

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification pour le D.E.S. de Dermatologie et Vénéréologie

L'immunothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés inopérables, localement avancés ou métastatiques : modalités d'arrêt, de surveillance et récurrence à l'arrêt ; une étude rétrospective en vie réelle.

Immunotherapy in the treatment of unresectable, locally advanced, or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: modalities for discontinuation, monitoring and recurrence after discontinuation; a real-life retrospective study.

LAUDAT Clara

Né le 11/09/1997 à Mont-Saint-Aignan (76)

Sous la direction de Mme LECHEVALIER Diane

Membres du jury

Monsieur le Professeur MARTIN Ludovic		Président
Madame la Docteure LECHEVALIER Diane		Directrice
Monsieur le Docteur MAILLARD Hervé		Membre
Madame la Docteure ANNWEILER Gaëlle		Membre

Soutenue publiquement le :
27 juin 2025



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Mme LAUDAT Clara
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiante le **11/05/2025**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr
Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBÉE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
-------------	------------------------------------	----------

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTÉ	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie

CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier tout particulièrement ma directrice de thèse, le Dr Diane Lechevalier, pour son aide précieuse, son investissement et sa patience tout au long de ce travail. Un grand merci également pour son soutien tout au long de mon internat.

J'adresse également tous mes remerciements au président du jury de cette thèse, le professeur Ludovic Martin, pour son accompagnement bienveillant au cours de ces années d'internat, ainsi que pour son engagement auprès de notre formation.

Je remercie chaleureusement le Dr Hervé Maillard et le Dr Gaëlle Annweiler d'avoir accepté d'être membres de ce jury de thèse, ainsi que pour le temps et l'intérêt qu'ils ont consacrés à ce travail.

Je remercie sincèrement toutes les personnes ayant participé à l'élaboration de mon travail de thèse, notamment les pharmaciens hospitaliers du CHU d'Angers et du CH du Mans, l'équipe de recherche clinique du Mans ainsi que le Dr Marc Fadel pour son aide dans la réalisation des statistiques.

Je tiens également à remercier l'ensemble des médecins du service de dermatologie du CHU d'Angers qui, par leur compagnonnage et leur patience, ont grandement participé à ma formation : les docteurs Le Corre, Sigg, Berthin, Fayad-Kazour, Démoulins, Housset et Libert.

Un grand merci à l'équipe de dermatologie du CH du Mans, les docteurs Beneton-Benhard, Bara Passot, Berard, Dietrich et Letzelter, pour leur gentillesse et leurs enseignements.

Je remercie les services d'oncologie du Mans, de médecine interne du CHU, d'oncologie médicale et de radiothérapie de l'ICO Paul Papin pour ces stages hors filière, qui ont été riches d'apprentissages et d'expérience.

Un immense merci à mes parents, merci pour votre soutien infaillible tout au long de ces longues années d'étude ainsi que pour votre amour inconditionnel. Merci infiniment également à Alice et Benjamin, pour leur écoute et leurs encouragements.

Merci à mes autres proches, je pense particulièrement à mes grands-parents, merci pour toutes les belles choses que vous m'avez transmises. Merci à ma marraine, Isabelle, et à mon parrain, Christophe, qui veillent toujours sur moi. Merci également à mes oncles, tantes, cousins et filleul. C'est avec beaucoup de joie que je partage ce moment avec vous aujourd'hui.

À mes amies, grâce à qui je me suis toujours sentie bien entourée. À Charlotte, mon binôme dès le premier jour d'internat. À Camille, ma petite sœur d'adoption. À Amandine, ma seconde maman. À Clara, ma première coloc. À Clarisse, mon petit rayon de soleil.
Merci pour votre amitié sincère et pour ces bons moments partagés ensemble.

Je remercie vivement tous les amis que j'ai rencontrés au Mans et qui ont rendu l'internat beaucoup plus drôle et agréable : Xavier, Marine, Audrey, Alice, Nolwenn, Morgane, Roxane, Clara, Sarah et Baptiste. Merci pour ces soirées, ces week-ends et ces moments inoubliables ! Olivier et Gabriel, merci pour cette colocation mémorable et ces bons moments partagés ensemble malgré les goûts de décoration plus que douteux de certains d'entre vous...

REMERCIEMENTS

Merci à mes amis d'enfance, Clémence, Marion, Charlotte, Pauline, Marine, Inès, Solène et Aldahire, qui m'accompagnent depuis le début de ces années d'études, de concours et de stages avec beaucoup de patience et d'écoute. C'est enfin fini ! (ou presque du moins)

Merci à Louis, Cécile et Sixte, amis de Rouen, venus comme moi découvrir et adopter la douceur angevine. A Leila, merci pour ces belles soirées tourangelles et ces virées shopping.

Merci à tous mes anciens ou actuels co-internes en dermatologie avec qui j'ai partagé d'excellents semestres (et d'autres à venir !) : Antoine, Briec, Louis, Samuel, Chloé, Alizée, Pauline, Rose-Anne, Aymeric et les autres.

Merci à tous les internes que j'ai pu rencontrer au fil des stages, notamment Baptiste, Stéphanie et Éléonore, devenus des amis par la suite.

À mes amies de l'externat : Tiphanie, Angèle, Manon et Linda, merci pour votre soutien et pour toutes ces belles aventures à la Réunion et en Grèce mais aussi à Rouen que nous avons eu la chance de vivre ensemble.

Liste des abréviations

CE	Carcinome épidermoïde
cSCC/CEC	Carcinome épidermoïde cutané
CEC Ia/ laSCC	Carcinome épidermoïde cutané localement avancé
CECm/mSCC	Carcinome épidermoïde cutané métastatique
PS	Indice de Performance status selon l'Organisation Mondiale de la Santé
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
ESMO	European Society For Medical Oncology
CMM	Chirurgie micrographique de Mohs
IMC/BMI	Indice de Masse Corporelle
RC/CR	Réponse complète
RP/PR	Réponse partielle
SD	Maladie stable
PD/DP	Progression de la maladie
PD1/ PD-L1	Programmed cell Death protein 1/ Programmed cell Death protein 1 ligand
LDH	Lactate deshydrogenase
EI/AE	Effet indésirable
TDM/CT	Tomodensitométrie
IRM/MRI	Imagerie par resonance magnétique
MNA	Mini Nutritional Assessment
INCa	Institut National du Cancer
GUG	Get Up and Go Test

Plan

PRÉAMBULE À L'ÉTUDE

1. Épidémiologie
2. Facteurs de risque
3. Physiopathologie
4. Diagnostic
5. Pronostic et critères de mauvais pronostic
6. Traitement local
7. Curage ganglionnaire
8. Radiothérapie
9. Traitements systémiques
10. Effets secondaires de l'immunothérapie
11. Introduction à l'étude

ABSTRACT

INTRODUCTION

MATERIALS AND METHODS

1. Inclusion criteria
2. Data collection
3. Statistical analyses

RESULTS

1. Patients characteristics
2. Reasons for discontinuation
3. Best response to immunotherapy
4. Factors influencing response to immunotherapy
5. Immune-related side effects
6. Monitoring at the end of immunotherapy
7. Relapse and relapse management

DISCUSSION

CONCLUSION

DISCUSSION/PERSPECTIVES

BIBLIOGRAPHIE

LIST OF FIGURES

LIST OF TABLE

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

Immunothérapie dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané non opérable, localement avancé ou métastatique : modalités d'arrêt, de surveillance et récurrence ; une étude rétrospective en vie réelle.

Clara LAUDAT¹ ; Yannick LE CORRE¹ ; Hervé MAILLARD² ; Ludovic MARTIN¹ ;
Nathalie BENETON² ; Diane LECHEVALIER¹.

1. Service de Dermatologie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers

2. Service de Dermatologie du Centre Hospitalier du Mans

PRÉAMBULE À L'ÉTUDE

1. Épidémiologie

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents, avec en première place les carcinomes basocellulaires suivis des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC). Tous deux sont des tumeurs développées aux dépens des kératinocytes. On estime que les carcinomes épidermoïdes cutanés représentent entre 20 et 50% de l'ensemble des cancers cutanés (1,2). Ils touchent majoritairement les patients âgés et leur incidence est plus élevée chez les hommes (sex-ratio autour de 2).

L'incidence et la prévalence exactes des CEC en France sont difficiles à estimer en raison du manque de distinction entre l'origine muqueuse et cutanée de certains CE, ainsi que du manque de déclaration systématique auprès du Registre National des Cancers. Seuls deux départements en France ont conservé l'enregistrement des CEC (le Doubs et le Haut-Rhin)(3,4): leurs données confirment l'augmentation de l'incidence ainsi que la prédominance masculine.

L'âge moyen au diagnostic est de 74,4 ans chez les hommes et de 77 ans chez les femmes dans les données du registre du Doubs. Dans une autre étude prospective de Champagne-Ardenne (5), l'incidence annuelle des CEC est de 30 pour 100 000 habitants. Dans une étude menée par la Mayo Clinic au Minnesota (6), l'incidence des CEC est de 207,5 cas pour 100 000 habitants par an chez les hommes et de 128,8 cas pour 100 000 habitants par an chez les femmes. L'incidence a augmenté de 263% entre les années 1976/1984 et les années 2000/2010, en raison du vieillissement de la population et des habitudes d'exposition solaire.

2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de CEC incluent l'exposition solaire cumulée, l'âge avancé, le sexe masculin et le phototype clair (7).

L'immunosuppression est à la fois un facteur de risque de survenue de CEC (risque relatif par rapport à la population générale multiplié par 50 à 200)(8) mais également d'agressivité, de rechute locale ou à distance.

L'exposition aux radiations ionisantes (9) et aux produits chimiques tels que l'arsenic et les hydrocarbures polycycliques (10) fait également partie des facteurs de risque environnementaux.

Plus rarement, le facteur prédisposant est une plaie chronique, un ulcère, une cicatrice de brûlure ou toute autre source d'inflammation chronique.

Certaines maladies génétiques prédisposent quant à elles au risque de survenue de carcinomes cutanés tels que le *xeroderma pigmentosum* ou encore l'albinisme oculocutané.

3. Physiopathologie

La plupart des CEC apparaissent de novo. Cependant certains se développent à partir de lésions pré-cancéreuses telles que les kératoses actiniques ou encore à partir de lésions non invasives tels que les CE in situ, également appelés maladie de Bowen. Une partie de ces lésions pré-cancéreuses vont persister, d'autres vont régresser spontanément et certaines de ces lésions vont continuer d'acquérir des altérations génétiques et épigénétiques conduisant à un CE invasif. Il existe ainsi un continuum entre kératose actinique, carcinome épidermoïde in situ et carcinome épidermoïde invasif.

Les dommages de l'ADN sont secondaires à des facteurs exogènes, comme la lumière UV, les produits chimiques et les rayonnements ionisants, et entraînent des mutations. Si ces modifications génétiques et épigénétiques ne sont pas réparées, elles s'accumulent et permettent à la cellule cancéreuse d'acquérir de nouvelles propriétés, comme résister à l'apoptose, se multiplier ou bloquer la différenciation. Les CEC ont une charge mutationnelle très élevée, atteignant jusqu'à 4 fois celle des mélanomes (11).

Les 4 principales mutations identifiées (12) dans les CEC sont :

- des mutations de TP53, un gène suppresseur de tumeur,
- des mutations de CDKN2A, un gène impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire,
- des mutations de RAS (HRAS, NRAS et KRAS), responsables de la transduction du signal cellulaire *via* les MAPkiseses
- des mutations de NOTCH1-3, également un gène suppresseur de tumeur agissant comme événement de contrôle dans la carcinogenèse du CEC. Les mutations de ce gène jouent un rôle dans la prolifération, la survie et la différenciation des kératinocytes.

Des dizaines d'autres mutations (PIK3CA, KNSTRN, FAT1, EGFR etc.) ont été identifiées. Toutes ces mutations sont des cibles potentielles pour de futurs traitements par thérapie ciblée.

4. Diagnostic

Cliniquement, le CEC invasif se présente comme une papule ou un nodule indolore de croissance lente, qui associe le plus souvent une hyperkératinisation, une ulcération centrale et une base infiltrée. Il apparaît majoritairement sur des zones photo-exposées telles que le visage, le cuir chevelu, les oreilles, le cou et les membres supérieurs.

Le diagnostic est histologique et repose sur l'analyse d'un prélèvement (biopsie ou exérèse). On y retrouve des kératinocytes atypiques provenant de l'épiderme et qui s'infiltrant dans le derme. Les caractéristiques morphologiques de différenciation sont présentes de manière variable et comprennent la formation de globules cornés, la parakératose et la dyskératose. Ils sont classés en fonction de leur degré de différenciation.

La tumeur s'infiltrant et progresse au niveau local à travers les fascias, le périoste, le périchondre et les nerfs. Au niveau systémique, la dissémination à distance se fait *via* les voies lymphatiques dans 80% des cas.

5. Pronostic et critères de mauvais pronostic

Le pronostic global des CEC est excellent avec un taux de guérison à 5 ans de 90%. Dans une large étude de cohorte rétrospective menée à Boston (13), le taux de récurrence était de 4,6%, le taux d'envahissement ganglionnaire de 3,7% et le taux de mortalité spécifique était de 2,1%. Des critères de mauvais pronostic ont été identifiés dans la littérature (14). Ils sont associés à un risque accru de récurrence, d'atteinte à distance et de mortalité. Il s'agit de la taille supérieure à 2 cm, d'une localisation de la tumeur au niveau de zones à risque (oreilles, lèvres, tempes, zone ano-génitale), d'un faible degré de différenciation, des sous-types histologiques desmoplastiques, acantholytiques ou mucoépidermoïdes, de la présence d'une invasion péri nerveuse (15) ou d'un envahissement du plan profond.

La survenue d'une récurrence et le statut immunodéprimé sont également des facteurs de mauvais pronostic.

Tous ces facteurs permettent de classer les patients en deux groupes, les CEC à risque modéré et les CEC à haut risque. Cette classification permet d'adapter la prise en charge et la surveillance (**Annexe I**)

6. Traitement local

Dans la plupart des cas, le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale de la lésion avec des marges de 4 à 6 mm pour les tumeurs de bon pronostic (16). Les recommandations européennes préconisent une excision avec des marges entre 6 à 10 mm lorsqu'un critère de mauvais pronostic est présent (17).

Lorsque la chirurgie du CEC concerne une zone où les marges d'excision peuvent entraîner une altération fonctionnelle importante, le traitement par chirurgie micrographique de Mohs (CMM), constitue une alternative intéressante. Cette technique consiste à analyser en temps réel les berges du tissu excisé par l'anatomopathologiste afin de déterminer si l'exérèse est en marge saine ou atteinte. Cette technique est très performante et permet de diminuer le taux de récurrence par rapport à la chirurgie standard. Dans une étude multicentrique et prospective, Leibovitch et al. (18), ont rapporté un taux de récurrence à 5 ans après CMM de 2,6% pour les CEC primaires et de 5,9% pour les CEC récidivants.

Cependant cette technique étant très chronophage et coûteuse, elle est réservée à des cas particuliers et n'est réalisée que dans quelques centres experts en France.

7. Curage ganglionnaire

Aucune étude n'a démontré de bénéfice à la réalisation d'un curage ganglionnaire prophylactique. De même, le rapport bénéfice/risque est défavorable à la réalisation d'un ganglion sentinelle (19,20). En cas de CEC à haut risque, une échographie ganglionnaire de la zone de drainage est proposée. Lorsque l'échographie révèle la présence d'une adénopathie pathologique, une biopsie doit être réalisée afin de confirmer la nature de l'adénopathie.

En cas d'envahissement ganglionnaire tumoral, un curage ganglionnaire est indiqué. Une radiothérapie de l'aire ganglionnaire opérée est discutée en fonction de l'histologie définitive du curage.

8. Radiothérapie

Bien que le traitement de référence du CEC reste la chirurgie, la radiothérapie est une technique ayant de nombreuses indications dans son traitement. Les recommandations françaises (21) de prise en charge des CEC proposent la radiothérapie comme traitement curatif lorsque la chirurgie est impossible ou refusée par le patient.

Dans le cas de reliquat tumoral persistant avec une reprise chirurgicale impossible ou en cas d'engainements péri nerveux, un traitement complémentaire par radiothérapie (externe ou curiethérapie) peut être réalisé afin d'obtenir un meilleur contrôle local de la maladie et de diminuer le taux de récurrence (22).

La curiethérapie est également adaptée au traitement du CEC de la lèvre, avec un taux de contrôle local à 5 ans de 98,5%, 96,5% à 90% (respectivement pour les stades T1, T2, T3) après un traitement à l'iridium192 (23). La curiethérapie est un traitement adapté

aux autres zones complexes péri-orificielles telles que les paupières, le sillon nasogénien et le sillon rétro-auriculaire.

En cas d'envahissement ganglionnaire, une radiothérapie adjuvante peut-être envisagée en fonction du nombre de ganglions atteints ou en cas de curage incomplet.

Elle est contre-indiquée chez les patients atteints de *xeroderma pigmentosum* en raison du risque accru de cancers radio-induits secondairement à un défaut du système de réparation de l'ADN.

9. Traitements systémiques

Dans une minorité de cas, les CEC ne sont pas accessibles à des traitements locaux du fait de leur stade avancé ou de leur caractère métastatique. Une prise en charge systémique est alors nécessaire. Les traitements historiques comprenaient des chimiothérapies à base de carboplatine, de cisplatine, de paclitaxel, de bléomycine, de 5-fluorouracil, de capecitabine ou encore de méthotrexate. Leur efficacité était modeste et s'accompagnait d'une toxicité importante dans cette population de patients âgés.

Les taux de réponse rapportés dans les études étaient très variables d'une étude à l'autre (de 14,3 % à 84 %) (24,25), en raison de différences dans les schémas de traitement, de la courte durée de réponse et d'un biais de publication. La plupart de ces rapports publiés sont de petites séries de cas ou des études d'observations isolées.

Par la suite, des thérapies ciblées comme le cétuximab ont été proposées pour traiter les CEC. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique humain et murin ayant une forte affinité pour l'EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor). Il permet de bloquer la dimérisation du récepteur, son activation et la transduction du signal des voies Ras-Raf-

MEK-ERK, PIK3CA et JAK/STAT (26), impliquées dans la prolifération, la différenciation et la survie des kératinocytes.

Une étude de phase II (27) évaluant l'efficacité du cétuximab en 1^{ère} ligne de traitement systémique chez les patients atteints d'un CEC à un stade avancé, a révélé un taux de réponse objective de 25% ainsi qu'une stabilisation de la maladie chez 41% des patients à 6 semaines. De même, la combinaison du cétuximab avec la chimiothérapie à base de cisplatine a obtenu de meilleurs résultats par rapport à l'administration de cisplatine seul chez les patients atteints de CE de la tête et du cou dans une étude randomisée de phase III (28), mais sans effet significatif sur la survie globale.

Depuis quelques années, l'arrivée de l'immunothérapie dans le traitement des cancers notamment dans la prise en charge du mélanome a révolutionné la prise en charge des cancers cutanés. Leur mécanisme d'action repose sur la restauration d'une immunité antitumorale. Des points de contrôle immunitaires positifs et négatifs assurent un équilibre entre la défense de l'hôte contre les antigènes tumoraux et l'auto-immunité. Les cellules tumorales arrivent à déjouer le système immunitaire pour ne pas être reconnues comme des cellules anormales afin de ne pas être attaquées et détruites. Ces points de contrôle immunitaire (CTLA-4, PD-1 et PD-L1) sont des récepteurs de surface des lymphocytes T qui, lorsqu'ils sont activés, désactivent la fonction immunitaire à différentes étapes du cycle immunitaire. Leur inhibition par le traitement (anti-CTLA-4, anti-PD1, anti-PD-L1) permet ainsi l'activation continue des lymphocytes T et renforce l'immunité antitumorale.

Rischin et al. (29) dans une étude de phase II ouverte, non randomisée, multicentrique ont étudié l'administration du cémipimab (anti-PD1) chez des patients atteints de CEC localement avancés ou métastatiques. Le taux de réponse était de 45,2%. Les effets

secondaires décrits étaient fréquents (survenus chez 63,4% des patients), mais ils n'ont conduit à l'arrêt du traitement que dans 5,4% des cas. Une étude en ville réelle (30) retrouvait un taux de réponse de 58%. Des effets secondaires étaient présents chez 42,7% des patients (majoritairement de grade I-II) dont 9,2% de grade III-IV ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Le pembrolizumab (anti-PD1) a également prouvé son efficacité dans l'étude KEYNOTE-629 (31), une étude de phase II multicentrique, non randomisée, non contrôlée, avec un taux de réponse de 50% dans les CECIa (localement avancés) et un taux de réponse de 35,2% dans les CECm (métastatiques). 69,2% des patients ont présenté des effets indésirables, dont 11,9% d'effets indésirables supérieurs au grade III.

10. Effets secondaires de l'immunothérapie

L'immunothérapie peut également réactiver le système immunitaire contre des cellules saines de l'organisme et être ainsi à l'origine de symptômes auto-immuns ou de pathologies inflammatoires. Ces effets secondaires peuvent toucher tous les organes et tissus. Les plus fréquents sont l'asthénie, les atteintes endocriniennes (hypo ou hyperthyroïdie, insuffisance corticotrope etc.), les atteintes cutanées (prurit, rash, exanthème maculo-papuleux, etc.), les atteintes hépato-gastro-entérologiques (colites, gastrites ou hépatites immuno-induites), l'anémie ou encore les pneumopathies (32). Les études en vie réelle retrouvent une fréquence d'effets secondaires de tout grade entre 42,7% et 97,7% (33), cela témoigne d'une grande hétérogénéité dans le recueil des effets secondaires. Cependant la fréquence des effets secondaires de grade $\geq$ III est comparable dans les différentes cohortes (environ 20% en vie réelle contre 29-42% dans les études de phase II)(34). En général, leur traitement repose sur la suspension de

l'immunothérapie et l'administration de corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse (35). Des recommandations pour la prise en charge de ces effets secondaires immuno-induits ont été éditées par l'ESMO (European Society For Medical Oncology) entre autres.

11. Introduction à l'étude

Les dernières recommandations européennes et françaises proposent ainsi l'immunothérapie en première ligne de traitement dans la prise en charge des CEC de stade avancé, inopérables ou métastatiques (36). Elle permet d'obtenir une réponse clinique et une survie sans progression significative. Leur profil de tolérance est satisfaisant notamment dans cette population âgée présentant des comorbidités.

Si les indications de l'immunothérapie dans le traitement des CEC sont désormais clairement établies, leurs modalités d'arrêt le sont moins, notamment en cas de rémission clinique ou de stabilité de la maladie. Dans cette étude rétrospective, nous allons étudier les pratiques de 2 services hospitaliers français de dermatologie concernant les modalités d'arrêt de l'immunothérapie, la surveillance à l'arrêt et le taux de récurrence.

ABSTRACT

Introduction. Anti-PD1 immunotherapy is now the standard treatment for advanced, unresectable, or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). It induces clinical responses and prolongs progression-free survival, while having an acceptable safety profile. However, there are currently no guideline on when to stop treatment, how long treatment should last, or what follow-up care is needed after treatment has stopped.

Subjects and methods. This is a retrospective, real-life study analysed data from 100 patients with locally advanced or metastatic cSCC who were received at least one dose of anti-PD1 between January 2017 and June 2024 in the dermatology departments of Angers University Hospital and Le Mans Hospital.

Results. Treatment was discontinued due to a complete response (CR) or partial response (PR) in 33% of cases, disease progression (DP) in 28%, adverse events (AE) in 9%, and death in 20%. The response rate achieved was 54.6%. Stable disease (SD) was observed in 9.3% of patients and DP in 36.1%. Treatment duration was < 6 months for 48% of patients and > 6 months for 52%. Follow-up was organised on a quarterly basis for 73.9% of patients and biannually for 19.6%. Most patients were regularly evaluated using a PET scan (45.7%) or CT scan (19.6%). 17.4% of patients were monitored by clinical examination alone. During follow-up, four patients relapsed between 4 and 7 months after the last infusion.

Conclusion. As relapses occurred early after discontinuation of anti-PD1 treatment, the monitoring schedule could be adapted with an increased frequency of reassessment in the first year, followed by less frequent reassessments after 1 year of prolonged response. Finally, for patients with easily measurable disease, clinical examination alone

could be used to assess relapse, reducing the number of imaging procedures for this elderly population.

INTRODUCTION

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) accounts for between 20-50% of all skin cancers (1,2). Its prevalence is increasing dramatically as a result of an ageing of the population and sun exposure habits (4,6,7). cSCC mainly affects older patients, with a median age at diagnosis of 76 years (3).

The overall prognosis for cSCC is good, with a 5-year cure rate of 90% and a specific mortality rate of 2% (13). In most cases, local treatments such as surgery and radiotherapy are effective. In a minority of cases, cSCC cannot be treated locally due to advanced, unresectable, or metastatic disease. In these cases, systemic treatment is required. The advent of immunotherapy for skin cancer has largely replaced the historic cytotoxic treatments, which had mediocre efficacy and significant side effects.

Studies by Rischin et al. (29) and Hugues et al. (31) evaluating the efficacy of anti-PD1 agents in the treatment of locally advanced (laSCC) or metastatic SCC (mSCC) showed a response rates of 45.2% for cemiplimab and 50% in laSCC and 35.2% in mSCC for pembrolizumab, respectively. Side effects were common (between 60 and 70%) but were mainly grade I-II. Grade III-IV adverse events leading to treatment discontinuation occurred in 9.2% and 11.9% of patients respectively.

According to the latest European guidelines update in 2023 (37), anti-PD1 therapy is now the first-line treatment for advanced, unresectable or metastatic cSCC. It provides an increase in progression-free survival and a clinical response, with a satisfactory safety profile in this elderly population with comorbidities.

To our knowledge, there are no recommendation on when to discontinue immunotherapy in cSCC once a clinical response has been achieved, on the minimum duration of treatment required to maintain a response, or how to follow up after discontinuation.

The primary endpoints of this study were to evaluate the reasons for discontinuing immunotherapy, follow-up procedures, and relapses following a clinical response. The study also aimed to analyse the factors associated with relapse. The secondary endpoints were the response rate and real-world safety.

MATERIALS AND METHODS

1. Inclusion criteria

This retrospective, descriptive, bicentric study was carried out in the dermatology departments of Angers University Hospital and Le Mans Hospital. Patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (stage II or III, unresectable or ineligible for radiotherapy based on multidisciplinary consultations) or metastatic cSCC (defined as disease beyond regional lymph node involvement) who had received at least one anti-PD1 infusion between January 2017 and June 2024 were included in the study. Immunotherapy treatment had to have been discontinued before the end of the study period. The diagnosis had to be confirmed by histology. Patients had to be over 18 years of age. No minimum follow-up was required.

This project was carried out with the approval of the Local Ethics Committee (registration number 2023-110). An information letter was sent to the patients included in the study (**Annexe II**). The study protocol was declared to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL; AR23-0095V0).

2. Data collection

Demographic and clinicopathological data such, as age, weight, height, BMI, performance status (PS), LDH level, medical history, tumour stage, primary and metastatic sites, clinical and histological poor prognostic criteria, previous treatments received, efficacy, duration, tolerability of treatment and reason for discontinuation, follow-up modalities were collected from electronic medical records.

Immunotherapy adverse events were collected and categorised by organ involvement (rheumatology, hepatogastroenterology, dermatology, endocrinology, nephrology, neurology, biology or general), without collecting severity due to lack of systematic mention in the electronic patient records.

Reasons for discontinuation were categorised as follows: complete or partial response, stability, side effects, progression, death or other.

The best response achieved during treatment was collected from the clinical conclusions and radiology reports during the entire follow-up period. Complete response (CR) was defined as complete regression of the lesion(s); partial response (PR) as clinical/radiological tumour reduction with detectable tumour persistence; disease progression (DP) as clinical/radiological increase of the lesion(s) or appearance of a new lesion(s), and stable disease (SD) as neither response nor DP. The response rate was defined as CR + PR.

Follow-up was calculated from the date of last treatment date until the latest report, or until the end of the data collection period (i.e. June 2024).

Off-treatment relapse-free survival was calculated from the last of the infusion received until the date of clinical or imaging evidence of relapse was observed.

3. Statistical analyses

All data were collected in an anonymised database and analysed as a single patient cohort.

First, a descriptive analysis of participant characteristics was performed, using numbers (percentages) for qualitative variables and means $\pm$ standard deviations or medians [interquartile range (IQR)] for quantitative variables.

A chi-squared test (or Fisher's exact test) was then used to identify the predictive factor for a good therapeutic response. Results were considered significant if $p < 0.05$.

Microsoft Excel (version 14.0.7268.5000, SP2 MSO, Microsoft Corporation by Impressa Systems, Santa Rosa, California) and "R++, l'essentiel" (version 1.6.15, Christophe Genolini, Andeol Evain, Julien Lopez, Marc Heinrich, released 2024-04-18, Toulouse, France) were used to perform statistical analyses.

RESULTS

1. Patients characteristics

This retrospective study included a total of 100 patients between June 2017 and June 2024. The median age at the start of treatment was 84 years (range 50-103 years), and the majority of patients were male (68%). Performance status (PS) data were available for 73% of patients, 62% of whom had a PS of 0 or 1. The mean BMI was 25.6 (± 6.21) kg/m².

In our cohort, 15% of patients had a history of blood disorders, 12% were immunosuppressed (due to being transplant patients or having autoimmune or inflammatory diseases that require immunosuppression, or due to the consequences of haematological chemotherapy), 81% had cardiovascular disease (hypertension, myocardial infarction, stroke, others diagnosis), and 11% had cognitive disorders.

The primary tumour site was mainly the head and neck (65%), followed by the lower extremities (15%), the upper extremities (14%), the trunk (4%) and the genitalia (2%). The pre-treatment TNM stage was stage III in 69% of patients, stage II in 19% and stage IV in 12%. The metastatic sites were lymph nodes (57%), skin (32%), bone (25%), parotid gland (9%), lung (7%) and brain (4%). The demographic and clinicopathological characteristics of the study population are shown in **Table 1**.

All patients for whom data were available had at least one criterion for a poor clinical and/or histological prognosis of their primary tumour.

Prior treatment of the primary tumour consisted of surgical excision (78%), external beam radiotherapy or brachytherapy (39%) and lymph node dissection (15%). First-line chemotherapy was administered to 8% of patients, mainly with cisplatin $\pm$ 5-fluorouracil

(5-FU) and paclitaxel or docetaxel. 6% of patients also received anti-EGFR (cetuximab) as the first-line treatment. The median follow-up period for the cohort was 14 months.

2. Reasons for discontinuation

In our cohort, immunotherapy was discontinued due to a complete or partial response in 33% of cases, disease progression in 28%, side effects in 9% or death in 20%. The average age of the patients who died was 84.6 years. Causes of death included disease progression, infection, cardiac decompensation, acute pancreatitis, and immune-related side effects such as Evans syndrome (in one patient). Seven patients were lost to follow-up or chose to discontinue treatment for other reasons.

3. Best response to immunotherapy

Three patients could not be re-evaluated due to the early discontinuation of immunotherapy. Complete responses were observed in 39 patients (40.2%), and partial responses in 14 patients (14.4%), giving a response rate of 54.6%. Disease stability was observed in 9 patients (9.3%) while disease progression was observed in 35 patients (36.1%).

4. Factors influencing response to immunotherapy

There was no significant difference in the best response achieved according to gender ($p=0.51$), initial PS, initial tumour location, TNM stage or the presence of an adverse event (**Figure 1**). However, PS status at the end of treatment differed significantly according to the best response achieved, with comparatively better PS (0-1) in

responding patients versus worse PS (2-3-4) in patients with stable or progressive disease (**Figure 2**). Similarly, the response achieved was significantly worse in patients with a history of immunosuppression ($p=0.028$), or with a higher proportion of stable/progressive disease in immunocompromised patients (20.45%) than in immunocompetent patients (5.66%). Two patients were renal transplant recipients, and both had unfavourable outcomes (disease progression or death due to intercurrent complications); however, neither experienced rejection of their renal grafts.

The response achieved differed significantly according to the duration of treatment. In patients treated for >6 months, 74% responded and 30% progressed. Conversely, in patients treated for <6 months, 70% progressed and 26% responded. Baseline LDH levels were significantly lower in responders than in non-responders (mean 218 vs. 279.5 UI/L). Patients who progressed on immunotherapy could start a new line of anti-EGFR treatment or chemotherapy or palliative radiotherapy.

5. Immune-related side effects

Adverse events (AEs) were reported in 48 patients (53% of patients). These led to the discontinuation of immunotherapy in 9 patients. The most common AEs were asthenia and general deterioration (32.2%), followed by dermatological (16.7%), gastrointestinal (6.7%), endocrine (5.6%), cardiovascular (5.6%), haematological (4.4%), rheumatological (4.4%), renal (2.2%) and neurological (1.1%) involvement.

Most patients experienced one AE, 20% experienced ≥ 2 AEs, and 4.4% experienced ≥ 3 AEs. In our study, the incidence of AEs was 31.4% in patients aged ≥ 70 years and 28.6% in patients aged <70 years.

6. Monitoring at the end of immunotherapy

Follow-up after discontinuation of immunotherapy was initiated for 46 patients. Follow-up was quarterly for 73.9% of patients and biannually for 19.6%. Most patients underwent regular follow-up with PET scan (45.7%) or computed tomography (CT) scan (19.6%). A minority of patients (6.6%) underwent dual imaging (PET scan + CT, PET scan + ultrasound or PET scan + MRI). Finally, 17.4% of patients underwent clinical examination alone.

7. Relapse and relapse management

During a median follow-up period of 14 months, 4 relapses occurred between 4 and 7 months after the last immunotherapy infusion. Of these patients, one had a complete response to immunotherapy, two had a partial response and one had stable disease. Treatment duration was 6 months for one patient, between 6-12 months for two patients and between 12-18 months for the fourth patient. In half of the cases, relapse was observed on clinical examination in the form of a recurrence and/or increase in size of the original lesion or the appearance of lymph node involvement. In the other half of cases, the recurrence was seen on imaging (PET scan). One patient was able to undergo surgery at the time of recurrence, while another received treatment with cetuximab combined with radiotherapy. The other two patients received palliative care only.

DISCUSSION

This retrospective, real-world study of a large French cohort of 100 patients confirms the efficacy and durability of responses achieved with anti-PD1 for the treatment of unresectable or radiotherapy ineligible stage II/III/IV cSCC. Our response rate of 54.6% is comparable to those observed in the prospective KEYNOTE-629 study, which evaluated the efficacy of pembrolizumab (31) and to the 58% response rate observed in a real-world study of cemiplimab (30).

The response rate to previous in the cytotoxic chemotherapy was highly variable between studies (from 14.3% to 84%) (25), due to differences treatment regimens, poor tolerability and a short duration of response. A phase II study (27) evaluating the efficacy of cetuximab as a first-line systemic therapy for patients with head and neck cSCC showed a response rate of 28% at 6 weeks. A retrospective German study (38) found that the combination of chemotherapy and/or cetuximab achieved disease control in 53.6% of cases. This may be an alternative when anti-PD-1 therapy is contraindicated. Responses were maintained after discontinuation in most patients and lasted up to 5 years. The number of observed relapses was low (4 patients) which did not allow us to analyse factors that might be associated with relapse or to conclude on an optimal treatment duration. However, even in complete remission, relapse was possible, highlighting the need to monitor these patients.

The optimal duration of treatment for cSCC in the presence of a complete or partial response is not known. Continuing immunotherapy indefinitely is associated with late toxicities and additional financial costs. A French retrospective study (39) of 48 patients with a complete response after treatment with cemiplimab for locally advanced or

metastatic cSCC, found that treatment was continued for an average of 3.1 months after remission, with no recurrence after an average follow-up of 17 months.

For patients receiving immunotherapy more than 6 months and with a partial response, the possibility of local treatment of their disease by surgery or radiotherapy arises. This option was not the standard of care in this study, but it opens the way for further reflection on how to reduce treatment times. Ongoing neoadjuvant studies will probably help to determine the best management strategy.

Several authors have investigated the risk of relapse following the discontinuation of immunotherapy for metastatic melanoma. In the study by Robert C. et al. (40), immunotherapy was stopped in there was a CR after at least 6 months of treatment and 2 imaging examinations confirming the CR. Progression-free survival at 24 months was 90.9%. These results encourage the proposal of earlier discontinuation in the event of CR in metastatic melanoma. Prospective studies are expected to determine the optimal treatment duration for cSCC.

We found correlations between response to treatment and treatment duration beyond 6 months. This is probably due to an immortal time bias, given that treatment is generally continued in patients who respond and are well tolerated. It is also worth noting the existence of delayed responses to immunotherapy (after more than 3 months) and the benefit of continuing immunotherapy in the presence of a partial response or stable disease. In the population of patients treated for less than 6 months, progression is a common reason for stopping treatment and switching to cetuximab or chemotherapy.

Monitoring (clinical or imaging) after discontinuation of anti-PD1 therapy is poorly studied which is the originality of this study, even though it may have an impact on patients' quality of life and incur financial costs. In more than 76% of cases, imaging was

performed regularly as part of monitoring, and in 2 patients, relapse was detected before clinical onset. For this elderly population, for whom quality of life is the main objective, the possibility of clinical follow-up without imaging should be discussed more often since it was the case in only 17.4%. Given the low recurrence rate, the need for surveillance with repeated imaging is questionable, particularly for patients with comorbidities, as multiple appointments can lead to significant asthenia. Clinical examination alone seems reasonable and useful for screening for recurrence when the disease is easily measurable. This is also the case for patients with neurocognitive disorders where symptomatic management is the priority.

As all recurrences occurred early, it seems important to have close follow-up after stopping immunotherapy. This would allow treatment with surgery or radiotherapy to be considered, or the anti-PD1 to be resumed if surgery or radiotherapy are not possible. In our cohort, 3 patients were retreated with immunotherapy for their cSCC; but they discontinued their new treatment sequence within < 6 months due to side effects or disease progression. Of these patients, 2 achieved a partial response. Currently, there are no data on rechallenge with immunotherapy in cSCC. However, rechallenge with immunotherapy in patients with advanced melanoma who responded to first-line immunotherapy is encouraging, with a response rate of 54% (41).

As previously described (8), immunosuppression is a risk factor for disease progression and a poorer response to therapy. Several small studies (42,43) have reported a renal graft rejection rate between 0 to 14.3% in patients treated with cemiplimab for cSCC. This confirms the importance of prevention and early detection in this population.

Performance status (PS) is directly related to disease progression, with PS remaining satisfactory (0-1) in the responding population, while PS worsens with disease

progression or stability. Our study shows that treatment does not improve the general condition of patients with a high PS at baseline. This suggests that the risk/benefit ratio is unfavourable for this group and the use of immunotherapy should be discussed carefully. Conversely, in patients in good general health, PS remains stable throughout treatment. With an average age of 82 in our cohort, age does not seem to be a limiting factor. It is important to take patients' general condition and physiological age into account. Assessing the quality of life of treated patients may be relevant. The high percentage of deaths during treatment (20%) is difficult to interpret due to a lack of data. For some patients, death is a fatal progression of the disease, for others it is the decompensation of a disorder, or an intercurrent event unrelated to the treatment. It is not possible to confirm the absence of a link with immunotherapy.

The incidence of AEs was 53%, which is consistent with the published literature on the tolerability of immunotherapy (33,34). Several real-life studies have confirmed the good tolerability of these treatments in elderly populations, with an incidence and severity similar to that observed in younger populations. However, the nature of AEs differs according to age. In an observational study, Paderi A. et al (32), showed an overrepresentation of cutaneous AEs in patients aged over 70 years, and conversely an increased frequency of endocrine and rheumatological AEs in younger patients. We did not find a predominance of cutaneous or endocrine AEs according to age in our cohort.

The recommendations of the French National Public Cancer Institute advocate using the G8 score to guide management in patients over 75 years of age (44). Assessing comorbidities, higher functions and autonomy provides a better assessment for systemic treatment. Other tools, such as nutritional assessment using the Mini Nutritional Assessment (MNA) and motor assessment using the Timed Get Up and Go (GUG) have

been shown to predict a high risk of early death when an abnormally low or high score is present at the start of chemotherapy (45). These scales are easy to use and require relatively little time or additional testing, and they should be incorporated into our routine oncogeriatric practice.

CONCLUSION

In our cohort, the main reasons for discontinuing immunotherapy were a complete or partial response (33%) and progression (28%). Follow-up was quarterly, and in most cases, included a combination of clinical and imaging assessments.

Overall, this study confirms the efficacy and tolerability of immunotherapy in the treatment of locally advanced or metastatic cSCC, even in elderly patients.

As relapses tend to occur early after treatment cessation, we suggest adapting the monitoring frequency with quarterly reassessment in the first year, followed by an increased interval after one year of sustained response. Finally, for patients with easily measurable disease, relapse could be detected using a detailed clinical examination alone.

To provide more precise care based on patients' physiological age, it would also be beneficial to integrate the use of geriatric oncology tools such as the G8 score, the MNA score and the GUG into our routine practice.

DISCUSSION/PERSPECTIVES

Cette étude rétrospective en vie réelle nous a permis de confirmer l'efficacité et la réponse prolongée obtenue avec les anti-PD1 dans le traitement des CEC de stade II/III inopérables ou récusés de la radiothérapie ou stade IV. En effet, le taux de réponse de notre cohorte était de 54.6%. Ces résultats sont comparables à ceux observés dans l'étude prospective KEYNOTE-629 (31) évaluant l'efficacité du pembrolizumab ainsi qu'à une étude en vie réelle retrouvant un taux de réponse de 58% au cémipimab (30).

La réponse était maintenue pour la majorité des patients lors de l'arrêt du traitement, avec des rémissions prolongées jusqu'à 5 ans. Le nombre de rechutes observées était faible (4 patients) et ne nous permettait pas d'analyser les facteurs éventuellement associés à cette récurrence, ni de conclure sur la durée optimale de traitement. Il est toutefois intéressant de noter qu'une récurrence est possible même en cas de rémission complète sous immunothérapie, témoignant de la nécessité d'un suivi de ces patients.

La durée optimale du traitement du CEC en présence d'une réponse complète ou partielle n'est pas connue. La poursuite indéfinie de l'immunothérapie est associée à des toxicités tardives et à des coûts financiers supplémentaires. Une étude rétrospective française (39) portant sur 48 patients, ayant obtenu une réponse complète après un traitement par cémipimab pour un CEC localement avancé ou métastatique, a montré que le traitement était poursuivi pendant 3,1 mois en moyenne après la rémission, sans récurrence après un suivi moyen de 17 mois.

Concernant le mélanome métastatique, plusieurs auteurs se sont intéressés au risque de récurrence après l'arrêt de l'immunothérapie. Dans l'étude de Pokorny R. et al. (46),

l'immunothérapie était arrêtée après 1 an de traitement en cas de RC, RP ou de SD, après un suivi de 20 mois : 75% des patients n'avaient pas présenté de récurrence. Dans l'étude de Robert C. et al. (40), l'immunothérapie a été arrêtée en cas de RC après au moins 6 mois de traitement et 2 examens d'imagerie confirmant la RC. La survie sans progression à 24 mois était de 90,9 %. Ces résultats sont encourageants pour proposer un arrêt plus précoce de l'immunothérapie en cas de RC dans le carcinome épidermoïde. Des études prospectives sont actuellement en cours (47) pour définir la durée optimale de traitement dans le mélanome et seront nécessaires également pour standardiser la prise en charge dans le CEC.

Notre étude ouvre de nouvelles pistes de réflexion pour améliorer la prise en charge de nos patients. Notamment chez les patients répondeurs partiels et sous immunothérapie depuis plus de 6 mois, pour qui un traitement complémentaire local par radiothérapie ou par chirurgie pourrait à nouveau être envisagé et proposé. Cette option n'était pas la norme de soins dans cette étude et ne concernerait qu'une petite proportion de patient, mais elle ouvre la voie à une réflexion plus approfondie sur les moyens de réduire la durée des traitements. Les études néoadjuvantes en cours permettront probablement de déterminer la meilleure stratégie de prise en charge.

Les limites de cette étude sont le caractère rétrospectif ainsi que les données manquantes, notamment concernant le suivi après l'arrêt du traitement, le nombre de patients perdus de vue ainsi que le grade de sévérité des effets secondaires.

Les forces de l'étude sont l'absence de suivi minimum et l'inclusion à partir d'une seule perfusion réalisée. Cela diminue les biais de sélection et permet d'étudier également les patients atteints d'une forme rapidement évolutive de la maladie.

Cette étude nous a permis d'identifier des corrélations intéressantes entre la réponse au traitement et la durée de traitement prolongée au-delà de 6 mois. Cela est probablement dû en partie à un biais d'immortalité, le traitement étant volontiers poursuivi chez les patients répondeurs et qui tolèrent bien le traitement mais également par l'existence de réponses tardives à l'immunothérapie (après plus de 3 mois), ainsi que par le bénéfice à poursuivre le traitement même en cas de réponse partielle ou de stabilité de la maladie. Ces résultats doivent nous encourager à poursuivre l'immunothérapie pour une durée minimale de 6 mois lorsque le traitement est bien toléré et que la maladie n'engage pas le pronostic à court terme, afin de maximiser les bénéfices du traitement chez les patients répondeurs lents.

Chez les patients traités pendant une période inférieure à 6 mois, la progression est un motif fréquent d'arrêt du traitement et de changement de protocole thérapeutique (passage à un traitement à base de cétuximab ou de chimiothérapie). On observait volontiers, dans la population non répondeuse, des patients atteints d'une forme agressive de la maladie (patients jeunes, faible différenciation).

Le suivi (clinique ou par imagerie) après l'arrêt du traitement anti-PD1 est peu étudié dans la littérature, ce qui constitue l'originalité de cette étude, alors que l'impact financier et l'impact sur la qualité de vie des patients sont importants. Dans plus de 76 % des cas, un examen d'imagerie a été réalisé périodiquement dans le cadre de la surveillance et a permis de détecter une récurrence chez 2 patients avant l'apparition de symptômes cliniques. Dans cette population âgée, pour laquelle la qualité de vie est un objectif majeur, la possibilité d'un suivi clinique sans imagerie devrait être discutée plus souvent, car cela n'a été le cas que pour 17,4 % des patients de notre cohorte. Le taux de récurrence étant faible, la nécessité d'une surveillance par imagerie répétée est discutable. Ceux-ci

ont une meilleure sensibilité que l'examen clinique seul pour le suivi carcinologique mais ils sont coûteux, chronophages, peu disponibles et non dénués d'effets collatéraux, notamment chez ces patients âgés avec des comorbidités, où la multiplicité des rendez-vous entraîne une asthénie importante et une altération de la qualité de vie. L'examen clinique seul semble raisonnable et sensible pour dépister une récurrence lorsque la maladie est facilement mesurable. C'est également le cas pour les patients atteints de troubles neurocognitifs évolués où la prise en charge symptomatique prime.

Toutes les récurrences ayant eu lieu précocement, il semble pertinent d'opter pour un rythme de surveillance rapproché dans les suites de l'arrêt de l'immunothérapie. Cela permet de proposer un traitement par chirurgie ou par radiothérapie quand cela est possible, ou encore une reprise du traitement par anti-PD1 dans le cas contraire. Dans notre cohorte, 3 patients avaient déjà reçu préalablement de l'immunothérapie pour leur CEC ; ils ont arrêté leur nouvelle séquence de traitement dans un délai inférieur à 6 mois en raison d'effets secondaires ou de la progression de leur maladie. Parmi ces patients, 2 ont obtenu une réponse partielle. À l'heure actuelle, aucune donnée n'est disponible sur le rechallenge par immunothérapie dans le CEC. Cependant, la reprise de l'immunothérapie chez les patients atteints d'un mélanome avancé ayant répondu à l'immunothérapie de première ligne est encourageante, avec un taux de réponse de 54% (41).

L'indice de performance status (PS) est directement lié à l'évolution de la maladie, avec un PS qui reste satisfaisant (0-1) chez les patients répondeurs, tandis que le PS se détériore avec la progression ou la stabilisation de la maladie. Cette donnée conforte l'idée que le traitement est peu toxique et que son utilisation est justifiée dans une population âgée et/ou présentant des comorbidités. De plus, notre étude montre que le

traitement n'améliore pas l'état général des patients présentant un PS élevé initialement. Cela suggère que le rapport bénéfice/risque est défavorable pour ce groupe et que l'utilisation de l'immunothérapie doit être discutée avec prudence. À l'inverse, chez les patients en bonne santé générale, le PS reste stable tout au long du traitement. Avec une moyenne d'âge de 82 ans dans notre cohorte, l'âge ne semble pas constituer un facteur limitant. Il est important de prendre en compte l'état général et l'âge physiologique des patients. L'évaluation de la qualité de vie des patients traités peut s'avérer pertinente.

Le pourcentage élevé de décès survenant le traitement (20 %) n'est pas anodin et est difficile à interpréter en raison d'un manque de données. Il s'agit pour certains d'une progression fatale de la maladie, pour d'autres de la décompensation d'une tare, ou d'un évènement intercurrent sans rapport avec le traitement, sans qu'il soit possible d'affirmer l'absence de lien avec l'immunothérapie.

La fréquence des effets indésirables (EI) était de 53 %, ce qui correspond aux données publiées dans la littérature sur la tolérance de l'immunothérapie (34,35). Plusieurs études menées en conditions réelles ont confirmé la bonne tolérance de ces traitements chez les personnes âgées, avec une incidence et une sévérité similaires à celles observées chez les populations plus jeunes. Cependant, la nature des EI diffère selon l'âge. Dans une étude observationnelle, Paderi A. et al (32) ont montré une surreprésentation des EI cutanés chez les patients âgés de plus de 70 ans, et inversement une fréquence accrue des EI endocriniens et rhumatologiques chez les patients plus jeunes. Nous n'avons pas constaté de prédominance des EI cutanés ou endocriniens en fonction de l'âge dans notre cohorte.

Les recommandations de l'Institut national du cancer préconisent l'utilisation du score G8 (**Annexe IV**) pour guider la prise en charge des patients âgés de plus de 75 ans (44). L'évaluation des comorbidités, des fonctions supérieures et de l'autonomie permet d'optimiser le traitement systémique. D'autres outils, tels que l'évaluation nutritionnelle à l'aide du Mini Nutritional Assessment (MNA) (**Annexe V**) et l'évaluation motrice à l'aide du Timed Get Up and Go (GUG) (**Annexe VI**), se sont avérés prédictifs d'un risque élevé de décès précoce en cas de score anormalement bas ou élevé au début de la chimiothérapie (45). Faciles à utiliser et nécessitent relativement peu de temps ou de tests supplémentaires, ces échelles devraient être intégrées dans notre pratique oncogériatrique de routine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 1 oct 2015;151(10):1081.
2. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* févr 2018;78(2):237-47.
3. Guillot B. Dépistage et cancers cutanés [Internet]. Paris: Springer Paris; 2008 [cité 26 déc 2024]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-71050-6>
4. Grange F. Épidémiologie des cancers cutanés en France. In: Dépistage et cancers cutanés [Internet]. Paris: Springer Paris; 2008 [cité 26 déc 2024]. p. 9-20. (Dépistage et cancer). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-71050-6_1
5. Bernard P, Derancourt C, Arnoult-Coudoux E, Picot R, Delvincourt C, Association des Dermatologues de Champagne-Ardenne. [Skin cancer diagnosis by dermatologists in the region of Champagne-Ardenne: a prospective study]. *Ann Dermatol Venereol.* sept 2001;128(8-9):883-7.
6. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Olazagasti Lourido JM, et al. Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Mayo Clin Proc.* juin 2017;92(6):890-8.
7. De Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study: Risk factors for skin cancer in European populations. *Br J Dermatol.* août 2012;167:1-13.
8. Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H, Gude E, Boberg KM, Bjørtuft Ø, et al. Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 1 déc 2017;153(12):1270.

9. Karagas MR, Nelson HH, Zens MS, Linet M, Stukel TA, Spencer S, et al. Squamous Cell and Basal Cell Carcinoma of the Skin in Relation to Radiation Therapy and Potential Modification of Risk by Sun Exposure. *Epidemiology*. nov 2007;18(6):776-84.
10. Wong SS, Tan KC, Goh CL. Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: Review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol*. févr 1998;38(2):179-85.
11. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational Landscape of Aggressive Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 15 déc 2014;20(24):6582-92.
12. Hedberg ML, Berry CT, Moshiri AS, Xiang Y, Yeh CJ, Attilasoy C, et al. Molecular Mechanisms of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 23 mars 2022;23(7):3478.
13. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors Predictive of Recurrence and Death From Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A 10-Year, Single-Institution Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 1 mai 2013;149(5):541.
14. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 1 avr 2016;152(4):419.
15. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. oct 1984;148(4):542-7.
16. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. août 1992;27(2):241-8.
17. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. sept 2015;51(14):1989-2007.

18. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol.* août 2005;53(2):253-60.
19. Martinez JC, Cook JL. High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma without Palpable Lymphadenopathy: Is There a Therapeutic Role for Elective Neck Dissection? *Dermatol Surg.* avr 2007;33(4):410-20.
20. Ilmonen S, Sollamo E, Juteau S, Koljonen V. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* janv 2022;75(1):210-6.
21. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavère P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2011;25(s5):1-51.
22. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer.* 15 mars 2007;109(6):1053-9.
23. Pigneux J, Richaud PM, Lagarde C. The place of interstitial therapy using ¹⁹²Iridium in the management of carcinoma of the lip. *Cancer.* mars 1979;43(3):1073-7.
24. Behshad R, Garcia-Zuazaga J, Bordeaux JS. Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Br J Dermatol.* déc 2011;165(6):1169-77.
25. Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *The Oncologist.* 2010;15(12):1320-8.
26. De Lima PO, Joseph S, Panizza B, Simpson F. Epidermal Growth Factor Receptor's Function in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Its Role as a Therapeutic Target in the Age of Immunotherapies. *Curr Treat Options Oncol.* janv 2020;21(1):9.
27. Maubec E, Petrow P, Duvillard P, Certain A, Duval X, Kerob D, et al. Cetuximab as first-line monotherapy in patients with unresectable

squamous cell carcinoma of the skin: Preliminary results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2008;26(15_suppl):9042-9042.

28. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III Randomized Trial of Cisplatin Plus Placebo Compared With Cisplatin Plus Cetuximab in Metastatic/Recurrent Head and Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1 déc 2005;23(34):8646-54.

29. Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer*. juin 2020;8(1):e000775.

30. Baggi A, Quagliano P, Rubatto M, Depenni R, Guida M, Ascierto PA, et al. Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. nov 2021;157:250-8.

31. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, Bratland Å, Gutzmer R, Roshdy O, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol*. oct 2021;32(10):1276-85.

32. Paderi A, Fancelli S, Caliman E, Pillozzi S, Gambale E, Mela MM, et al. Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Elderly Patients: An Observational Study. *Curr Oncol*. 25 août 2021;28(5):3259-67.

33. Mehta NK, Li AR, Nguyen SA, Kaczmar JM, Neskey DM, Day TA. Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Target Oncol*. nov 2021;16(6):743-52.

34. Hanna GJ, Ruiz ES, LeBoeuf NR, Thakuria M, Schmults CD, Decaprio JA, et al. Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors (CPI). *Br J Cancer*. 10 nov 2020;123(10):1535-42.

35. Gambichler T, Scheel CH, Reuther J, Susok L. Management of immune-related adverse events in anti-PD-1-treated patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. janv 2022;36(S1):23-8.
36. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Van Akkooi A, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment–Update 2023. *Eur J Cancer*. nov 2023;193:113252.
37. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Van Akkooi A, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment–Update 2023. *Eur J Cancer*. nov 2023;193:113252.
38. Kramb F, Doerfer C, Meiwes A, Ramakrishnan K, Eigentler T, Garbe C, et al. Real-world Treatment Patterns and Outcomes with Systemic Therapies in Unresectable Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Germany. *Acta Derm Venereol*. 26 janv 2022;102:adv00637.
39. Khelef K, Maubec E, Jeudy G, Bonniaud B, Pham-Ledard A, Herms F, et al. Duration of treatment with cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma in complete response: Real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. janv 2024 [cité 8 mai 2025];38(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.19435>
40. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 juin 2018;36(17):1668-74.
41. Nardin C, Hennemann A, Diallo K, Funck-Brentano E, Puzenat E, Heidelberger V, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Rechallenge in Advanced Melanoma Patients' Responders to a First Course of ICI: A Multicenter National Retrospective Study of the French Group of Skin Cancers (Groupe de Cancérologie Cutanée, GCC). *Cancers*. 10 juill 2023;15(14):3564.

42. Hanna GJ, Dharanesswaran H, Giobbie-Hurder A, Harran JJ, Liao Z, Pai L, et al. Cemiplimab for Kidney Transplant Recipients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 20 mars 2024;42(9):1021-30.
43. Van Meerhaeghe T, Baurain JF, Bechter O, Orte Cano C, Del Marmol V, Devresse A, et al. Cemiplimab for advanced cutaneous squamous cell carcinoma in kidney transplant recipients. *Front Nephrol*. 2022;2:1041819.
44. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. Williams BO, éditeur. *PLoS ONE*. 11 déc 2014;9(12):e115060.
45. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated With First-Line Chemotherapy for Cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15):1829-34.
46. Pokorny R, McPherson JP, Haaland B, Grossmann KF, LUCKETT C, Voorhies BN, et al. Real-world experience with elective discontinuation of PD-1 inhibitors at 1 year in patients with metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. janv 2021;9(1):e001781.
47. Mulder EEAP, De Joode K, Litière S, Ten Tije AJ, Suijkerbuijk KPM, Boers-Sonderen MJ, et al. Early discontinuation of PD-1 blockade upon achieving a complete or partial response in patients with advanced melanoma: the multicentre prospective Safe Stop trial. *BMC Cancer*. déc 2021;21(1):323.

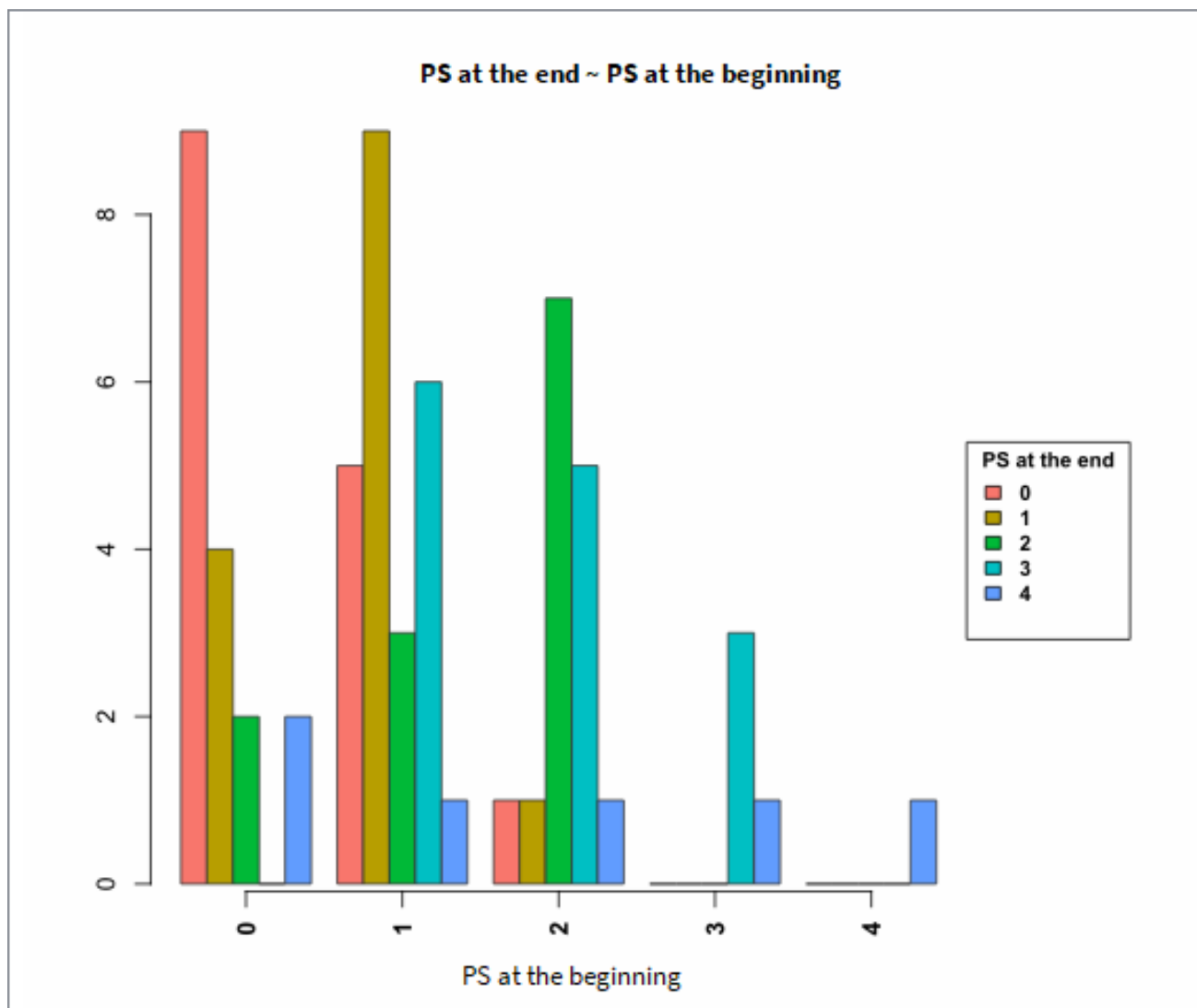
LIST OF FIGURES

Figure 1. Univariate analysis of potential predictors associated with response	42
Figure 2. Distribution of performance status at the end of treatment depending on baseline performance status.....	43

Figure 1. Univariate analysis of potential predictors associated with response (CR + PR)

	Complete response / partial response	Stable disease / Progression	N	p-value
Gender				
Male	34 (64%)	31 (70%)	65	0.51
Female	19 (36%)	13 (30%)	32	
PS status at the beginning				
0-1	29 (69%)	17 (59%)	46	0.37
≥ 2	13 (31%)	12 (41%)	25	
PS status at the end				
0-1	29 (66%)	5 (19%)	34	< 0.01
≥ 2	15 (34%)	22 (81%)	37	
Primary site of disease				
Head and neck	34 (64%)	29 (66%)	63	0.67
Upper limb	9 (17%)	6 (14%)	15	
Inferior member	8 (15%)	5 (11%)	13	
Trunk	2 (3.8%)	2 (4.5%)	4	
Genital	0 (0%)	2 (4.5%)	2	
Tumor stage				
Stage II	11 (21%)	8 (18%)	19	0.062
Stage III	37 (70%)	29 (66%)	66	
Stage IV	5 (9.4%)	7 (16%)	12	
Occurrence of an adverse effect				
Yes	32 (60%)	27 (73%)	59	0.22
No	21 (40%)	10 (27%)	31	
History of immunosuppression				
Yes	3 (5.7%)	9 (20%)	12	0.028
No	50 (94%)	35 (80%)	85	
Treatment duration				
<6 months	14 (26%)	31 (70%)	45	< 0.001
>6 months	39 (74%)	13 (30%)	52	

Figure 2. Distribution of performance status at the end of treatment depending on baseline performance status.



LIST OF TABLE

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients with advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC).	45
---	----

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients with advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC).

Patient's characteristics	Number (%)
Total cohort	100
Age median (range)	84 (50-103)
Gender	
Male	68
Female	32
PS status at the begining	
0	18 (24.3)
1	28 (37.8)
2	18 (24.3)
3	9 (12.2)
4	1 (1.4)
PS status at the end	
0	17 (23.9)
1	17 (23.9)
2	15 (21.1)
3	15 (21.1)
4	7 (9.9)
Mean BMI median (range) in kg/m2	25 (13.8-53)
LDH levels average (UI/L)	
At the beginning	244
At the end	259
Antecedents	
Cardiovascular	81 (81)
Immune suppression	12 (12)
Hemopathy – blood disease	15 (15)
Cognitive disorders	11 (11)

Tumoral stage at the beginning of treatment

Stage II	19 (19)
Stage III	69 (69)
Stage IV	12 (12)

Primary site of disease

Head and neck	65 (65)
Upper limb	14 (14)
Inferior member	15 (15)
Trunk	4 (4)
Genital	2 (2)

Metastatic localisation

Lymph node	57 (57)
Skin	32 (32)
Bone	25 (25)
Parotide	9 (9)
Pulmonary	7 (7)
Muscular	5 (5)
Cerebral	4 (4)
Others	14 (14)

Criteria for poor clinical prognosis

Local recurrence	63 (64.3)
Deep invasion	85 (89.5)
Sign of neurological invasion	21 (22.1)
Immunosuppression	11 (11)
Diameter > 1 cm in risk area or diameter > 2 cm	62 (91.2)

Criteria for poor histologic prognosis

Perineural invasion	19 (37.3)
Degree of cell differentiation	32 (41)
Desmoplastic, mucoepidermoid, ancantholytic	6 (7.9)
Clarck level > IV	59 (95.2)
Thickness > 3mm	60 (89.6)

Previous treatments

Surgery	78 (78)
Lymph node dissection	15 (15)
Chemotherapy	8 (8)
Radiotherapy	33 (33)

Brachytherapy	7 (7)
Immunotherapy	3 (3)
Anti EGFR	6 (6)
Treatment received	
PEMBROLIZUMAB	39 (39)
CEMIPLIMAB	61 (61)
Treatment duration	
< 6 months	48 (48)
6-12 months	36 (36)
12-18 months	13 (13)
18-24months	3 (3)
Reason for treatment discontinuation	
Complete response	24 (24)
Partial response	9 (9)
Stable disease	3 (3)
Disease progression	28 (28)
Adverse reactions	9 (9)
Death	20 (20)
Others	7 (7)
Best response	
Complete response	39 (40.2)
Partial response	14 (14.4)
Stable disease	9 (9.3)
Disease progression	35 (36.1)
Response rate according to stage	
Stage II	11 (57.9)
Stage III	37 (56)
Stage IV	5 (41.7)
Treatments-related adverse events	
Asthenia	29 (32.2)
Cutaneous	15 (16.7)
Gastrointestinale	6 (6.7)
Endocrinological	5 (5.6)
Cardiovascular	5 (5.6)
Haematological	4 (4.4)
Musculoskeletal	4 (4.4)

Renal	2 (2.2)
Neurological	1 (1.1)

Number of side effects

1 side effect	30 (33.3)
≥ 2 sides effets	18 (20)
≥ 3 sides effets	4 (4.4)

Number of side effects according to age

< 70 years old	4 (28.6)
≥ 70 years old	27 (31.4)

Monitoring modalities

Clinical monitoring only	8 (17.4)
TEP scanner	21 (45.7)
TDM	9 (19.6)
Ultrasound	4 (8.7)
IRM	1 (2.2)
TEP scanner + TDM	1 (2.2)
TEP scanner + ultrasound	1(2.2)
TEP scanner + IRM	1 (2.2)

Frequency of monitoring

3 months	34 (73.9)
4 months	3 (6.5)
6 months	9 (19.6)

TABLE DES MATIERES

SERMMENT D'HIPPOCRATE.....	D
PREAMBULE A L'ETUDE	2
1. Épidémiologie	2
2. Facteurs de risque	3
3. Physiopathologie	3
4. Diagnostic.....	4
5. Pronostic et critères de mauvais pronostic.....	5
6. Traitement local.....	6
7. Curage ganglionnaire.....	7
8. Radiothérapie	7
9. Traitements systémiques	8
10. Effets secondaires de l'immunothérapie.....	10
11. Introduction à l'étude	11
ABSTRACT	12
INTRODUCTION	14
MATERIALS AND METHODS.....	16
1. Inclusion criteria.....	16
2. Data collection	16
3. Statistical analyses	17
RESULTS.....	19
1. Patients characteristics.....	19
2. Reasons for discontinuation	20
3. Best response to immunotherapy.....	20
4. Factors influencing response to immunotherapy.....	20
5. Immune-related side effects	21
6. Monitoring at the end of immunotherapy	22
7. Relapse and relapse managment	22
DISCUSSION.....	23
CONCLUSION	28
DISCUSSION/PERSPECTIVES	29
BIBLIOGRAPHIE	35
LIST OF FIGURES.....	41
LIST OF TABLE.....	44
TABLE DES MATIERES.....	49
ANNEXES	I

1. Classification pronostique des CEC	I
2. Lettre d'information patient.....	II
3. Indice de Performance Status.....	V
4. Score ONCODAGE ou G8.....	VI
5. Mini Nutritional Assessment MNA®	VII
6. Get Up and Go Test	VIII

ANNEXES

1. Classification pronostique des CEC

Critères	Groupe 1 : à faible risque	Groupe 2 : à risque significatif
Cliniques		
Primitif vs récidive	Primitif	Récidive
Degré d'infiltration clinique	absence	adhérence au plan profond
Symptômes neurologiques d'envahissement	Non	Oui
Statut immunitaire	Immunocompétent	Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	< 10 mm en zone R+ < 20 mm en zone R-	≥ 10 mm en zone R+ ≥ 20 mm en zone R-
Anatomo-pathologiques		
Envahissement péri-nerveux	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 Epaisseur tumorale	Niveau ≤ III Epaisseur ≤ 3 mm	Niveau ≥ IV Epaisseur > 3 (ou 4 ou 5) mm

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

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

2. Lettre d'information patient



LETTRE D'INFORMATION

Médecin Coordinateur

Dr LECHEVALIER Diane

Service de Dermatologie, CHU Angers

Tel : 02 41 35 41 03

Madame, Monsieur,

Vous avez été pris en charge dans un service de Dermatologie pour un carcinome épidermoïde, traité par immunothérapie.

Dans ce contexte, nous réalisons actuellement une étude évaluant les modalités de surveillance et d'arrêt de l'immunothérapie, qui sont à ce jour peu codifiées. Ceci a pour objectif d'améliorer le déroulé du traitement par immunothérapie dans le futur en proposant un algorithme d'arrêt et de surveillance à l'arrêt, pour minimiser le risque de rechute.

Cette étude va être réalisée à partir de l'analyse des données collectées suite à la prise en charge réalisée. Le CHU d'Angers est le gestionnaire de cette étude, il en est responsable, en assure l'organisation et la gestion des données. Le traitement de données réalisé dans le cadre de cette étude est nécessaire à l'exécution de la mission de recherche en santé, d'intérêt public, dont est investi le CHU d'Angers.

Un fichier informatique comportant vos données va être constitué. **Toutes ces informations seront traitées et analysées de manière confidentielle.** Vos noms et prénoms ne figureront pas dans ce fichier. Seuls les professionnels de santé, personnellement en charge du suivi, auront connaissance de ces données.

Le traitement de vos données a pour finalité la réalisation de cette étude, dont l'objectif est l'amélioration des connaissances actuelles et l'optimisation de la prise en charge des patients dans la même situation que vous. Les résultats globaux de cette étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Ce traitement sera réalisé conformément au règlement européen n° 2016/679 du 27 avril 2016 sur la protection des données personnelles (règlement général sur la protection des données) et à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi Informatique et Libertés).

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation du traitement de vos données. Ces droits s'exercent auprès du médecin du centre qui vous a pris en charge, du coordinateur de cette étude ou du Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers (dpo@chu-angers.fr, Délégué à la Protection des Données - 4 Rue Larrey 49933 ANGERS Cédex 9). La Commission Nationale Informatique et Libertés (<https://www.cnil.fr>) est l'autorité française habilitée à recevoir toute réclamation officielle concernant le traitement de vos données.

Conformément à la législation en vigueur pour ce type d'étude, vos données codées seront conservées pendant une durée de 2 ans après la dernière publication liée à l'étude. Passé ce délai, vous ne pourrez plus exercer vos droits sur les données traitées car le lien entre votre identité et les données codées sera détruit et les données seront anonymisées.

En l'absence d'opposition de votre part, des travaux de recherche dans la même thématique pourront être conduits à partir des données collectées pour cette étude. Les données qui seront utilisées sont des données ne permettant pas de vous identifier. Si nécessaire, ces données seront transférées à d'autres équipes du CHU d'Angers et/ou d'autres partenaires publics ou privés nationaux ou internationaux. Le CHU d'Angers transmettra ces données dans des conditions conformes aux exigences du règlement général sur la protection des données et s'assurera que les pays destinataires offrent un niveau de protection des données jugé adéquat par l'Union Européenne. Les données seront anonymisées par le gestionnaire de la base de données de la façon suivante avant toute transmission à un tiers :

- retrait du code patient,
- les mois et année de naissance seront remplacés par l'âge,
- les initiales seront supprimées,
- toutes les dates liées à votre prise en charge seront remplacées par des délais.

En application de la loi Informatique et Libertés, le traitement de vos données est effectué dans le cadre de la méthodologie de référence « MR-004 », dédiée notamment aux études en santé, à laquelle le CHU d'Angers a signé un engagement de conformité.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Le médecin qui vous a pris en charge peut répondre à toutes vos questions sur cette étude si vous le souhaitez.

Vous êtes libre de refuser que vos données soient utilisées pour cette étude et de décider à tout moment de changer d'avis. Le refus n'aura aucun effet sur votre relation avec l'équipe médicale et l'équipe soignante, ni sur la qualité de vos soins futurs. En cas de refus, nous vous remercions de bien vouloir informer le médecin qui vous a pris en charge en retournant le formulaire d'opposition ci-joint.

Merci de conserver cette notice d'information

3. Indice de Performance Status

Indice de performance status (O.M.S.)

- | | |
|---|---|
| 0 | Capable d'avoir une activité normale sans restriction |
| 1 | Activité physique discrètement réduite, mais ambulateur moins de 25% du temps de jour au lit |
| 2 | Ambulateur, indépendant, mais incapable d'activité soutenue, debout moins de 50% du temps de jour |
| 3 | Capable uniquement de satisfaire ses besoins propres. Confiné au lit près de 75% du temps de jour |
| 4 | Invalide, ne peut satisfaire seul à ses besoins propres. Alité toute la journée |

4. Score ONCODAGE ou G8

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
	SCORE TOTAL	0 – 17

Un score $\leq$ à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.

Dépistage	
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = baisse sévère des prises alimentaires 1 = légère baisse des prises alimentaires 2 = pas de baisse des prises alimentaires
B	Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids
C	Motricité 0 = au lit ou au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile
D	Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non
E	Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence leve 2 = pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)² 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23
Score de dépistage (sous-total max. 14 points)	
12-14 points:	☐ état nutritionnel normal ☐ à risque de dénutrition ☐ dénutrition avérée
8-11 points:	
0-7 points:	
Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R	
Evaluation globale	

6. Get Up and Go Test

Up & Go test

	Fait : 1	Ne fait pas : 0	Non réalisable
Inviter la personne à :	↓	↓	↓
• Se lever d'un fauteuil avec accoudoirs :	☐	☐	☐
• Traverser la pièce - distance de 3 mètres :	☐	☐	☐
• Faire demi-tour :	☐	☐	☐
• Revenir s'asseoir :	☐	☐	☐
• Temps nécessaire : _____ secondes.			
• Score : _____ / 4			

Interprétation : risque de chute si score ≤ 1 et temps de réalisation > 20 secondes.

On note également les lenteurs d'exécution, les hésitations, une marche trébuchante.

Immunothérapie dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané non opérable, localement avancé ou métastatique : modalités d'arrêt, de surveillance et récurrence ; une étude rétrospective en vie réelle.

RÉSUMÉ

Introduction. Les immunothérapies anti-PD1 sont recommandées en première ligne thérapeutique des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) à un stade avancé, non opérables ou métastatiques. Elle permet d'obtenir une réponse clinique et d'augmenter la survie sans progression, avec un profil de tolérance acceptable. Cependant, il n'existe pas de recommandations aux modalités d'arrêt, de durée minimale de traitement ou encore sur le suivi ultérieur à l'arrêt de l'immunothérapie.

Sujets et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective en vie réelle analysant les données de 100 patients atteints de CEC localement avancé ou métastatique traités par au moins une dose d'anti-PD1 entre janvier 2017 et juin 2024 dans les services de dermatologie du CHU d'Angers et de l'hôpital du Mans.

Résultats. Le traitement a été arrêté pour réponse complète (RC) ou partielle (RP) dans 33%, pour progression de la maladie (PD) dans 28%, pour effets secondaires (EI) dans 9% et pour décès dans 20% des cas. Le taux de réponse (RC+RP) était de 54,6%, la maladie était stable pour 9,3% et évolutive pour 36,1% des patients. La durée du traitement a été inférieure à 6 mois pour 48% des patients et supérieure à 6 mois pour 52% d'entre eux. Le suivi a été organisé sur une base trimestrielle pour 73,9 % des patients et semestrielle pour 19,6 % d'entre eux. La majorité des patients a été régulièrement évaluée par PET-scan (45,7%) ou par tomодensitométrie (19,6%). 17,4 % des patients ont été exclusivement surveillés par examen clinique. Des effets secondaires liés au traitement ont été rapportés chez 53% des patients. Lors du suivi, 4 patients ont présenté une récurrence, dans un délai entre 4 et 7 mois après la dernière perfusion d'immunothérapie.

Conclusion. Les rechutes étant survenues précocement après l'arrêt des anti-PD1, le rythme de surveillance pourrait être adapté avec une augmentation de la fréquence des réévaluations la première année, suivie d'un espacement après 1 an de réponse prolongée. Enfin, chez les patients dont la maladie est facilement mesurable, un examen clinique seul pourrait être utilisé pour évaluer la rechute afin de réduire le nombre d'exams d'imagerie dans cette population âgée.

Mots-clés : carcinome épidermoïde cutané, anti-PD1, arrêt de l'immunothérapie, surveillance

Immunotherapy in the treatment of unresectable, locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: modalities for discontinuation, monitoring and recurrence after discontinuation. A real-life retrospective study.

ABSTRACT

Introduction. Anti-PD1 immunotherapy is now the standard treatment for advanced, unresectable or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). It induces clinical responses and prolongs progression-free survival while having an acceptable safety profile. However, there are currently no guidelines on when to stop treatment, how long treatment should last, or what follow-up care is needed after treatment has stopped.

Subjects and methods. This is a retrospective real-life study analysing data from 100 patients with locally advanced or metastatic cSCC who were received at least one dose of anti-PD1 between January 2017 and June 2024 in the dermatology departments of Angers University Hospital and Le Mans Hospital.

Results. Treatment was discontinued because of a complete response (CR) or partial response (PR) in 33% of cases, disease progression (DP) in 28%, adverse events (AE) in 9%, and death in 20%. The response rate achieved was 54.6%. Stable disease (SD) was observed in 9.3% of patients and DP in 36.1%. Treatment duration was less than 6 months for 48% of patients and more than 6 months for 52%. Follow-up was organised on a quarterly basis for 73.9% of patients and biannually for 19.6%. Most patients were regularly evaluated using a PET-scan (45.7%) or CT-scan (19.6%). 17.4% of patients were monitored by clinical examination alone. Treatment-related side effects were reported in 53% of patients. During follow-up, 4 patients relapsed between 4 and 7 months after the last immunotherapy infusion.

Conclusion. As relapses occurred early after discontinuation of anti-PD1 treatment, the monitoring schedule could be adapted with an increased frequency of reassessment in the first year, followed by a spacing after 1 year of prolonged response. Finally, for patients with easily measurable disease, clinical examination alone could be used to assess relapse, reducing the number of imaging procedures in this elderly population.

Keywords : cutaneous squamous cell carcinoma, anti-PD1, discontinuation of immunotherapy, monitoring

