

CARCINOME SPINOCELLULAIRE CUTANÉ LOCALEMENT AVANCÉ ET MÉTASTATIQUE TRAITÉ PAR CÉMIPLIMAB

VANHAKENDOVER L (1), LEBAS E (1), LIBON F (2), WAUTERS O (3), DEZFOULIAN B (4), MARCHAL N (5), RORIVE A (6), PIRET P (7), QUATRESOOZ P (8), JACQUEMIN D (9), NIKKELS AF (10)

RÉSUMÉ : Le traitement du carcinome spino-cellulaire cutané (cSCC) localement avancé et/ou métastatique repose essentiellement sur la chirurgie et, éventuellement, sur une radiothérapie de la zone chirurgicale et de l'aire ganglionnaire afférente. Malheureusement, certains cas ne sont plus opérables ou accessibles à la radiothérapie et un traitement systémique est alors indiqué. Les chimiothérapies sont peu efficaces et potentiellement toxiques. Une étude récente évaluant l'efficacité et la tolérance du cémipimab, un antagoniste PD1, dans les cSCC localement avancés et métastatiques, démontre une réponse objective confirmée de 49 % et de 47 %, respectivement, avec un maintien de la réponse d'au moins 6 mois de 63 % et de 60 %, respectivement. Nous présentons le cas d'un patient avec un cSCC localement avancé au niveau du front, avec effraction osseuse et adénopathies cervicales, ayant eu de multiples chirurgies et radiothérapies. Il a présenté une réponse partielle au cémipimab avec un profil de tolérance satisfaisant.

MOTS-CLÉS : Carcinome spino-cellulaire - Antagonistes PD1 - Chirurgie - Radiothérapie - Chimiothérapie

LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA TREATED WITH CEMIPIMAB

SUMMARY : The treatment of locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) essentially relies on surgery and eventually radiotherapy of the treated site and afferent lymph nodes. Unfortunately, some cases are no candidates for surgery or radiotherapy and a systemic treatment may be indicated. Chemotherapies are only partially efficacious and associated with potential toxicities. A recent study evaluating the efficacy and tolerance of cemiplimab, a PD1 antagonist for locally advanced and metastatic cSCC demonstrated an objective response rate of 49 % and 47 % for locally advanced and metastatic cSCC, while maintaining a response of at least 6 months of 63 % and 60 %, respectively. We present a clinical case of a patient with a locally advanced cSCC of the forehead with bone resorption and cervical lymphadenopathies. After failure of multiple surgical interventions and radiotherapies, he responded partially to cemiplimab immunotherapy with a good safety profile.

KEYWORDS : Squamous cell carcinoma - PD1 antagonists - Surgery - Radiotherapy - Chemotherapy

INTRODUCTION

Le carcinome spino-cellulaire cutané (cSCC) est le deuxième cancer cutané malin le plus fréquent, après le carcinome basocellulaire. Il touche les patients en moyenne à partir de 60 ans, généralement au niveau des zones photo-exposées (1). Sa fréquence augmente entre 100 à 250 fois chez le patient immunodéprimé, notamment les patients greffés d'organe (1). La plupart des cSCC sont bien différenciés et se présentent comme des lésions isolées croûteuses hyperkératosiques, bien délimitées avec un halo légèrement inflammatoire. Ils se comportent de façon indolente et n'ont qu'un très faible potentiel métastatique. Plus rarement, on observe des cSCC mal différenciés qui se

manifestent comme des lésions exophytiques charnues, érythémateuses et qui saignent facilement. Ceux-ci ont un profil de croissance beaucoup plus rapide et un risque métastatique bien plus élevé.

Le traitement des cSCC repose principalement sur une excision chirurgicale (2). Pour certaines lésions localement avancées et/ou métastatiques, la chirurgie et/ou la radiothérapie ne sont plus envisageables (âge du patient, souhait du patient, techniquement difficile, trop mutilant, etc.), requérant alors des traitements systémiques. Les traitements systémiques pour le cSCC localement avancé et/ou métastatique (2, 3) sont des traitements chimiothérapeutiques, comme les platines, les taxanes, des traitements ciblés comme l'erlotinib et le cétuximab, ou, plus récemment, des immunothérapies comme le nivolumab et le cémipimab (4, 5), tous deux des antagonistes PD1.

CAS CLINIQUE

Un homme de 79 ans se présente à la consultation de dermatologie pour avoir un avis sur une large lésion ulcérée du front avec des bords bourgeonnants (Figure 1a). Dans

(1) Assistante clinique, (2) Chef de Clinique adjoint, (3) Consultante, (4) Professeur, Chef de Clinique, (10) Professeur, Chef de Service, Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.

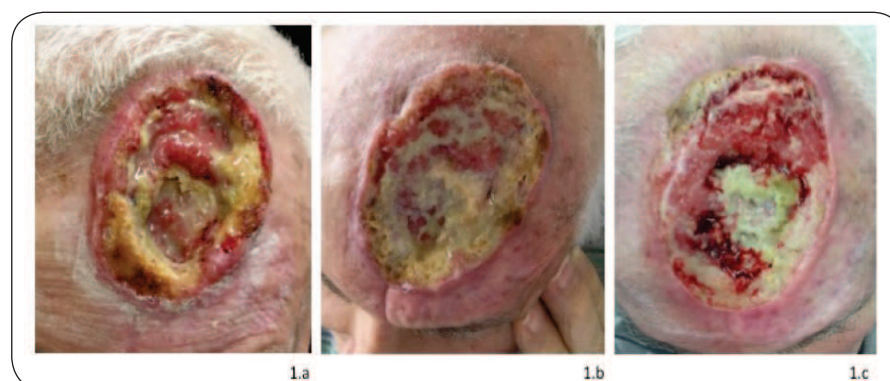
(5) Assistante clinique, (6) Chef de Clinique, Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

(7) Chef de Clinique, Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

(8) Chargé de cours, Service de Dermatopathologie, CHU Liège, Belgique.

(9) Chargé de cours, Service de Chirurgie plastique, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Aspect du cSCC du vertex avant l'immunothérapie (a), à 3 semaines de traitement (b) et à 6 semaines de traitement (c). Notez l'involution partielle de la masse tumorale.



ses antécédents, on note une néoplasie parotidienne droite (2002), plusieurs cSCC au niveau du front (mars 2014) et en préauriculaire droit (novembre 2017).

En mars 2015, la lésion ulcérée présente un diamètre de 1 cm. Une excision chirurgicale, suivie de greffe totale de peau, est réalisée et l'analyse histopathologique confirme la suspicion clinique d'un carcinome spino-cellulaire moyennement différencié, infiltrant, érodé, avec les tranches de section profonde envahies. Une radiothérapie complémentaire est alors proposée et refusée par le patient.

En janvier 2017, le patient présente une récurrence de cSCC sur la greffe du front. La lésion est excisée et la pièce d'exérèse présente un envahissement du plan de résection profond. Une radiothérapie est acceptée par le patient et administrée en 12 séances de 4 Gy en mars 2017.

En novembre 2017, une nouvelle récurrence de cSCC est observée sur la greffe du front. Une nouvelle exérèse est réalisée et il existe, *de novo*, une atteinte du plan chirurgical profond. Le patient refuse une radiothérapie complémentaire.

En octobre 2018, le patient présente une lésion ulcérée de 10 à 12 cm de diamètre, avec des bords bourgeonnants, inflammatoires, érythémateux et indurés. Il présente une effraction osseuse et des fuites de liquide céphalo-rachidien (LCR) sont notées. Un scanner cérébral montre une lésion invasive avec délabrement cutané et osseux au niveau frontal gauche, avec prise de contraste aux extrémités de la plaie. On retrouve également quelques adénopathies cervicales infra-centimétriques, une formation ganglionnaire homogène de 9 mm au bord superficiel du pôle supérieur de

la parotide gauche ainsi que de volumineuses adénopathies axillaires et sous-pectoraes, associées à une atteinte ganglionnaire médiastinale dans une moindre mesure. Un PET-scan est réalisé et montre une lésion intensément hypermétabolique frontale gauche, envahissant la paroi crânienne et s'étendant jusqu'à la couche méningée. Il existe aussi une lésion sous-cutanée intensément hypermétabolique pariéto-temporale droite. On note également la présence de multiples adénopathies sus- et sous-diaphragmatiques hypermétaboliques.

Vu la taille de la lésion et le refus du patient d'un traitement chirurgical ou par radiothérapie, un traitement par cémipimab est instauré, à raison d'une administration de 350 mg en intraveineuse toutes les 3 semaines.

Après deux administrations, on note une diminution de l'épaisseur du bord de la lésion et une régression de l'infiltration locale (Figures 1b, 1c). La tolérance, notamment gastro-intestinale, s'est avérée satisfaisante. Malheureusement, l'état général du patient se détériore rapidement. Dans les suites d'une crise d'épilepsie, le traitement est interrompu et un traitement de fin de vie est mis en place au domicile par son médecin traitant. Le décès est survenu rapidement par la suite.

DISCUSSION

Le pronostic des cSCC localement avancés et/ou métastatiques reste très réservé. Sans traitement, en présence des métastases ganglionnaires, la survie à 5 ans se situe entre 26 et 34 % (2), alors qu'avec un traitement précoce, si un seul ganglion est atteint, sans effraction capsulaire, la survie à 5 ans atteint 70 à 75 % (2). Or, la prise en charge d'un cSCC locale-

ment avancé et/ou métastatique, au-delà d'une approche chirurgicale ou radiothérapeutique, n'est pas codifiée et devra être décidée au cas par cas lors d'une concertation multidisciplinaire (COM) (Tableau I) (3-18).

Compte tenu de son efficacité, l'excision chirurgicale est le traitement de première intention. Elle est rarement contre-indiquée, et peut être envisagée même chez les patients âgés et affaiblis, ou lorsque le cSCC est situé sur des zones difficiles pouvant avoir des conséquences fonctionnelles et esthétiques.

Le rôle du ganglion sentinelle reste toujours débattu et il n'existe pas d'étude quant à sa valeur prédictive et son utilité. Les dernières recommandations conseillent de réaliser une biopsie de ganglion sentinelle ou une échographie chez des patients avec un cSCC de stades T2b et T3 (2). Les comorbidités d'une biopsie de ganglion sentinelle sont faibles et comprennent, notamment, le risque d'infection,

de lymphoedème, de sérome, d'hématome ou d'une réaction allergique au colorant (2). La lymphadénectomie isolée peut être utile chez des patients avec une métastase ganglionnaire unique de < 3 cm (19).

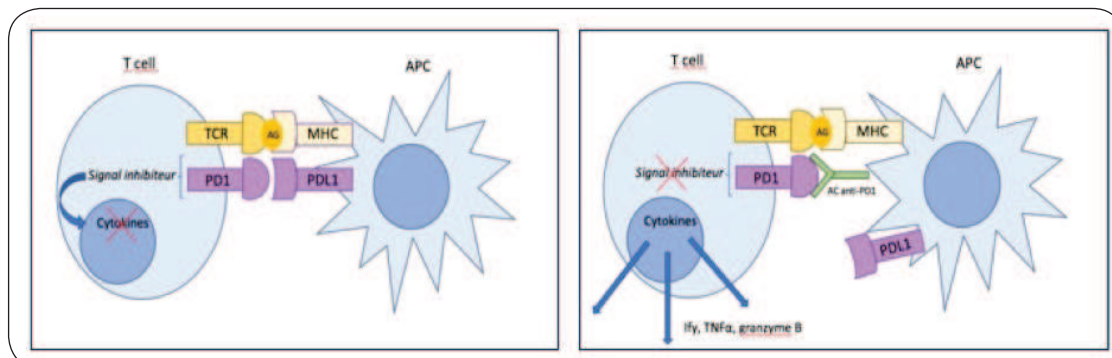
La radiothérapie adjuvante du site opératoire reste également débattue et devra être discutée au cas par cas. La radiothérapie adjuvante de l'aire ganglionnaire afférente peut améliorer la survie, en particulier si plusieurs ganglions sont atteints ou en cas d'effraction capsulaire (2).

Le bénéfice exact d'un traitement chimiothérapeutique isolé et/ou adjuvant reste controversé, d'où, *de novo*, l'importance de la COM. Les chimiothérapies classiquement utilisées sont les platines, soit en monothérapie ou en traitement combiné avec des taxanes, ou des inhibiteurs du récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor). La chimio-radiothérapie donnerait de meilleurs résultats que la radiothérapie seule (6), bien que d'autres auteurs affirment

Tableau I. Récapitulatif des différentes possibilités thérapeutiques des cSCC au stade avancé.

Type de traitement	Traitement
Chirurgical	Exérèse de la lésion + marges de 4 mm (si diamètre < 2 cm) à 6-10 mm
Radiothérapie	Sur la zone tumorale et/ou aire ganglionnaire afférente
Systémique	Chimiothérapies : - platines (cisplatine, carboplatine), - 5-fluorouracil, - taxanes (docétaxel, paclitaxel).
	Traitements ciblés : - inhibiteurs EGFR (erlotinib, cétuximab).
	Immunothérapies : - antagonistes PD1 (nivolumab, cémipimab).

Figure 2. Mécanisme d'action du cémipimab (AC anti-PD1). T-cell = cellule T cytotoxique, APC = cellule présentatrice d'antigène, TCR = récepteur de la cellule T, MHC = complexe majeur d'histocompatibilité, AG = antigène tumoral, PD1 = Programmed cell Death 1, PDL1 = Ligand Programmed cell Death 1.



qu'il n'y a pas de bénéfice additionnel d'un traitement hebdomadaire par carboplatine (7).

Depuis septembre 2018, le seul agent officiellement indiqué et reconnu par la FDA pour le traitement des cSCC localement avancés et/ou métastatiques est le cémipimab, un anticorps monoclonal humain dirigé contre le PD1 (Programmed cell Death 1). Lorsque le PD1, présent à la surface des cellules lymphocytaires T, est lié à son ligand PDL1 (présent sur la cellule tumorale), il empêche l'activation de la cellule T cytotoxique. Le cémipimab, en bloquant la liaison de PD1 à PDL1, lève l'inhibition sur la cellule T cytotoxique, et permet à cette dernière de produire et de libérer des cytokines pro-inflammatoires. Le rôle du cémipimab est, donc, de lever l'inhibition de la tumeur sur le système immunitaire (Figure 2). Des données émanant d'une étude de phase 1 sur le cémipimab montrent un taux de réponse globale de 52 % et un taux de maladie contrôlée de 70 %, avec une bonne tolérance clinique et, comme effet indésirable, une fatigue dans environ 20 % des cas (8).

Une autre étude récente évaluant l'efficacité et la tolérance du cémipimab à la dose de 3 mg/kg, en IV, toutes les 2 semaines, dans les cSCC localement avancés et métastatiques, montre une réponse clinique objective de 49 % et de 47 %, respectivement, avec un maintien de la réponse au-delà de 6 mois de 63 % et de 60 %, respectivement (4). Les effets indésirables les plus fréquents sont une fatigue, une éruption cutanée et de la diarrhée. Les effets indésirables graves sont de type «Immune-Mediated Adverse Reactions» (IMAR) et comprennent, notamment, les complications suivantes : pneumonie, hépatite, colite, insuffisance surrénalienne, hypo- et hyper-thyroïdie, diabète et des réactions au site d'injection (20).

CONCLUSION

Le cSCC a un pronostic réservé lorsqu'il est avancé et/ou métastatique. La prise en charge est peu codifiée, vu les réponses individuelles aléatoires aux différents traitements et le manque d'études. Une concertation multidisciplinaire est primordiale pour définir un traitement au cas par cas. Des nouveaux traitements comme le cémipimab, un antagoniste PD1, se sont montrés prometteurs, mais leur place dans l'arsenal thérapeutique contre le cSCC reste à définir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD.— Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*, 2018, **78**, 237-247.
2. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD.— Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol*, 2018, **78**, 249-261.
3. Jarkowski A 3rd, 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.
4. 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.
5. Sidaway P.— Cemiplimab effective in cutaneous SCC. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, **15**, 472.
6. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al.— Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 2015, **37**, 840-845.
7. 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**, 1275-1283.
8. Papadopoulos KP, Owonikoko TK, Johnson M, et al.— Cemiplimab (REGN2810): a fully human anti-PD-1 monoclonal antibody for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study. *J Clin Oncol*, 2018, **36**, 195.
9. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al.— Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015, **51**, 1989-2007.
10. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, GebSKI 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.
11. O'Bryan K, Sherman W, Niedt GW, et al.— An evolving paradigm for the workup and management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2013, **69**, 595-602.
12. Mackey M, Shahsavari A, Mackey VT.— Intraleisional 5-fluorouracil in the treatment of lower leg squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*, 2018, **17**, 1241-1243.
13. Dereure O, Missan H, Girard C, et al.— 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**, 721-730.

14. Trodello C, Pepper JP, Wong M, Wysong A.— Cisplatin and cetuximab treatment for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *Dermatol Surg*, 2017, **43**, 40-49.
15. Mecca C, Ponzetti A, Caliendo V, et al.— Complete response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to cetuximab plus paclitaxel. *Eur J Dermatol*, 2012, **22**, 758-761.
16. Gold KA, Kies MS, William WN Jr, et al.— Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer*, 2018, **124**, 2169-2173.
17. Read WL, Brumund KT, Weisman RA, Nguyen AQ.— Squamous cell carcinomas of the skin responsive to erlotinib: 5 cases. *JAAD Case Rep*, 2015, **1**, 153-156.
18. Blum V, Müller B, Hofer S, et al.— Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases. *Eur J Dermatol*, 2018, **28**, 78-81.
19. Ebrahimi A, Clark JR, Lorincz BB, et al.— Metastatic head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: defining a low-risk patient. *Head Neck*, 2012, **34**, 365-370.
20. Michot J, Bigenwald C, Champiat S, et al.— Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*, 2016, **54**, 139-148.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr AF Nikkels, Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.

Email : dermatologie@uliege.be