

I Revues générales

Place du traitement adjuvant et néoadjuvant dans le carcinome épidermoïde

RÉSUMÉ : Le carcinome épidermoïde cutané est le plus souvent guéri après chirurgie sauf pour les tumeurs à haut risque pour lesquelles il existe un risque important de récurrence locale ou de métastases. Un traitement adjuvant par radiothérapie pourrait alors diminuer le risque de récurrence locale ou à distance et améliorer la survie. Un traitement néoadjuvant peut être proposé en cas de tumeur inopérable pour améliorer le contrôle local et rendre un traitement ciblé possible. En pratique, l'immunothérapie a supplanté la polychimiothérapie dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés inopérables.



A. DUTHEIL

Service de Dermatologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Le carcinome épidermoïde représente 20 % des tumeurs cutanées non mélaniques et son incidence augmente de manière notable ces dernières années. Les principaux facteurs de risque sont l'exposition aux rayons ultra-violet, l'âge avancé, le sexe masculin, l'immunodépression et le phototype clair. Les sites d'atteinte les plus fréquents sont la tête et le cou.

Le carcinome épidermoïde cutané est, dans la plupart des cas, guéri après une exérèse chirurgicale. Parfois, il peut causer une destruction locorégionale ou donner des métastases à distance (dans 2 à 5 % des cas). On estime que le taux de mortalité spécifique est de 1 à 2 % mais le nombre de décès annuels approche de celui du mélanome, ce qui en fait un sujet de santé publique. Certains carcinomes épidermoïdes sont plus agressifs du fait de caractéristiques cliniques ou histologiques péjoratives, du terrain immunodéprimé du patient ou sont d'emblée étendus localement ou à distance ; ils sont alors responsables de récurrences plus fréquentes et d'une morbidité importante.

On estime que, pour les carcinomes épidermoïdes cutanés à très haut risque, le taux de métastase ganglionnaire est de 24 % avec une mortalité spécifique pouvant atteindre 17 % [1]. L'évolution naturelle de ces tumeurs agressives est le plus souvent stéréotypée avec une récurrence d'abord locale, puis régionale, puis à distance ; d'autant plus en cas de haute charge tumorale initiale et d'atteinte de la tête et du cou. Ces patients pourraient donc bénéficier d'un traitement adjuvant et parfois néoadjuvant mais les études cliniques robustes restent peu nombreuses et les recommandations françaises sont anciennes alors que les thérapeutiques disponibles ont évolué ces dernières années.

Indications de traitements adjuvants

La prise en charge au stade localisé repose sur des traitements ciblés comme la chirurgie ou la radiothérapie. En cas d'atteinte localement avancée ou métastatique, des traitements systémiques

Revue générale

peuvent être proposés. Les carcinomes épidermoïdes cutanés d'exérèse complète, sans facteur de mauvais pronostic, peuvent être surveillés régulièrement en postopératoire. En revanche, les carcinomes épidermoïdes à haut risque et ceux qui sont avancés (les localement avancés inopérables, ceux avec extension locorégionale et les métastatiques), peuvent bénéficier de traitements complémentaires comme la radiothérapie ou les traitements systémiques pour limiter la survenue de récidives et de métastases à distance. Le traitement adjuvant agit alors sur la maladie microscopique résiduelle après le traitement ciblé.

L'indication du traitement adjuvant repose sur la stratification du risque des carcinomes épidermoïdes cutanés, **en fonction de critères pronostiques cliniques et histologiques** [2]. Il a été proposé, dans les recommandations françaises de la société française de dermatologie (SFD) et de l'Institut national du Cancer (InCa) en 2009, une classification des carcinomes épidermoïdes cutanés en deux groupes. Les tumeurs de groupe 1 sans aucun critère de mauvais pronostic, à très faible risque de récidive, et celles de groupe 2 avec au moins un facteur de mauvais pronostic, à risque significatif

de récidive ou de métastases (**fig. 1**). Cette classification est très imparfaite car les critères de mauvais pronostic n'ont pas tous le même poids dans le risque de récidive locale et de métastase à distance; elle devait être provisoire mais, à défaut d'outil plus récent, elle est encore utilisée en pratique courante en France.

Une méta-analyse de 2016 a étudié l'importance des facteurs de risque cliniques et histologiques des carcinomes épidermoïdes cutanés dans la survenue d'une récidive locale, de métastases ganglionnaires et la mortalité spécifique [3]. L'analyse des données montre que certains facteurs, classiquement considérés comme à risque, ne ressortent pas comme statistiquement significatifs. Les facteurs semblant avoir le plus de poids sont l'épaisseur de la tumeur selon Breslow > 2 mm, les présences d'engainements périnerveux, la taille tumorale > 2 cm et le caractère peu différencié.

D'autres systèmes de classification existent, notamment celui de la 8^e édition de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) validé pour les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou uniquement [1] ou le système de classification de *Brigham and Women's*

Hospital (BWH), qui sont représentés sur la **fig. 2**. Ils prennent en compte la taille tumorale, l'invasion en profondeur, la présence d'engainements périnerveux, la différenciation et ils sont facilement utilisables en pratique courante. En pratique, la présence d'engainements périnerveux, principalement quand ils sont multiples et étendus, est reconnue comme un critère de très mauvais pronostic qui doit faire discuter une radiothérapie adjuvante [4].

Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes cutanés sont plus fréquents et plus agressifs chez les immunodéprimés; il s'agit du premier cancer chez les patients transplantés. Chez ces patients, les tumeurs ont tendance à être plus volumineuses, plus infiltrantes en profondeur, plus souvent avec des engainements périnerveux, donnent plus de métastases ganglionnaires et des récidives plus fréquentes. Une étude rétrospective, comparant des patients immunocompétents et immunodéprimés avec des carcinomes épidermoïdes cutanés agressifs traités par chirurgie et radiothérapie adjuvante, a retrouvé une survie sans maladie et un contrôle locorégional significativement plus bas dans le groupe immunodéprimé [5]. Une part

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+	≥ 10 mm en zone R+
	< 20 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 méta-typique	CEC desmoplastique > muco-épidermoïde > acantholytique
Profondeur (niveau de Clark) et épaisseur tumorale	Niveau ≤ III	Niveau ≥ IV
	Épaisseur ≤ 3 mm	Épaisseur > 3 (ou 4 ou 5) mm

Fig. 1 : Classification pronostique des carcinomes épidermoïdes cutanés selon les recommandations françaises.

A	
Tx	La tumeur primaire ne peut pas être évaluée
T0	Aucune preuve de tumeur primaire
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Diamètre de la tumeur ≤ 2 cm
T2	Diamètre de la tumeur > 2 cm mais ≤ 4 cm
T3	Diamètre de la tumeur > 4 cm, invasion osseuse mineure, invasion périneurale [#] ou invasion profonde*
T4	Tumeur avec os/moelle corticale macroscopique, base du crâne et/ou envahissement de son foramen
[#] Définies comme des cellules tumorales dans une gaine nerveuse située plus profondément sous le derme, de calibre ≥ 0,1 mm, avec atteinte clinique ou radiographique des nerfs nommés sans invasion ou transgression de la base du crâne * Définie comme celle dépassant la graisse sous-cutanée ou > 6 mm	
B	
T1	0 facteur de risque
T2a	1 facteur de risque
T2b	2-3 facteurs de risque
T3	≥ facteurs de risque ou invasion osseuse
Facteurs de risque	
• Diamètre de la tumeur ≥ 2 cm • Invasion tumorale dépassant la graisse sous-cutanée (invasion osseuse exceptée, qui fait automatiquement passer la tumeur en niveau T3) • Invasion périneurale ≥ 0,1 mm • Peu différencié	

Fig. 2 : Classification pronostique des carcinomes épidermoïdes cutanés selon l'AJCC (A) et selon le Brigham and women hospital (B).

importante de la prise en charge chez ces patients repose sur la diminution de l'immunosuppression en adaptant les traitements et en privilégiant l'administration d'inhibiteurs de mTor comme le sirolimus. Une évaluation multidisciplinaire au cas par cas est indispensable pour ces patients mais le terrain immunodéprimé doit être considéré en cas de discussion de traitement adjuvant.

Pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes à haut risque, il faut toujours essayer d'obtenir des marges d'exérèse saines quand cela est possible car plusieurs études rapportent un pronostic bien meilleur en cas d'exérèse complète de la lésion. En cas d'exérèse initiale incomplète, une reprise chirurgicale est toujours indiquée si elle est techniquement réalisable. **Les indications de traitement adjuvant**, dans les carcinomes épidermoïdes cutanés à haut risque, **sont encore controversées du fait de**

l'absence d'essai clinique prospectif disponible.

Les données de la littérature sont contradictoires concernant le bénéfice objectif de la radiothérapie adjuvante en termes de contrôle local et de survie. Une revue de la littérature de 2009 ne retrouvait pas de différence significative dans la survie de récidive locale et à distance ou dans la survie spécifique entre les carcinomes épidermoïdes cutanés à haut risque traités par chirurgie seule et ceux ayant reçu une radiothérapie adjuvante en postopératoire [6]. Au contraire, une étude de 2019 portant sur 349 patients retrouvait une meilleure survie globale chez les patients avec un carcinome épidermoïde cutané à haut risque traité par chirurgie et radiothérapie adjuvante que par chirurgie seule ; et la survie sans récidive était meilleure dans le sous-groupe des patients avec des engainements périnerveux ou une maladie régionale [7].

Une étude rétrospective de 2022 portant sur 392 patients avec carcinome épidermoïde cutané à haut risque d'exérèse complète retrouvait un risque de récidive locale et locorégionale divisé par deux en cas de radiothérapie adjuvante [8]. Au total, si plusieurs études renforcent l'intérêt pour une radiothérapie adjuvante, beaucoup d'autres n'ont pas montré de bénéfice significatif en termes de récidive locale et/ou de survie, en comparaison à la chirurgie seule. Les études existantes sont de qualité très médiocre car les effectifs sont souvent insuffisants pour montrer un effet statistiquement significatif et le caractère rétrospectif est responsable de nombreux biais. Des études prospectives, randomisées et multicentriques sont nécessaires pour affirmer avec précision quels patients peuvent bénéficier d'une radiothérapie adjuvante.

Selon les recommandations françaises, la radiothérapie adjuvante est à discuter pour les carcinomes épidermoïdes cutanés d'exérèse incomplète sans possibilité de reprise chirurgicale, en cas d'engainements périnerveux et après exérèse d'une métastase cutanée. Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recommande la radiothérapie adjuvante en cas d'exérèse incomplète, d'envahissement d'un nerf de gros calibre ou d'engainements périnerveux extensifs. L'*American Academy of Dermatology* (AAD) recommande la radiothérapie adjuvante en cas d'engainements périnerveux ou de carcinome épidermoïde à haut risque métastatique.

En pratique, la radiothérapie adjuvante sur le site opératoire est réalisée de manière plutôt consensuelle pour les carcinomes épidermoïdes d'exérèse incomplète sans possibilité de reprise chirurgicale ou pour ceux qui présentent des engainements périnerveux. D'autres situations, notamment l'association de plusieurs facteurs de mauvais pronostic cliniques ou anatomopathologiques ou la rechute locale peuvent faire discuter une radiothérapie adjuvante. Il est

I Revues générales

recommandé d'administrer entre 50 et 70 Gy en 5 à 7 semaines sur la zone opérée, après cicatrisation complète ; dans l'idéal, dans les 6 semaines suivant la chirurgie mais il n'y a pas de donnée robuste sur le délai maximal à respecter dans la littérature.

Pour les carcinomes épidermoïdes cutanés à haut risque, **l'analyse du ganglion sentinelle** peut être discutée mais il n'y a pas de consensus. Le taux de ganglions sentinelles positifs dans les études est autour de 15 % [9]. En cas de positivité du ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire est recommandé. En cas d'atteinte ganglionnaire avérée, la radiothérapie adjuvante après le curage est discutée mais sans consensus entre les instances. Les recommandations françaises préconisent une radiothérapie en cas d'atteinte métastatique ganglionnaire inopérable ou d'exérèse incomplète. L'AAD recommande systématiquement une radiothérapie adjuvante après curage en cas d'atteinte ganglionnaire alors que le NCCN la recommande uniquement en cas d'adénopathies métastatiques de plus de 3 cm, multiples ou d'exérèse incomplète. En pratique, notamment en raison du risque majoré de lymphoedème, la radiothérapie adjuvante après curage ganglionnaire est discutée dans les situations d'atteinte ganglionnaire extensive ou d'exérèse incomplète sans possibilité de reprise chirurgicale.

Dans le contexte adjuvant, l'association de la radiothérapie à une chimiothérapie est peu pratiquée du fait d'une toxicité accrue et de l'absence de donnée robuste montrant son intérêt. Les données sur la radiochimiothérapie adjuvante sont limitées à des essais rétrospectifs sur de faibles effectifs. Il existe une seule étude de phase III, publiée en 2008, qui a montré l'absence de différence statistiquement significative en termes de survie globale et de contrôle local à 2 ans pour des carcinomes épidermoïdes avec atteinte ganglionnaire traités en pos-

topératoire par radiothérapie seule, et ceux traités par radiothérapie associée à du carboplatine [10]. La polychimiothérapie, associant des sels de platine et du 5-fluorouracile (5-FU), a été montrée comme efficace dans plusieurs études pour les carcinomes épidermoïdes inopérables ou métastatiques, mais uniquement sur des petites séries rétrospectives et avec des réponses de durée limitée dans le temps (inférieures à 6 mois). Le carboplatine semble un peu mieux toléré que le cisplatine ; mais les effets indésirables de grade 3 et 4 restent assez fréquents avec, principalement, des nausées-vomissements et une toxicité hématologique. La radiochimiothérapie est plutôt réservée aux carcinomes épidermoïdes cutanés inopérables : dans les cas d'impossibilité chirurgicale d'une maladie localement avancée, d'exérèse incomplète ou au stade ganglionnaire.

Indications des traitements néoadjuvants

Pour les patients avec un carcinome épidermoïde localement avancé, le traitement chirurgical est la référence mais il peut parfois être responsable de séquelles esthétiques et fonctionnelles importantes. **L'objectif du traitement néoadjuvant est de diminuer la masse tumorale en préopératoire pour limiter les chirurgies destructrices et améliorer le contrôle local.**

Dans ce cas, un traitement systémique peut être utilisé. On peut alors réaliser quelques cures de polychimiothérapie à base de sels de platine et de 5-FU parfois associées à des thérapies ciblées en préopératoire. En pratique, l'âge avancé et les comorbidités des patients avec un carcinome épidermoïde cutané sont souvent un frein à l'utilisation des polychimiothérapies.

D'autres traitements systémiques moins toxiques sont disponibles comme les inhibiteurs d'EGFR et, plus récemment,

l'immunothérapie qui a supplanté les chimiothérapies traditionnelles ces dernières années. La voie de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) est impliquée dans la prolifération cellulaire, l'angiogénèse, l'invasion tumorale locale et à distance. Les anticorps monoclonaux inhibant l'EGFR à la surface des cellules épithéliales (comme le cetuximab et le gefitinib) bloquent la croissance cellulaire. Ils ont montré une efficacité faible dans le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés ou métastatiques. Pour le cetuximab, le taux de réponse est d'environ 30 % mais avec des réponses de courte durée et des survies globales et sans progression inférieures à 1 an.

L'association du cetuximab à une polychimiothérapie à base de sels de platine pourrait améliorer la survie sans progression en comparaison au cetuximab seul, selon plusieurs séries rétrospectives [11]. Pour le gefitinib, l'étude de phase II évaluant sont intérêt en néoadjuvant et en adjuvant pour le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés à haut risque en récurrence ou agressifs retrouvait un taux de réponse à l'induction du traitement de 45 %, mais la deuxième phase de l'étude n'a finalement pas été menée devant le taux important de malades en rechute.

L'association d'interféron alpha avec de l'acide rétinoïque a été étudiée pour le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés et métastatiques avec des réponses au traitement entre 25 et 93 % selon les stades et des réponses de durée moyenne supérieure à 5 mois. Une étude publiée en 2007 comparait l'efficacité de l'association d'interféron alpha et d'acide rétinoïque en adjuvant vs placebo pour les carcinomes épidermoïdes cutanés agressifs et ne retrouvait pas d'efficacité sur le délai de survenue des récurrences et sur la survenue d'une nouvelle tumeur cutanée. La tolérance du traitement était médiocre avec un tiers de toxicités de grade 3 et 4, nécessitant des adaptations de doses [12].

L'immunothérapie est intuitivement intéressante pour les carcinomes épidermoïdes cutanés qui sont des tumeurs à haute charge mutationnelle, en raison de l'effet mutagène des rayons ultraviolets, et avec un rôle important du système immunitaire dans la survenue de ces tumeurs. Dans les faits, l'immunothérapie avec les *anti-programmed cell death 1* (anti-PD1) a maintenant supplanté la chimiothérapie pour le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés inopérables et des essais cliniques prospectifs sont en cours pour évaluer son efficacité en adjuvant et en néoadjuvant. Les anti-PD1 semblent apporter des réponses durables chez la moitié des patients traités pour un carcinome épidermoïde cutané inopérable (localement avancé ou métastatique).

Le cemiplimab a l'AMM depuis 2019 en France, avec un remboursement depuis novembre 2021, pour le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés avancés non curables par chirurgie, radiothérapie et non éligibles à la chimiothérapie (en cas d'échec ou de contre-indication). Les dernières données de l'essai de phase II sur l'efficacité du cemiplimab sur 193 patients avec un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou inopérable rapportent un taux de réponse objectif de 46 %, un taux de réponse complète autour de 16 % et une survie globale à deux ans de 73,3 % (survie médiane non atteinte). Les résultats obtenus étaient similaires sur les sous-groupes de carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés inopérables et métastatiques. Le type et la fréquence des effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients traités par anti-PD1 pour d'autres tumeurs cutanées [13]. Une étude rétrospective multicentrique en vie réelle, publiée en 2021 et portant sur 245 patients avec un carcinome épidermoïde cutané avancé traités par cemiplimab, retrouvait des résultats similaires aux essais cliniques en termes d'efficacité et de tolérance [14]. À noter, les taux de réponse étaient malgré tout un peu plus bas dans la vie réelle

ce qui peut être attribué au fait qu'il y avait presque 1/3 de patients avec statut OMS supérieur ou égal à 2 dans la cohorte (sachant que l'efficacité du traitement était supérieure chez les patients en bon état général avec un score OMS de 0 ou 1). La donnée supplémentaire apportée par cette étude en vie réelle est la confirmation que le cemiplimab est efficace chez les patients immunodéprimés, qui représentaient 24 % de la cohorte en vie réelle alors qu'ils étaient absents des essais cliniques. À noter qu'en cas de traitement d'un transplanté d'organe par immunothérapie, il existait un risque de rejet d'organe ; une étude est en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance du cemiplimab avec ou sans corticoides et sirolimus chez des transplantés d'organe.

En dehors des essais cliniques, le cemiplimab n'a pas encore officiellement sa place en situation adjuvante ou néoadjuvante car il n'y a pas d'AMM dans cette indication. Un essai clinique de phase II a évalué le cemiplimab en néoadjuvant pour des carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés avant une chirurgie et retrouvait après trois cures un taux de réponse radiologique de 30 % et un taux de réponse anatomopathologique de 70 % [15]. Une étude de phase I est en cours pour étudier l'efficacité du cemiplimab en néoadjuvant puis en adjuvant après chirurgie ou radiothé-

POINTS FORTS

- Les données de la littérature sur l'indication et le bénéfice des traitements adjuvants et néoadjuvants dans le carcinome épidermoïde sont peu nombreuses et de mauvaise qualité.
- La radiothérapie du site opératoire est proposée en adjuvant en cas d'engainements périnerveux ou d'exérèse incomplète sans possibilité de reprise chirurgicale.
- L'immunothérapie par anti-PD1 est maintenant le traitement de choix pour les carcinomes épidermoïdes cutanés inopérables.
- Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité de l'immunothérapie en néoadjuvant et en adjuvant.

pie pour des carcinomes épidermoïdes cutanés à haut risque. En pratique clinique, les réponses à l'immunothérapie peuvent être assez impressionnantes, comme chez ces deux patients traités par cemiplimab pour un carcinome épidermoïde cutané inopérable avec une contre-indication à la chimiothérapie du fait de comorbidités (**fig. 3 et 4**).

Le pembrolizumab, un autre anti-PD1, a l'AMM depuis juin 2020 en première ligne dans les carcinomes épidermoïdes cutanés de la tête et du cou métastatiques ou en rechute inopérable, dont les tumeurs expriment le PDL1 avec un score combiné positif (CPS) supérieur ou égal à 1. L'essai KEYNOTE 629, qui évaluait l'efficacité du pembrolizumab dans le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés en récurrence locale inopérables ou métastatiques, a retrouvé un taux de réponse objectif de 34 % et un taux de contrôle de la maladie de 52 % [16]. Les réponses étaient prolongées comme habituellement sous immunothérapie et contrairement aux thérapeutiques conventionnelles comme la chimiothérapie et les anti-EGFR. Le traitement par pembrolizumab semblait plus efficace en cas d'atteinte tête et cou et s'il était utilisé en première ligne thérapeutique. Un essai de phase III est en cours pour évaluer l'efficacité du pembrolizumab en adjuvant après chirurgie et radiothérapie dans les carcinomes épi-

Revue générale



Fig. 3 : Carcinome épidermoïde cutané localement avancé à C1 et à C3 de cemiplimab.



Fig. 4 : Aspect d'un carcinome épidermoïde cutané en rechute ganglionnaire inopérable à C1 et à C4 de cemiplimab.

dermoïdes cutanés localement avancés à haut risque (KEYNOTE 630).

Selon les recommandations européennes et américaines, en cas de nécessité d'un traitement systémique, l'immunothérapie doit être préférée à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées à la lumière des dernières données de la littérature. L'inclusion dans un essai clinique doit toujours être privilégiée si possible car elle peut permettre aux patients de bénéficier de traitements n'ayant pas encore l'AMM dans cette indication. Plusieurs essais cliniques sont en cours actuellement pour évaluer l'intérêt des traitements adjuvants et néoadjuvants par immunothérapie dans les carcinomes épidermoïdes cutanés à haut risque (un

essai de phase II évaluant la radiothérapie adjuvante associée au cetuximab et au pembrolizumab ; deux essais de phase III évaluant le pembrolizumab et le cemiplimab en adjuvant vs placebo ; plusieurs essais de phase II et III évaluant l'intérêt du cemiplimab en néoadjuvant et parfois aussi en adjuvant).

Conclusion

Actuellement, les données de la littérature sont peu nombreuses et il est difficile de détecter précisément quels patients sont à risque de récurrence ou d'évolution métastatique et pourraient bénéficier d'un traitement adjuvant. Le traitement adjuvant privilégié actuellement est la

radiothérapie du site opératoire mais l'immunothérapie pourrait jouer un rôle majeur dans les années à venir. En cas de carcinome épidermoïde cutané inopérable, un traitement systémique par immunothérapie est généralement proposé, plutôt que la polychimiothérapie. Il peut parfois permettre une réponse complète ou que la tumeur soit plus facilement curable par des traitements ciblés comme la chirurgie ou la radiothérapie. Les différentes études en cours devraient apporter des réponses supplémentaires dans les années à venir et nous permettre de traiter les patients de manière plus personnalisée et efficace en situation adjuvante et néoadjuvante.

BIBLIOGRAPHIE

1. RUIZ ES, KARIA PS, BESAW R *et al.* Performance of the american joint committee on cancer staging manual, 8th edition vs the brigham and women's hospital tumor classification system for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*, 2019;155:819-825.
2. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané spinocellulaire et de ses précurseurs. Recommandations de la société française de dermatologie de 2009.
3. THOMPSON AK, KELLEY BF, PROKOP LJ *et al.* Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:419-428.
4. KOYFMAN SA, COOPER JS, BEITLER JJ *et al.* ACR Appropriateness criteria aggressive nonmelanomatous skin cancer of the head and neck. *Head Neck*, 2016;38:175-182.
5. MANYAM BV, GASTMAN B, ZHANG AY *et al.* Inferior outcomes in immunosuppressed patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:221-227.
6. JAMBUSARIA-PAHLAJANI A, MILLER CJ, QUON H *et al.* Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell

- carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg*, 2009;35:574-585.
7. HARRIS BN, PIPKORN P, NGUYEN KNB *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;145:153-158.
 8. RUIZ ES, KUS KJB, SMILE TD *et al.* Adjuvant radiation following clear margin resection of high T-stage cutaneous squamous cell carcinoma halves the risk of local and locoregional recurrence : a dual-center retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2022; 87:87-94.
 9. GORE SM, SHAW D, MARTIN RC *et al.* Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 2016;38 Suppl 1:E884-9.
 10. RACADOT S, MERCIER M, DUSSART S *et al.* Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol*, 2008; 87:164-172.
 11. REIGNEAU M, ROBERT C, ROUTIER E *et al.* Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced non-metastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol*, 2015;173: 527-534.
 12. 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.
 13. RISCHIN D, KHUSHALANI NI, SCHMULTS CD *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:e002757.
 14. HOBER C, FREDEAU L, PHAM-LEDARD A. Cemiplimab for locally advanced and metastatic cutaneous squamous-cell carcinomas : real-life experience from the french carepi study group. *Cancers*, 2021;13:3547.
 15. 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: 4557-4565.
 16. HUGHESBGM, MUNOZ-COUSELOE, MORTIERL *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;32:1276-1285.

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