus la réponse aux anti-PD1 est bonne. Or, les CEC font partie des cancers possédant

la plus haute charge mutationnelle [6]. De plus, les anti-PD1 sont utilisés dans les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL avec de très bons résultats, ce qui a également incité, par analogie, à essayer ces molécules dans la prise en charge des CEC.

>>> Principales molécules

Les anti-PD1 ont fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques dont les données les plus récentes ont été présentées lors des congrès annuels 2020 de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et de l'ESMO (European Society for Medical Oncology).

● Cemiplimab (laboratoire Sanofi)

Les dernières données de l'ASCO 2020 sont une actualisation des données de l'étude pivot [7] avec un suivi jusqu'à 3 ans et une durée **médiane de suivi de 15,7 mois** [8]. Cette étude de phase II, qui a permis l'approbation du cemiplimab par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne du produit, compare 3 groupes de patients (**fig. 1**).

Pour l'ensemble des 193 patients inclus, le **taux de réponse globale était de**

46,1 %, dont 16,1 % de réponses complètes (RC). Le taux de RC était de 20,3 % à 2 ans dans le groupe 1 *versus* 16,9 % à 1 an. Parmi les 89 patients répondeurs, la durée moyenne pour obtenir une RC était de 11,2 mois. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte après 1 an de suivi supplémentaire. Le délai médian de réponse était globalement court : 2,1 mois.

Les taux de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) à 24 mois atteignent, respectivement, 44,2 % et 73,3 %. La survie sans progression médiane était de 18,4 mois (IC95 % : 10,3-24,3) et la médiane de survie globale n'était pas atteinte (**fig. 2 et 3**).

Les effets secondaires étaient acceptables, majoritairement de grade 1-2.

● Nivolumab (laboratoire BMS)

Le nivolumab est également à l'essai dans les CECla et les CECm. Dans une étude de phase II (CA209-9JC) [9] multicentrique ouverte chez 24 patients, l'administration de nivolumab à la posologie de 3 mg/kg toutes les 2 semaines a permis un bon taux de réponse partielle (54 %), une stabilité de la maladie chez 22 % des patients à 24 semaines et une toxicité attendue avec une bonne tolérance chez

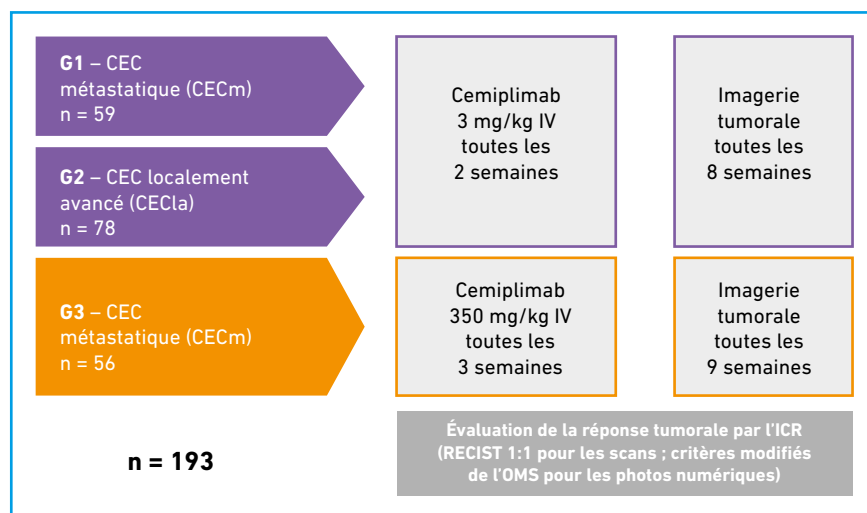


Fig. 1 : Design de l'étude de phase II du cemiplimab dans le CECa.

Revue générale

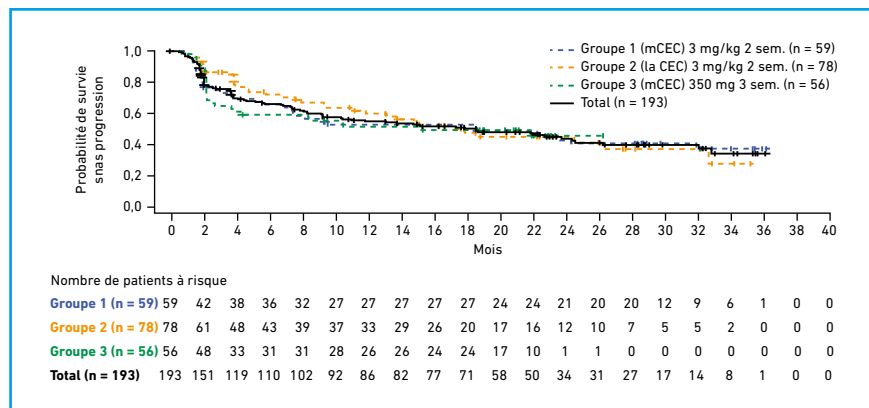


Fig. 2 : Survie sans progression sous cemiplimab: 18,4 mois pour tous les patients. À 2 ans: 44,2 % des patients n'ont pas progressé.

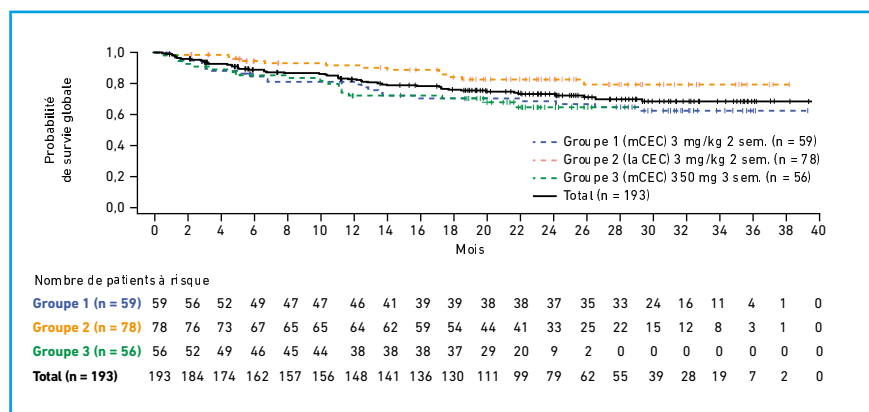


Fig. 3 : Survie globale sous cemiplimab. Médiane de survie globale non atteinte. Survie globale à 2 ans: 73,3 % des patients.

le sujet âgé. Les médianes de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes.

● Pembrolizumab (laboratoire MSD)

Chez les patients avec CEC inopérables traités en première ligne par pembrolizumab (n = 39) dans l'essai CARSKIN, le taux de réponse à 15 semaines était de 38,5 %, le taux de SSP à 6 mois de 66 % et la médiane de SSP de 14,2 mois [10].

Dans l'étude KEYNOTE-629, avec 105 patients traités par pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines, et une médiane de suivi de 9,5 mois, le taux de réponse objective observé était de

34 %, avec 4 % de réponses complètes, une durée médiane de réponse non atteinte [11].

Sur la base de cette étude, le pembrolizumab a obtenu l'approbation par la FDA dans le traitement des CECla et CECm

Résultat	n = 240	%
Meilleure réponse globale		
Réponse complète	51	21,3
Réponse partielle	70	29,2
Maladie stable	22	9,2
Progression	84	35,0
Non évalué	13	5,4
Meilleur taux de réponse (IC95 %)	121	50,4 (43,9-56,9)
Taux de contrôle de la maladie	143	59,6

Tableau I : Meilleurs taux de réponse des patients traités par cemiplimab pour un CECa dans le cadre de l'ATU.

le 30 juin 2020, mais il n'est pour l'instant pas disponible en France dans cette indication.

>>> Données de vie réelle

Une étude française rétrospective de vraie vie présentée lors du congrès de l'ESMO 2020 a rassemblé les données de 240 patients traités par cemiplimab dans le cadre de son autorisation temporaire d'utilisation [ATU] [12].

Le meilleur taux de réponse observé était de 50,4 % dont 21,3 % de réponses complètes et 29,2 % de réponses partielles (*tableau I*).

La médiane de survie sans progression était de 8,2 mois avec une SSP à 6 mois de 57,8 % et de 41 % à 1 an (*fig. 4*).

Ces données de vraie vie sont globalement comparables à celles retrouvées dans les essais thérapeutiques à grande échelle, appuyant à nouveau l'intérêt en pratique clinique des anti-PD1 dans cette indication.

En pratique, en France, le cemiplimab a été disponible dans le cadre d'une ATU puis du post-ATU en cas d'échec ou de contre-indication à une première ligne à base de sels de platine dans les CECm ou les CECla. Du fait de l'attribution par la HAS d'une ASMR V (amélioration du service médical rendu de niveau V, donc inexistante) en mars 2020, cette molécule n'est à l'heure actuelle pas accessible au remboursement en France. L'extension des données des études

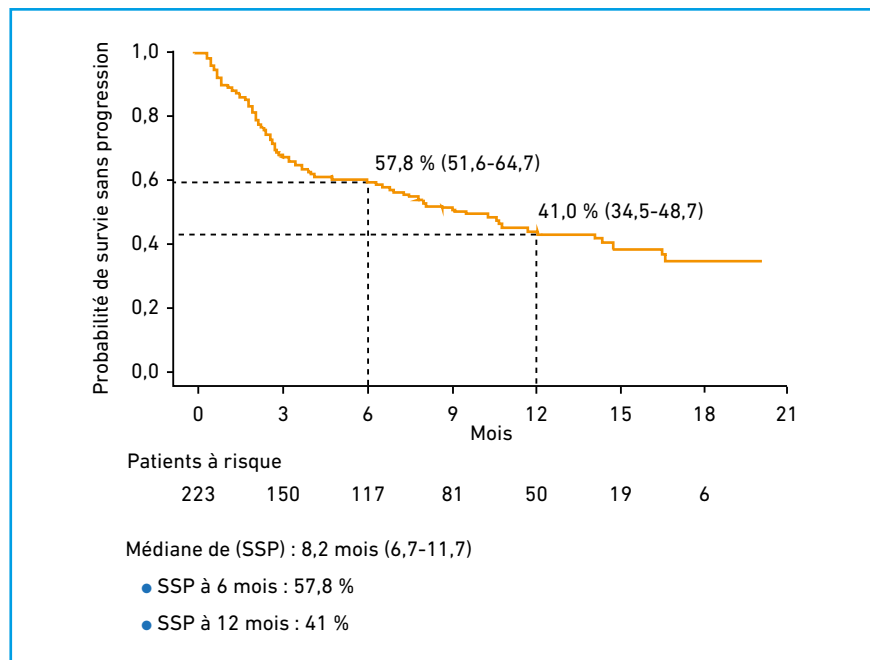


Fig. 4 : Survie sans progression des patients traités par cemiplimab pour un CECa dans le cadre de l'ATU.

pivots ainsi que les données de vraie vie collectées permettront probablement de pouvoir espérer à nouveau l'accès à cette molécule pour les patients avec CECa.

>>> Perspectives

Plusieurs essais thérapeutiques sont actuellement en cours pour, d'une part, conforter la place des anti-PD1 au stade métastatique et, d'autre part, évaluer l'efficacité des anti-PD1 comme adjuvants et néoadjuvants dans le CEC.

3. Recommandations européennes de 2020 sur la prise en charge des CEC

Alors que les recommandations françaises sur la prise en charge des CEC remontent à 2009, des recommandations européennes sont parues en 2020 [13, 14].

Une collaboration d'experts multidisciplinaires du Forum européen de dermatologie (EDF), de l'EADO (Association européenne de dermato-oncologie) et de l'EORTC (Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer)

a été formée pour mettre à jour ces recommandations, sur la base de la littérature actuelle.

>>> La première partie [13] s'intéresse à l'épidémiologie, au diagnostic et à la pré-

vention des CEC. Les auteurs insistent particulièrement sur :

- la nécessité de réaliser un bilan d'imagerie pour les CEC à haut risque ;
- l'absence de recommandation de la technique du ganglion sentinelle dans cette indication ;
- la nécessité de photoprotection comme principale mesure préventive.

>>> La seconde partie [14] est axée sur la thérapeutique (fig. 5) :

● CEC localisés

La prise en charge aux stades localisés (non développée dans cet article) repose toujours essentiellement sur une chirurgie en marges saines et suffisantes. La radiothérapie adjuvante est indiquée essentiellement en cas d'invasion périnerveuse sur l'analyse histologique du CEC primitif.

La radiothérapie à visée curative n'est à envisager qu'en cas de CEC inopérable.

● CECla et CECm

Pour les CECla, en cas d'atteinte ganglionnaire isolée, le curage ganglion-

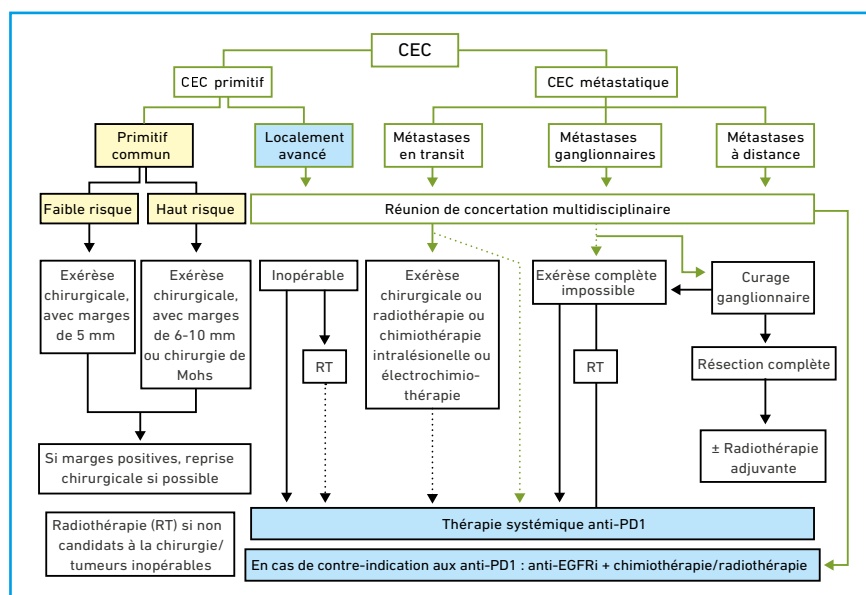


Fig. 5 : Principales indications thérapeutiques dans la prise en charge des CEC. Force du consensus : 90 %. D'après [14].

Revue générale

naire est recommandé en première intention.

Les anti-PD1 sont le traitement systématique de première intention pour les CECm ou les CECla qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

Les traitements systémiques de deuxième intention pour les CECa comprennent les anti-EGFR (cétuximab) associés à une chimiothérapie ou une radiothérapie. Les auteurs insistent bien entendu sur la nécessité de validation de ces prises en charge en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Exemples de réponse sous traitement anti-PD1

Les cas 1 (*fig. 6*) et 2 (*fig. 7*) montrent la réponse au traitement par cemiplimab 350 mg de 2 patients consultant respectivement pour 1 CEC du cuir chevelu et des adénopathies cervicales.

Conclusion

L'amélioration de la prise en charge des CEC inopérables ou métastatiques demeure un réel enjeu et l'avènement récent des anti-PD1 dans cette indication semble apporter de nouveaux espoirs pour les patients. Les résultats des principaux essais pivots confirment l'intérêt majeur des anti-PD1 dans les CECa. Les données de vie réelle retrouvent des données concordantes avec celles des essais thérapeutiques et plaident en faveur de la bonne tolérance globale de ces molécules dans ces populations fragiles. Les recommandations européennes confirment la place de premier plan de ces immunothérapies dans le traitement des CECa. Cependant, à l'heure actuelle en France, ces molécules ne sont pas approuvées (pembrolizumab, nivolumab) ou ne sont pas accessibles au remboursement (cemiplimab) dans cette indication.

POINTS FORTS

- Les immunothérapies inhibitrices de points de contrôle constituent un réel espoir dans la prise en charge de nombreuses tumeurs solides et les CEC avancés ne font pas exception. Les résultats des essais cliniques à grande échelle sont encourageants, résultats confortés par les données de vie réelle récemment publiées.
- Les anti-PD1 occupent ainsi une place de premier plan dans la prise en charge de ces CEC avancés selon les recommandations européennes de 2020.
- À l'heure actuelle, aux États-Unis, le cemiplimab et le pembrolizumab sont approuvés par la FDA dans cette indication. Le cemiplimab est approuvé par l'Agence européenne du médicament mais n'est actuellement pas disponible au remboursement en France.
- Les données à plus long terme des différents essais thérapeutiques ainsi que l'expérience américaine et les données de vraie vie permettront peut-être la disponibilité à nouveau en France de cette classe thérapeutique prometteuse dans cette indication.



Fig. 6 : Patient de 83 ans traité par cemiplimab 350 mg toutes les 3 semaines. Régression complète du CEC du cuir chevelu localement avancé. Régression rapide de la lésion à 3 mois et réponse persistante à 6 mois.



Fig. 7 : Patiente de 89 ans. Volumineuses adénopathies (ADP) cervicales. Instauration d'un traitement par cemiplimab 350 mg toutes les 3 semaines. Augmentation de volume après 3 mois de cemiplimab. Régression tardive des lésions à 6 mois.

BIBLIOGRAPHIE

1. HILLEN U, LETTER U, HAASE S *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. *Eur J Cancer*, 2018;96:34-43.
2. JARKOWSKI A, HARE R, LOUD P *et al.* Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol*, 2016;39:545-548.
3. SHIN DM, GLISSON BS, KHURI FR *et al.* Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol*, 2002;20:364-370.
4. MAUBEC E, PETROW P, SCHEER-SENYARICH *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;29:3419-3426.
5. FOOTE MC, McGRATH M, GUMINSKI A *et al.* Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2014;25:2047-2052.
6. YARCHOAN M *et al.* Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*, 2017;377:2500-2501.
7. MIGDEN MR, RISCHIN D, SCHMULTS CD *et al.* PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018;379:341-351.
8. RISCHIN D, KHUSHALANI NI, SCHMULTS CD *et al.* Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *J Clin Oncol*, 2020;38:10018-10018.
9. RAMELLA MUNHOZ R, PIRES DE CAMARGO V, MARTA GN *et al.* A phase II study of first-line nivolumab (NIVO) in patients (pts) with locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2020;38:10044-10044.
10. MAUBEC E, BOUBAYA M, PETROW P *et al.* CARSKIN: Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). *J Clin Oncol*, 2019;37:9547-9547.
11. 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;38:2916-2925.
12. HOBER C, FREDEAU L, PHAM-LEDARD A *et al.* Cemiplimab for advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real life experience. ESMO 2020.1086P.
13. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI 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.
14. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*, 2020;128:83-102.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.