

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Claire DAVID

Née le 07/04/1995 à MONTPELLIER (34)

Etude de la survie et de la réponse à l'immunothérapie chez les patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel avancé : une étude rétrospective de 81 patients.

Présentée et soutenue publiquement le **09 Octobre 2023** date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Laurent MACHET Dermatologie-Vénéréologie, CHU de Tours, Faculté de Médecine de Tours.

Membres du Jury :

Docteur Emmanuelle LE BIDRE Dermatologie-Vénéréologie, PH, CHU de Tours

Docteur Sophie CHAPET Oncologie-Radiothérapie, Faculté de Médecine, PH, CHU de Tours

Docteur Jean-Matthieu L'ORPHELIN Dermatologie-Vénéréologie, PH, CHU de Caen

Directeur de thèse : Professeur Mahtab SAMIMI, Dermatologie – Vénéréologie, CHU de Tours, Faculté de Médecine de Tours.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 – ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie

Orthophoniste

SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Laurent Machet,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci également pour vos enseignements et votre bienveillance en tant que chef de service.

A Madame le Professeur Mahtab Samimi,

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse, merci pour ton encadrement, ton immense disponibilité et ton investissement que ce soit pour la rédaction de cette thèse mais également en stage.

Au Docteur Emmanuelle Le Bidre,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité lors de mes différents stages.

Au Docteur Sophie Chapet,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à ce jury et de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Au Docteur Jean Mattieu L'Orphelin,

Merci d'avoir accepté et de me faire l'honneur de faire partie du jury de ma thèse. Merci pour votre accueil chaleureux au CHU de Caen et pour votre aide précieuse pour le recueil de mes données.

A toutes les équipes médicales et paramédicales des services dans lesquels je suis passé qui m'ont permis d'acquérir un grand nombre de connaissances.

Merci à toute l'équipe de dermatologie de Tours, merci pour votre bienveillance et vos transmissions de connaissances.

Merci à toute l'équipe dermatologie orléanaise pour m'avoir accueillie et formée le temps d'un premier semestre.

Merci au service de rhumatologie d'Orléans pour votre encadrement et votre gentillesse.

Merci à tous les chefs de cliniques et assistants du service de dermatologie de Tours, Alice, Sophie, Diane, Juliette, Fred, Jordan, Cassandre, Charlotte, Marie, Anne et Laura, pour votre disponibilité, votre soutien, c'est un immense plaisir de travailler avec vous.

Merci au service d'anatomo-pathologie d'Orléans de m'avoir fait découvrir cette belle spécialité, merci pour vos enseignements et votre grande bienveillance.

A Myriam, Cloé, et Laura pour votre accueil si chaleureux et votre transmission qui me sert tous les jours.

A Jacques, merci pour ta pédagogie, ton compagnonnage et ta bienveillance.

A tous mes co –internes, mais particulièrement à **Margueritte, Claire et Raphaëlle** je n'aurais pas pu rêver mieux comme co-internes de promo.

A Margueritte et Cléa, à nos galères de notre tout premier stage, et notre début de l'internat, mais qui reste un bon souvenir grâce à vous.

A Claire, Antoine, Anne, Margueritte et Annette, merci pour votre aide pour ce premier stage au CHU.

A Antoine et Paul Louis, je n'oublierais pas de sitôt mon initiation en anapath, merci pour ces fous rires, et nos grands débats.

A Claire, à nos déplacements dans le grand ouest et nos journées de recueil, je suis heureuse d'avoir traversé ça avec toi.

A Jordan, Marion, Louise, Eiryann et Leria merci pour ce stage d'été, votre bonne humeur et votre soutien, heureusement que vous étiez là.

A mes parents, mes deux modèles, merci pour votre soutien infaillible, pour votre ouverture d'esprit et les valeurs que vous avez su me transmettre qui me sont si chères.

A mon frère Guilhem, que j'admire énormément, merci de m'avoir supporté et soutenue pendant toutes ces périodes d'examens, merci pour nos super weekends à Paris en ce début d'internat pas toujours facile.

A ma grand-mère, merci pour ton amour inconditionnel, pour tes petits plats et toutes tes attentions à Bordeaux.

A tous mes grands-parents, merci pour ces vacances d'enfance inoubliables, à Prayssac, Fontarrabie, à l'étang. Merci pour votre dévouement à vos petits-enfants, et nous avoir transmis vos expériences de vies si enrichissantes.

A Cathy et Gilbert, merci pour tout votre soutien, et vos petits messages, pleines d'attentions.

A ma marraine, Catherine, merci pour tes conseils si précieux, et ta bienveillance.

A Claire, ma soeur, à tous nos fous rires, nos confidences, nos doutes, à tout partager pendant ces dix dernières années, heureusement que tu es là, j'aurais été si triste de ne pas pouvoir partager cet internat avec toi.

A Chloé et Arantxa, avec qui rien ne change à chaque retrouvaille, merci d'avoir été si compréhensibles quand je n'étais pas disponible, je suis si heureuse de vous avoir.

A Chloé, Arantxa, Charlotte, Sixtine, Eléa, Maoré, Aline, merci pour ces soirées luziennes, j'espère qu'il y aura plein d'autres.

A Lulu, Amel, Isa, Camille, à tous nos fous rires pendant l'externat vos vocaux et vos dingeries, j'espère qu'on aura plus d'occasions à l'avenir de se retrouver.

A Émile et Antoine, à notre super trio de l'externat et nos sous colles interminables mais qui restent de très bons souvenirs.

A la team bordelaise, Claire, Rox, Lulu, Lulan, Aurel, Pierre, merci d'avoir été là pour débiter cette expérience tourangelle.

À Roxi, à nos galères du premier semestre, à nos soirées debriefs sur ton lit, à nos drama, nos tuto (nuls) pour faire marcher berta, merci d'avoir été là, je n'oublierais pas ma première coloc avec toi.

A Nao, merci d'avoir déboulé dans notre appart aux Châtelets, j'aurais été trop triste de ne pas te connaître. Merci pour ton enthousiasme permanent, et ton soutien. Nos debriefs pendant les (tes) séances Sissi me manquent.

A Lulu, je n'oublierai pas notre première rencontre dans la salle du cochon rose, nos coups de chauds en stage et nos fous rires, merci pour ta bonne humeur, je suis trop contente de t'avoir retrouvée à tours.

A la team fille, Clairou, Roxi, Lulu, Claire, Nao, Paups, Alice, Laurène, merci pour ces petites soirées entre filles, j'espère qu'il y en aura plein d'autres avec vous.

A Alex, Aurel, Baud, Laulan, Clairou, Claire, Lulu, Nao, Roxi, Paups, Alice, merci pour votre folie, j'ai hâte de nos prochaines vacances entre touranchauds.

Enfin à Kim, ma plus belle rencontre, merci pour ton immense soutien et d'avoir rendu ces deux dernières années inoubliables. A tous nos moments passés et à venir que j'ai hâte de découvrir.

Résumé

Introduction. Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est un carcinome neuroendocrine primitif cutané rare, mais agressif dont la survie à 5 ans, en cas de métastases ganglionnaires et viscérales, est respectivement de 35 % et 14 %. Plusieurs essais de phase II ainsi que des études réalisées en conditions réelles ont montré l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint (ICI) dans le CCM avancé avec des taux de réponse global (ORR) compris entre 29 % et 73 % et des taux de survie globale (OS) à 24 mois compris entre 49 % et 69 %. Cependant plus de 50 % des patients atteints de CCM présentent une résistance aux ICI nécessitant l'identification de facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la survie globale (OS) en condition réelle chez des patients atteints de CCM avancés traités par des inhibiteurs de PD(L)1. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la survie spécifique à la maladie (DSS), les taux de réponse globale en vie réelle (rwORR), le taux de contrôle de la maladie (rwDCR), la durée de la réponse (rwDOR), la survie sans progression (rwPFS), le délai d'arrêt du traitement (TTD) et d'identifier de potentiels facteurs prédictifs clinico-biologiques de la réponse aux inhibiteurs de la PD(L)1.

Méthodes. Les patients étaient issus d'une cohorte multicentrique historico-prospective de CCM (1998-2023). Les patients étaient inclus s'ils avaient reçu au moins une perfusion d'immunothérapie anti-PD-1/anti-PD-L1 PD(L)1 quelle que soit la ligne thérapeutique, pour le traitement d'un CCM avancé (stade IIIB ou IV non résécable).

Résultats. Parmi les 81 patients inclus dans l'étude, le taux de survie à 24 mois était de 58 % (IC95 % 46,2-68,9). Parmi les 79 patients dont les données étaient disponibles, l'ORR (répondeurs complets et partiels) était de 51,9 % (IC95 % 40,9-62,9) et le rwDCR (répondeurs complets, partiels et maladie stable) était de 57,0 % (IC 95 % 46,0-67,9). La SG médiane chez les répondeurs était significativement plus élevée que chez les non-répondeurs (SG médiane de 59,0 mois (IC95 % 39,4-NR) contre 8,1 mois (IC 95 % 6,6- 17,0)). La durée de la réponse était significativement plus courte chez les répondeurs partiels que chez les répondeurs complets (3,4 mois vs NR). Les patients dont la durée de réponse était supérieure à 6 mois avaient une meilleure survie (OS médiane 59,0 mois, 95%CI 39-NR contre 28,5 mois, 95%CI 20,3-NR). La survie sans progression médiane et le TTD médian étaient respectivement de 9,0 mois (IC95 % 4,5-20,4) et de 7,9 mois (IC95 % 5,7-13,1). Aucun facteur clinico-biologique prédictif de la réponse à l'immunothérapie n'a été identifié.

Conclusion. Nos résultats confirment des réponses durables aux inhibiteurs de la PD(L)1 avec une survie prolongée chez des patients atteints de CCM avancés. Nous n'avons pas identifié de marqueur clinico-biologique prédictif de la réponse aux ICI. Nos données soulignent le bénéfice significatif de l'obtention d'une réponse complète chez les patients atteints de MCC traités par ICI, permettant une durée de réponse prolongée et une meilleure survie globale, et suggérant que la durée de réponse supérieure à 6 mois est un facteur associé à la survie globale.

ABSTRACT

Background. Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare but aggressive cancer with 5-year survival rates of 35% and 14% respectively for regional and distant metastatic disease. Advanced MCC have been shown to be effectively targeted by immune checkpoint inhibitors (ICI) in several phase II trials and real-world studies, with overall response rates (ORR) ranging between 29% and 73% and overall survival (OS) rates at 24 months ranging between 49 and 69%. More than 50% of MCC patients display resistance to ICI while identification of predictive factors of response to PD(L)1 inhibitors has been inconclusive so far in this population.

Objective. The primary objective was to assess overall survival (OS) in a real-world cohort of advanced MCC patients treated by PD(L)1 inhibitors in France. The secondary objectives were to study the disease-specific survival (DSS), real world overall response rates (rwORR), disease control rate (rwDCR), duration of response (rwDOR), progression-free survival (rwPFS), time-to-treatment discontinuation (TTD) and clinico-biological predictive factors of response to PD(L)1 inhibitors.

Methods. Patients from an ongoing cohort of MCC cases (1998-2023) from ten French Hospitals were included in the current study if they had received at least one infusion of PD(L)1 inhibitor for advanced MCC (unresectable AJCC stage IIIB or stage IV disease), at any line of treatment during disease course.

Results. Among the 81 patients included in the study, 24 months-OS was 58% (95% CI 46.2-68.9). Among the 79 patients with available data, rwORR (complete and partial responders) was 51.9% (95%CI 40.9-62.9) and rwDCR (complete, partial responders and stable disease) was 57.0% (95% CI 46.0-67.9). Median OS among responders was significantly higher than non-responders (median OS 59.0 months (95% CI 39.4-NR) versus 8.1 months (95% CI 6.6- 17.0)). RwDOR was significantly shorter in partial versus complete responders (3.4 months vs NR). Patients with rwDOR longer than 6 months had improved OS compared to others (median OS 59.0 months, 95%CI 39-NR versus 28.5 months, 95%CI 20.3-NR). Median rwPFS and median TTD were 9.0 months (95% CI 4.5-20.4) and 7.9 months (95% CI 5.7-13.1), respectively. None of the clinico-biological baseline characteristics or treatment-related characteristics were found to be associated with response to ICI.

Limitations. Retrospective design, small sample size, no RECIST assessment.

Conclusion. Our results confirm durable responses and prolonged survival to PD(L)1 inhibitors in MCC patients. We did not identify any clinical or biological biomarker predictive of response to ICI. Our data

underline the significant benefit of achieving complete response in ICI-treated MCC patients, allowing longer duration of response and increased OS, and suggesting DOR over 6 months as a surrogate of OS in this setting.

Keywords : Merkel cell carcinoma, immunotherapy, skin cancer, therapeutic

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALITES ET CONTEXTE DE L'ETUDE	18
I. LE CARCINOME A CELLULES DE MERKEL, GENERALITES	18
A. <i>Epidémiologie</i>	18
B. <i>Facteurs de risque et étiologies</i>	18
C. <i>Diagnostic clinique et histologique</i>	18
D. <i>Bilan d'extension et stade tumoral AJCC 2017</i>	19
E. <i>Facteurs pronostiques</i>	19
Tableau 1 : Classification TNM AJCC 2017 du CCM (d'après Harms et al ⁴)	20
II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	21
A. <i>Stades I-II-III opérables</i>	21
B. <i>Stades avancés (III non opérables-IV)</i>	21
1. Chimiothérapie	21
2. Inhibiteurs de check point immunitaires	21
3. Stratégies thérapeutiques dans les stades avancés	23
III. FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CCM	24
A. <i>Caractéristiques cliniques liées au patient</i>	24
1. Le sexe	24
2. Le statut OMS	24
3. L'âge	24
4. L'immunodépression	25
5. Tabagisme	25
B. <i>Caractéristiques liées à la tumeur</i>	25
1. Stade tumoral	25
2. Localisation du primitif	25
3. Sites métastatiques (atteinte viscérale et ou osseuse)	25
4. Statut viral	25
5. Expression de PD-L1/PD-1	25
6. Charge mutationnelle (<i>Tumor mutational burden, TMB</i>)	26
C. <i>Microenvironnement tumoral</i>	26
1. Infiltrat lymphocytaire CD8+	26
2. Clonalité TCR	26
3. HLA	27
4. Voies de l'inflammation	27
D. <i>Paramètres biologiques de routine</i>	27
1. Taux de LDH	27
2. CRP	27
3. Rapport PNN/Lymphocytes	27
E. <i>Caractéristiques liées au traitement</i>	27
1. Ligne de traitement	27
2. Durée du traitement	27
3. Radiothérapie antérieure	28
4. Molécule (Anti-PD-1/Anti-PD-L1, anti-CTL-A4)	28
5. Délai avant la récurrence métastatique	28
IV. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	28
V. PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ETUDE	29
Tableau 1 : Potentiels facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie : synthèse des études précédentes	31
Références	37
ARTICLE SCIENTIFIQUE	41
INTRODUCTION	43
PATIENTS AND METHODS	44
Study design, participants and settings	44
Inclusion and exclusion criteria	44
Clinical and biological data	44

MCPyV status.....	44
Treatment with ICI.....	45
Outcomes.....	45
Statistics.....	45
RESULTS	46
Patients' characteristics.....	46
Overall survival and Disease-Specific Survival.....	46
Duration of response, progression-free survival and time-to-treatment discontinuation	47
Factors associated with response to ICI	47
DISCUSSION.....	47
References.....	50
TABLES AND FIGURES.....	53
Table 1. Characteristics of the 81 patients according to their response to ICI	53
Figure legends.....	55
Figure 1. Overall survival (1A) and Disease-Specific Survival (1B)	55
Figure 2. OS according to lines of therapy.....	56
Figure 3. OS probability according to response to ICI (3A) and according to the type of response to ICI (3B) starting from time of ICI initiation.....	57
Figure 4. Duration of response among responders (4A) and duration of response according to the type of response to ICI (4B), starting from time to first response to ICI. Overall survival according to the duration of response (4C), time-to- treatment discontinuation (TTD) and progression-free survival curves (4D), starting from ICI initiation.....	58
Figure 5. Assessment of factors associated with response to treatment.....	59

INTRODUCTION GENERALITES ET CONTEXTE DE L'ETUDE

I. Le carcinome à cellules de Merkel, généralités

A. Epidémiologie

Le carcinome de Merkel (CCM) est un carcinome neuroendocrine primitif cutané, rare, représentant moins de 1% des cancers cutanés non mélanocytaires avec une incidence mondiale variant entre 0,1 et 1,6 cas pour 100 000 personnes par an¹. Cette incidence augmente depuis les années 2000 avec aux États-Unis, une augmentation de 95 % entre les années 2000 et 2013, atteignant une incidence de 0,7/100 000 années-personnes en 2013². Il s'agit d'une tumeur agressive à haut potentiel métastatique puisqu'au moment du diagnostic, approximativement 30% des patients présentent des métastases ganglionnaires et que des métastases à distance existent chez environ 10% des patients^{3,4}.

B. Facteurs de risque et étiologies

Les principaux facteurs de risque identifiés sont l'âge avancé, l'immunosuppression (patients transplantés, hémopathies malignes, infection à VIH, traitements immunosuppresseurs) et l'exposition solaire⁵. En 2008, il a été démontré qu'environ 80% des CCM avaient pour agent causal un polyomavirus, appelé polyomavirus de Merkel (MCPyV), dont le génome est intégré dans le génome des cellules tumorales, ce qui conduit à la surexpression des oncoprotéines virales (antigènes T)⁶. Comme précédemment décrit pour d'autres polyomavirus, les antigènes T favorisent l'oncogenèse en modifiant la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose et d'autres voies cellulaires impliquées dans la transformation cellulaire⁷. Environ 20% des CCM sont vironégatifs : leur mécanisme oncogénique est lié à l'accumulation de mutations oncogènes induites par les rayonnements UV, entraînant une charge mutationnelle élevée. Ces mutations impliquent le plus souvent les oncogènes *TP53* (75%) et *Rb* (67%) à l'origine d'une perte d'expression protéique fonctionnelle⁸. Ces mutations affectent fréquemment des voies similaires à celles ciblées par les antigènes T⁹, ce qui peut expliquer le phénotype commun des deux sous-ensembles.

C. Diagnostic clinique et histologique

Cliniquement le CCM se manifeste habituellement par un nodule érythémateux violacé bien limité, parfois ulcéré, prédominant sur l'extrémité céphalique et autres régions photo exposées, de croissance rapide (quelques semaines à quelques mois). Heath et al. ont développé l'acronyme AEIOU pour définir les principales caractéristiques cliniques associées au CCM : asymptomatique, expansion rapide, immunodépression, plus de 50 ans, en région photoexposée chez une personne de phototype clair. L'étude portait sur 195 patients et 89% d'entre eux présentaient au moins trois des caractéristiques de l'AEIOU¹⁰. Le diagnostic est confirmé par l'analyse histologique qui met en évidence une prolifération

de cellules tumorales comportant un cytoplasme peu abondant basophile et un noyau arrondi à la chromatine poivre et sel, infiltrant le derme ou l'hypoderme voire l'aponévrose et les fascias. L'analyse immunohistochimique montre classiquement un marquage des cellules tumorales avec la cytokératine 20 en dots périnucléaires dans 90% des cas et les marqueurs neuroendocrines tels que le NSE, la chromogranine A, et la synaptophysine ¹¹ .

D. Bilan d'extension et stade tumoral AJCC 2017

Un examen clinique complet comprenant la palpation des aires ganglionnaires doit être pratiqué. Une échographie des aires ganglionnaires régionales est recommandée ainsi qu'une imagerie corps entier. Si disponible, un TEP-TDM du corps entier au FDG est préférable à la tomodensitométrie du cou, thorax, abdomen et pelvis¹². Les métastases cérébrales ne surviennent que chez 5 % des patients présentant une maladie métastatique initiale. Par conséquent, l'IRM cérébrale n'est pas indiquée chez les patients asymptomatiques avec une tumeur primitive < 5cm, sans lésion à distance ni atteinte ganglionnaire¹². L'analyse du ganglion sentinelle est recommandée chez tous les patients atteints de CCM sans ganglions lymphatiques cliniquement détectables, lorsque cela est possible, si l'imagerie de base est négative. En cas de suspicion clinique/radiologique d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, une aspiration à l'aiguille fine ou une biopsie au trocart peut être réalisée.

Le stade tumoral est ensuite défini selon la classification TNM de la 8ème édition de l'AJCC de 2017, basée sur les données des 9387 patients du registre national américain du cancer (US National Cancer DataBase) et représenté ci-dessous (**Tableau 1**) ⁴.

E. Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques rapportés sont le stade AJCC⁴, les critères histopronostiques (épaisseur tumorale, emboles et envahissement vasculaire ou lymphatique)¹³, l'immunodépression à type de défaut d'immunité cellulaire T¹⁴. Dans plusieurs études, les CCM viropositifs ont également un meilleur pronostic que les CCM vironégatifs ¹⁵ .

Tableau 1 : Classification TNM AJCC 2017 du CCM (d'après Harms et al⁴).

Stade		T (Tumeur)	N (atteinte ganglionnaire)	M (métastase)	Survie globale à 5 ans
Stade localisé					
0		In situ	Négatif	Négatif	
I	Clinique	T1 ≤ 2cm	Négatif – examen clinique	Négatif	45,0
	Histologique	T1 ≤ 2cm	Négatif – examen histologique	Négatif	62,8
IIA	Clinique	2cm < T2 ≤ 5cm T3 > 5cm	Négatif – examen clinique	Négatif	30,9
	Histologique	2cm < T2 ≤ 5cm T3 > 5cm	Négatif – examen histologique	Négatif	54,6
IIB	Clinique	T4 – envahissement osseux, musculaire, du fascia ou cartilage	Négatif – examen clinique	Négatif	27,3
	Histologique	T4 – envahissement osseux, musculaire, du fascia ou cartilage	Négatif – examen histologique	Négatif	34,8
Stade locorégional					
III	Clinique	Tout T	Positif – examen clinique uniquement	Négatif	
IIIA	Histologique	Tout T	Positif – examen histologique uniquement (biopsie du ganglion sentinelle)	Négatif	39,7
		Pas de tumeur primitive (“occulte”)	Positif – examens clinique et histologique	Négatif	42,2
IIIB	Histologique	Tout T	Positif (métastase ganglionnaire régionale et/ou en transit) – examens clinique et histologique	Négatif	26,8
Stade métastatique					
IV		Tout T	Tout N	Positif	13,5

II. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge actuelle du CCM repose sur les dernières recommandations européennes publiées en 2022 et sur les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network basées essentiellement sur des études rétrospectives et des avis d'experts ¹².

A. Stades I-II-III opérables

Aux stades localisés (stades AJCC I et II), la prise en charge est chirurgicale avec une exérèse complète et des marges cliniques de 1 cm, suivie d'une radiothérapie (RT) adjuvante. Si aucune RT adjuvante n'est possible, des marges allant jusqu'à 2 cm doivent être réalisées. L'exérèse de la tumeur avec des marges cliniques <1 cm, suivie d'une RT adjuvante peut être acceptable dans les situations où l'obtention de larges marges de résection chirurgicale peut être difficile ou impossible ou retarderait la mise en place de la RT. La RT adjuvante doit être idéalement réalisée dans les 8 premières semaines suivant la chirurgie. La non réalisation de la RT adjuvante a récemment été suggérée pour les petites tumeurs (< 2 cm, stade I) chez les patients présentant les caractéristiques suivantes : procédure du ganglion sentinelle négative, absence d'embolie lymphatique, localisation sur une autre topographie que la tête et le cou, absence d'immunosuppression et maladies lymphoprolifératives ¹².

Aux stades d'atteinte ganglionnaire micro ou macrométastatique (stade III AJCC), chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire microscopique (analyse du ganglion sentinelle positive), la RT adjuvante seule est recommandée ou éventuellement associée à un curage ganglionnaire. En cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique, la RT adjuvante est généralement recommandée après curage ganglionnaire régional, en particulier en cas d'envahissement ganglionnaire multiple et/ou d'extension extracapsulaire¹². La chimiothérapie adjuvante n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale et n'est donc pas recommandée ¹⁶.

B. Stades avancés (III non opérables-IV)

1. Chimiothérapie

Jusqu'en 2017, les stades avancés étaient classiquement traités par chimiothérapies conventionnelles, comprenant principalement des sels de platine et de l'étoposide, mais aussi le cyclophosphamide, la vincristine, la doxorubicine et le topotécan. Le CCM est considéré comme une tumeur chimiosensible avec un taux de réponse proche de 60% en première ligne, plus faible en deuxième ligne (23-45%) Cependant on note une mauvaise tolérance chez des patients souvent âgés et, la survenue précoce d'une chimiorésistance avec une durée de réponse courte, inférieure à 8 mois¹⁷.

2. Inhibiteurs de check point immunitaires

Le CCM est considéré comme un cancer immunogène pouvant s'expliquer par l'expression constitutive d'antigènes viraux dans les CCM MCPyV+ et par la forte charge mutationnelle tumorale générée par

l'exposition aux UV dans les CCM MCPyV-⁸. Le CCM développe plusieurs mécanismes d'évasion immunitaire, dont l'inhibition des réponses anti-tumorales par expression du point de contrôle PD-1/PD-L1 par les cellules tumorales et/ou le microenvironnement tumoral¹⁸. La compréhension de ces différents mécanismes et la nécessité de trouver de nouvelles thérapies a conduit à la réalisation de plusieurs études avec des inhibiteurs de check point immunitaires (ICI) inhibant l'axe PD-1/PD-L1.

Avelumab

L'avelumab est un anticorps monoclonal IgG1 inhibiteur de PD-L1 qui a démontré son efficacité dans un essai de phase 2 multicentrique, international, prospectif, nommé Javelin Merkel 200. Les 88 patients inclus étaient des patients immunocompétents, avec un ECOG de 0 ou 1 avec un CCM de stade IV réfractaires à au moins une ligne de chimiothérapie. Le taux de réponse était de 33% dont 11% de réponses complètes et 22% de réponses partielles. La proportion de répondeurs avec une durée de réponse ≥ 6 mois et ≥ 1 an était respectivement de 92 % et 74 %, avec un profil de sécurité acceptable puisque 5 % d'effets indésirables de grade 3 ont été rapportés et aucun effet indésirable de grade 4 ou décès lié au traitement n'ont été observés¹⁹. Après un suivi médian de 65,1 mois, la survie globale médiane était de 12,6 mois [intervalle de confiance (IC) à 95 % 7,5-17,1 mois], avec un taux de survie globale à 5 ans de 26 %.²⁰ L'avelumab en traitement de première intention a été évalué dans la partie B de Javelin Merkel 200 avec 116 patients atteints de MCC de stade IV naïfs de chimiothérapie, traités par avelumab en première ligne. Au total, 46 patients ont obtenu une réponse confirmée à l'avelumab avec 19 réponses complètes (16%) et 27 réponses partielles (23,3 %), conduisant à un ORR de 39,7 % (IC à 95 % : 30,7 % à 49,2 %). Le délai médian de réponse était de 6,1 semaines et 43 (93,5 %) des 46 patients ont eu une réponse au bout de 3 mois. La survie sans progression médiane était de 4,1 mois (IC à 95 % : 1,4 à 6,1), et les taux de survie sans progression à 6 et 12 mois étaient de 41 % et 31 %, respectivement. Après un suivi médian de 54,3 mois, la survie globale médiane était de 20,3 mois et les taux de survie globale après 2, 3 et 4 ans étaient de 49 %, 44 % et 38 %, respectivement^{21, 22}.

Pembrolizumab

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé anti-PD-1, dont l'efficacité a été étudiée dans l'essai de phase II Immunotherapy Trials Network (CITN)-09/KEYNOTE-017, ouvert, non randomisé, multicentrique chez 50 patients atteints de CCM métastatiques (86 %) ou localement avancés (14 %) non éligibles à une chirurgie définitive ou à une RT. Après un suivi médian de 31,8 mois, la réponse (ORR) était de 58% ((95% CI 43.2-71.8) et 72,7 % des répondeurs à 1 an sont restés en répondeurs à 3 ans de l'initiation du traitement. La survie globale à 3 ans était de 59,4 % pour tous les patients et de 89,5 % pour les répondeurs²³. Concernant la sécurité, des événements indésirables liés au traitement de tout grade sont survenus chez 48 (96 %) des 50 patients, avec des effets de grade 3 ou plus observés chez 14 (28 %) des 50 patients²⁴.

Nivolumab

Le nivolumab est une IgG4 monoclonale anti PD-1, approuvé pour le traitement de plusieurs cancers, dont le mélanome avancé. Une étude (CheckMate 358 phase I/II trial, NCT02488759) a étudié le nivolumab chez des patients atteints de cancers avancés associés à des virus, y compris des MCPyV-positifs, qui ont reçu deux traitements antérieurs ou moins. Parmi les 25 patients atteints de MCC avancé, 16 ont répondu au traitement. L'ORR était de 68 % (15/22) chez les patients MCC atteints d'une maladie avancée, atteignant même un ORR de 71 % chez les patients naïfs de traitement. Des événements indésirables liés au traitement de tout grade et de grade ≥ 3 sont survenus chez 80 % et 24 % des patients, respectivement ²⁵.

Retifanlimab

L'étude de phase 2 PODIUM-201 a évalué le retifanlimab (un anticorps anti-PD1 IgG4κ) dans le CCM avancé naïf de chimiothérapie (n = 99 patients) ou réfractaire à la chimiothérapie (n = 6 patients). Après un suivi médian de 7,5 mois chez 65 patients naïfs de chimiothérapie, l'ORR était de 46,2 %. La survie sans progression médiane était de 13,8 mois et la durée médiane de la réponse et la survie globale médiane n'ont pas été atteintes. Le profil de sécurité était représentatif de la classe des inhibiteurs de PD-1. Le 22 mars 2023, la Food and Drug Administration (FDA) a accordé une approbation accélérée au retifanlimab pour les patients adultes atteints d'un CCM métastatique ou récurrent localement avancé ²⁶.

Nivolumab/Ipilimumab

L'efficacité de cette double immunothérapie a été évaluée dans un essai de phase II publié en 2022 dans la revue *the Lancet*. La combinaison ipilimumab et nivolumab a été évaluée chez 50 patients atteints de CCM non résécable, récidivant ou métastatique avec une médiane de suivi de 14,6 mois, associé chez 25 patients à de la radiothérapie stéréotaxique. Parmi les patients naïfs d'immunothérapie, une réponse a été observée dans 100% des cas dont une réponse complète chez 41% des patients. La combinaison a également montré un bénéfice clinique chez les patients ayant déjà reçu un traitement anti-PD-1 ou PD-L1, avec une réponse objective chez 8/26 (31 %) des patients dont 4 (15 %) réponses complètes. Dans cette étude, l'association à la radiothérapie stéréotaxique n'a pas montré de bénéfice ²⁷.

3. Stratégies thérapeutiques dans les stades avancés

Bien qu'ils n'aient pas été évalués dans le cadre d'essais randomisés, les taux et la durabilité des réponses obtenues avec les inhibiteurs de check point immunitaires positionnent ces molécules comme les nouveaux traitements de référence des CCM avancés ¹². L'avelumab a été approuvé en mars 2017 par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des patients atteints de CCM métastatiques puis approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en septembre 2017. A ce jour (juillet 2023), l'avelumab est approuvé dans 39 pays (source : laboratoires Merck Pfizer) comme traitement du CCM métastatique avancé. Le pembrolizumab et le retifanlimab sont également approuvés par la FDA

dans cette indication, respectivement depuis décembre 2018 et mars 2023. Les recommandations européennes préconisent que les patients immunocompétents atteints d'un CCM localement avancé ou métastatique (chirurgie impossible) reçoivent une immunothérapie à base d'anti PD-(L)1 comme traitement de première intention. La chimiothérapie sera utilisée lorsque les patients ne répondent pas, sont intolérants ou présentent une contre-indication à l'immunothérapie par anti-PD-(L)1, ou lorsque l'immunothérapie ou des essais cliniques ne sont pas disponibles¹². Les recommandations du NCCN (*Clinical Practice Guidelines in Oncology*) pour le traitement du CCM métastatique en première ligne actualisées en 2021 précisent que le choix de l'avelumab, du nivolumab ou du pembrolizumab est laissé à l'appréciation du clinicien. En France, seule l'avelumab a l'AMM dans cette indication, et n'est remboursée qu'en deuxième ligne après échec/intolérance d'une chimiothérapie (par décision de la Commission de la Transparence de la HAS, en l'absence d'études randomisées comparatives).

Environ 50% des patients ne répondent pas aux anti PD1/PD-L1 en première ligne (résistance primaire) et 10-20% développent des résistances secondaires, d'où la nécessité d'identifier des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie¹⁸.

III. Facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans le CCM

Les données des études précédentes sont résumées dans le **Tableau 1** comprenant des données issues des essais de phase 2 ayant évalué l'avelumab et le pembrolizumab^{8,20,24,28-31} mais également des données issues d'études en « vie réelle »³²⁻³⁶

A. Caractéristiques cliniques liées au patient

1. Le sexe

Le sexe n'apparaît pas comme un facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie dans différentes études^{21,23,32-34,37}.

2. Le statut OMS

Un statut OMS supérieur à 1 semble être corrélé à une moins bonne réponse à l'immunothérapie³³. Au contraire, les patients avec un statut OMS à 0 tendent à avoir une meilleure réponse à l'immunothérapie, sans significativité statistique³², non retrouvé par ailleurs dans d'autres études^{21,23,34}.

3. L'âge

Les patients avec un âge supérieur à 70 ans avaient une meilleure réponse à l'immunothérapie dans l'étude de Spassova et al³³. Ils soulignent cependant que l'âge chronologique ne reflète pas nécessairement l'âge immunologique et qu'un facteur qui correspond mieux à l'âge biologique/immunologique qu'à l'âge chronologique est la fragilité. D'autres études n'ont pas retrouvé d'association avec l'âge^{21,23,32,37}.

4. L'immunodépression

La présence d'une immunodépression semble être associée à une réponse moindre à l'immunothérapie, sans significativité statistique^{32,33}, non retrouvé dans d'autres études^{31,34,36,37}.

5. Tabagisme

Le statut tabagique (sevré ou actif) n'apparaît pas comme un facteur prédictif négatif de réponse à l'immunothérapie³⁷.

B. Caractéristiques liées à la tumeur

1. Stade tumoral

Dans une étude, les patients avec stade plus élevé lors du diagnostic initial étaient moins susceptibles de répondre à l'immunothérapie ([OR] 0,06, $p = 0,04$) en analyse multivariée³⁷. Par ailleurs, il a été mis en évidence que les patients atteints de CCM avancé avec plus d'un organe atteint avaient une probabilité plus faible de répondre à l'immunothérapie³³, non confirmé dans d'autres études^{33,34}.

2. Localisation du primitif

Il n'a pas été retrouvé de différence dans la réponse à l'immunothérapie selon la localisation de la tumeur primitive^{32-34,36}.

3. Sites métastatiques (atteinte viscérale et ou osseuse)

De même il n'a pas été retrouvé de différence en fonction des sites métastatiques atteints²³.

4. Statut viral

Comme cité précédemment, les CCM viropositifs semblent avoir un meilleur pronostic que les CCM vironégatifs¹⁵. Plusieurs études se sont intéressées à l'influence du statut viral, sur la réponse thérapeutique, déterminé à partir de sérologies et/ou immunohistochimie sur tissu tumoral. Aucune étude n'a retrouvé d'association entre le statut viral et la réponse à l'immunothérapie^{21,23,24,29,32-34,37}.

5. Expression de PD-L1/PD-1

Dans plusieurs types de tumeurs solides dont le cancer pulmonaire non à petites cellules^{38, 39}, il a été montré que les patients dont les tumeurs étaient PD-L1+ avant traitement avaient un taux de réponse aux anti-PD-(L)1 plus élevé par rapport aux PD-L1 -.Cependant, dans le CCM, la simple présence ou l'absence d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales n'était pas corrélée à la réponse à l'immunothérapie^{8,21,24,29,32,33,40}. Dans une étude de Giraldo et al, il n'a pas été retrouvé d'association entre l'expression de PD-L1 et la réponse au pembrolizumab, cependant la densité totale des cellules PD-1 + en tumoral et péri tumoral (IHC) était significativement plus élevée chez les répondeurs que chez les non répondeurs⁴⁰.

6. Charge mutationnelle (*Tumor mutational burden*, TMB)

Un TMB élevé (charge mutationnelle tumorale calculée comme le nombre de mutations somatiques par mégabase de génome séquencé) a été associé à une probabilité accrue de réponse aux inhibiteurs de check point dans différents cancers, expliqué par le fait qu'un grand nombre de néo-antigènes peuvent être reconnus par le système immunitaire⁴¹. Dans l'étude de Knepper et al, les CCM induits par les UV/TMB élevés et les CCM MCPyV-positifs/TMB-faibles, avaient des taux de réponse similaires aux traitements par inhibiteur de point de contrôle, reflétant probablement 2 mécanismes de réponse distincts mais pareillement efficaces⁸. D'autres études n'ont pas retrouvé d'association significative^{21, 37}.

C. Microenvironnement tumoral

1. Infiltrat lymphocytaire CD8+

Le microenvironnement tumoral est étroitement influencé par la présence, l'état d'activation et les capacités fonctionnelles des lymphocytes T CD8+ infiltrant le site tumoral démontrant leur rôle central dans l'efficacité antitumorale médiée par les anti-PD-1. Dans l'étude de Spassova et al (2022), réalisant un phénotypage de l'infiltrat immunitaire à partir d'échantillons de tissus tumoraux en prétraitement de 21 patients, il a été montré qu'une infiltration dense notamment en lymphocytes T CD8+, était corrélée à une réponse favorable au traitement par anti-PD-(L)³³. En effet chez les patients dont la maladie était contrôlée, il y avait significativement plus de lymphocytes T CD8+ infiltrant la zone juxtatumorale ($p=0,02$) et un nombre plus élevé de lymphocytes T cytotoxiques étaient présents dans la zone intratumorale ($p = 0,16$). Par ailleurs, chez les patients dont la maladie était contrôlée, les lymphocytes T CD8+ étaient en contact direct et étroit avec les cellules tumorales alors que la distance moyenne était significativement plus élevée chez les patients en progression³³. Une autre étude n'a pas retrouvé d'association entre la densité totale des lymphocytes CD8+ en intratumoral et péri tumoral et la réponse à l'immunothérapie⁴⁰.

Dans une autre étude, les taux de réponse étaient plus élevés chez les patients atteints de tumeurs avec une densité de lymphocytes T CD8+ intra tumorale et péri tumorale supérieure ou égale à la médiane par rapport aux tumeurs avec une densité inférieure, mais sans significativité statistique²¹.

Par ailleurs il a été retrouvé que les taux sanguins de lymphocytes T CD8+ exprimant PD1+ et TIGIT+ étaient significativement plus élevés chez les patients répondeurs après 1 mois de traitement chez des patients atteints de mélanome et de CCM⁴². Des lymphocytes T CD4+ et CD8+ mémoires co-exprimant CD28, HLA-DR et PD-1 pourraient également être de potentiels biomarqueurs pour la réponse à l'immunothérapie⁴³.

2. Clonalité TCR

Dans une étude ayant réalisé un séquençage du CDR3 de la chaîne bêta du récepteur des lymphocytes T péri tumoraux et intratumoraux à partir de 24 échantillons tumoraux en prétraitement puis ayant étudié

la clonalité de chaque tumeur, il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la clonalité du TCR tumoral entre les patients ayant répondu ou non au pembrolizumab³⁰.

3. HLA

Dans une étude, l'expression des gènes du CMH de classe I était plus faible dans les tumeurs CCM par rapport aux tissus non tumoraux, cependant, l'expression du CMH de classe I ne semble pas être corrélée à la réponse à l'immunothérapie ou à la survie globale ²¹ .

4. Voies de l'inflammation

Des analyses de signature génétique ont également suggéré que les voies inflammatoires étaient enrichies chez les répondeurs par rapport aux non répondeurs (par exemple, l'interféron γ et l'interféron α/β)²⁸ , ce qui est cohérent avec des études précédentes sur d'autres inhibiteurs de check point⁴⁴, de même qu'un enrichissement de la réponse immunitaire (par exemple, la voie Th1/Th2, les cellules Natural Killer, la voie des *toll-like receptors*, et la signalisation du *transforming growth factor- β*)²⁸.

D. Paramètres biologiques de routine

1. Taux de LDH

Un taux de LDH élevé, semble être associé à une réponse moindre à l'immunothérapie ³³, non confirmé dans d'autres études^{32,34}.

2. CRP

Une valeur de CRP élevée n'apparaît pas comme un facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie^{32,33}.

3. Rapport PNN/Lymphocytes

Une association pronostique entre un rapport neutrophiles/lymphocytes élevé et une diminution de la survie globale a été rapportée pour plusieurs types de cancers⁴⁵, dont le CCM⁴⁶. Dans l'étude de Nghiem et al le rapport PNN/lymphocytes bas évalué au cours des 3 premiers mois de traitement, était associé à une réponse objective ($p = 0,043$). Cependant, les résultats à tout moment individuel au cours du traitement, n'étaient pas statistiquement significatifs²³, également non confirmés dans une autre étude ³³.

E. Caractéristiques liées au traitement.

1. Ligne de traitement

L'étude de Knepper et al a retrouvé que le taux de réponse des 57 patients inclus était significativement corrélé à la ligne de traitement : 75 % en première ligne, 39 % en deuxième ligne et 18 % en troisième ligne ou au-delà⁸, non confirmé dans d'autres études^{21, 34, 35}.

2. Durée du traitement

Dans l'étude de Nghiem et al, les patients ayant pu terminer deux ans de traitement continu par pembrolizumab étaient plus susceptibles d'être en vie avec un suivi de 30 mois (HR 0,1 ; IC à 95 % 0,01

à 0,73). L'analyse des mêmes facteurs avec une réponse objective n'a révélé aucune association significative ²³.

3. Radiothérapie antérieure

Plusieurs études n'ont pas retrouvé de différence dans la réponse chez les patients ayant reçu une radiothérapie avant l'initiation de l'immunothérapie⁸, également non retrouvée dans l'étude en vie réelle de Levy S et al³²⁻³⁴.

4. Molécule (Anti-PD-1/Anti-PD-L1, anti-CTL-A4)

Différentes études n'ont pas retrouvé de variation dans le taux de réponse selon l'agent utilisé en monothérapie^{32,33,37}.

5. Délai avant la récurrence métastatique

Dans l'étude de Kacew et al, les patients avec un intervalle plus long entre la fin du traitement initial et la récurrence étaient moins susceptibles de répondre à l'immunothérapie (OR 0,75, p = 0,05) ³⁷.

IV. Contexte et objectifs de l'étude

Cette étude est basée sur une cohorte historico-prospective de patients atteints de CCM diagnostiqués entre 1998 et 2022 dans les services de dermatologie des hôpitaux de Tours, Angers, Besançon, Poitiers, Nantes, Orléans, Le Mans, Caen, Rennes et Paris. Le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes du CHU de Tours (N° ID RCB 2009-A01056-51). Cette cohorte inclut à ce jour 498 patients ayant un CCM confirmé histologiquement. Les données de suivi sont ensuite collectées et mises à jour périodiquement.

Les patients inclus dans notre étude étaient les patients issus de cette cohorte, avec un CCM de stade IV ou III inopérable, pour lequel ils recevaient un traitement par immunothérapie, anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, retifanlimab) ou anti-PD-L1 (avelumab), quelle que soit la ligne de traitement, soit au total 81 patients traités entre novembre 2015 et juin 2022.

Les données recueillies à l'inclusion étaient le sexe, le stade de la tumeur selon la classification AJCC, la localisation primaire, le statut immunodéprimé (greffe d'organe solide, hémopathies malignes ou solides en cours, infection par le VIH, médicaments immunosuppresseurs), le traitement du CCM (chirurgie et/ou radiothérapie), le statut viral. Les données cliniques ont été recueillies dans les dossiers médicaux telles que l'âge, le statut de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) selon les critères de l'OMS, le type de métastases (métastases ganglionnaires y compris à distance et/ou métastases à d'autres organes), le nombre de sites métastatiques ; des données relatives au traitement avec le nombre de lignes thérapeutiques, le type de molécule et un traitement par chimiothérapie avant l'immunothérapie ; des données biologiques avec la valeur des lactates déshydrogénase (LDH), et le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR).

Le critère de jugement principal de notre étude était la survie globale (à partir de la date de début de l'immunothérapie). Les critères de jugements secondaires étaient la meilleure réponse observée (BOR) pour la ligne d'immunothérapie classée en réponse complète (RC), réponse partielle (PR), maladie stable (SD) ou progression (PD), définies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux sans relecture centralisée des imageries, correspondant aux « real world objective response rates » (rwORR), la durée de réponse (date de progression pendant la ligne d'immunothérapie ou la date de décès toutes causes moins la date de la première réponse documentée), la durée du traitement, la survie sans progression, ainsi que les facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie à partir des caractéristiques cliniques et biologiques recueillies puis comparées entre les répondeurs (réponse complète / partielle) et les non-répondeurs (maladie stable / progression).

V. Principaux résultats de l'étude

Parmi les 498 patients atteints de MCC inclus dans la cohorte entre 1998 et 2023, 84 patients ont reçu au moins une perfusion d'immunothérapie anti-PD(L)1 pour un CCM avancé, dont 81 avec des données de suivi disponibles. Dans cette cohorte, 65 (82,3%) patients ont reçu au moins une cure d'avelumab, 11 (13,9%) patients du pembrolizumab, 3 (3,8%) patients du nivolumab, 1 (1,2%) patient du retifanlimab. Au total, 51 patients (64,6%) ont reçu l'immunothérapie en première ligne. Avant d'initier l'immunothérapie, 7 (9%) patients présentaient un stade locorégional avancé (stade IIIB) et 71 (91%) présentaient des métastases à distance (stade IV). Avec un suivi médian de 29,6 mois, la survie globale médiane était de 39,4 mois et était significativement plus élevée chez les patients répondeurs (CR + PR) par rapport aux non répondeurs : 59,0 mois versus 8,1 mois ($p < 0.0001$). Parmi les 79 patients dont les données de réponse étaient disponibles, 24 réponses complètes (30.4%), 17 réponses partielles (21.5%), 4 maladies stables (5.1%) et 34 progressions (43.0%) , soit un taux de réponse globale de 51.9%. La durée médiane de réponse était de 22.2 mois et était significativement plus courte chez les répondeurs partiels par rapport aux répondeurs complets. La survie médiane sans progression et la durée médiane sous traitement étaient respectivement de 9,0 mois et 7,9 mois. En régression logistique univariée, aucune des caractéristiques cliniques et biologiques de base (l'âge, le sexe, le statut immunodéprimé, le stade OMS, la localisation du primitif, le stade AJCC, la présence de métastases ganglionnaires et/ou cutanées sans métastases viscérales, le nombre de sites métastatiques, le statut viral, un taux de LDH augmenté versus normal, un rapport PNN/lymphocytes supérieur à 4 versus normal) avant mise sous immunothérapie ou les caractéristiques liées au traitement (la ligne thérapeutique, l'utilisation d'anti PDL-1 versus anti PD-1) n'ont été associées à la réponse à l'immunothérapie.

En conclusion, nos données pronostiques sont conformes à celles observées dans d'autres cohortes en vie réelle de patients ayant un CCM avancé traité par immunothérapie. Nos résultats soulignent un pronostic nettement plus favorable chez les patients ayant une réponse complète par rapport aux répondeurs partiels, ce qui pourrait justifier l'utilisation de thérapeutiques plus intensives dès la première ligne chez les patients ayant un CCM. Nous n'avons pas mis en évidence de facteur prédictif de la réponse au traitement parmi les facteurs clinico-biologiques évalués, facilement disponibles en routine. Plusieurs études soulignent l'importance du microenvironnement tumoral dans la réponse à l'immunothérapie tel qu'un infiltrat en lymphocytes CD8+ dense et au contact de la tumeur³³, ou l'expression de certains co-facteurs par les lymphocytes^{42,43}. L'analyse des signatures moléculaires des tumeurs (mutations somatiques et variants nucléotides) ont également été suggérées pour l'identification de potentiels facteurs prédictifs de réponse³⁷. Des études complémentaires translationnelles seront nécessaires pour les évaluer.

Ce travail sera présenté en communication orale aux Journées Dermatologiques de Paris en décembre 2023.

Tableau 1 : Potentiels facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie : synthèse des études précédentes.

N= nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles ; NS=Non significatif.

	Potentiels facteurs prédictifs	Etude	N	Résultats
Caractéristiques liées au patient	Sexe	Kacew et al., 2020 ³⁷	N=45	NS
		Levy S et al., 2020 ³⁴	N=54	NS
		Spasova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		D'Angelo et al., 2021 ²¹	N=116	NS
		Nghiem et al., 2021 ²³	N=50	NS
		Spasova et al., 2022 ³³	N=114	NS
	Age	Kacew et al., 2020 ³⁷	N=45	NS
		Spasova et al., 2020 ³²	N=18	NS (< ou > 70 ans)
		D'Angelo et al., 2021 ²¹	N=116	NS
		Nghiem et al., 2021 ²³	N=50	NS (< ou > 70 ans)
		Spasova et al., 2022 ³³	N=114	âge > 70 ans : probabilité plus élevée de contrôle de la maladie sur ICI.
	Statut OMS	Levy S et al., 2020 ³⁴	N=54	NS
		Spasova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		D'Angelo et al., 2021 ²¹	N=116	NS
		Nghiem et al., 2021 ²³	N=50	NS
		Spasova et al., 2022 ³³	N=113	Statut OMS ≥ 1 : probabilité plus faible de contrôle de la maladie (Bayesian model)
	Immuno-suppression	Kacew et al., 2020 ³⁷	N=45	NS
		Levy S et al., 2020 ³⁴	N=54	NS
		Spasova et al., 2020 ³²	N=18	Patients immunodéprimés : probabilité plus faible d'obtenir une réponse (Bayesian model).
		Walker JW et al., 2020 ³¹	N=240	NS

		Spassova et al., 2022 ³³	N=114	Patients immunodéprimés : probabilité plus faible d’obtenir une réponse (Bayesian model)
		Averbuch et al.,2023 ³⁶	N=62	NS
	Tabac	Kacew et al., 2020 ³⁷	N=45	NS
Caractéristiques liées à la tumeur	Stade	Kacew et al., 2020 ³⁷	N=45	Patients avec stade plus élevé lors du diagnostic initial de la maladie primaire étaient moins susceptibles de répondre à l’ICI. (odds ratio [OR] 0,06, p = 0,04). Analyse mutlivariée.
		Levy S et al., 2020 ³⁴	N=54	NS
		Spassova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		Spassova et al., 2022 ³³	N=114	organes atteints > 1 : probabilité plus faible de contrôle de la maladie.
	Localisation tumeur primitive	Levy et al., 2020 ³⁴	N=54	NS
		Spassova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		Spassova et al., 2022 ³³	N=102	NS
		Averbuch et al.,2023 ³⁶	N=90	NS
	Localisation métastase (atteinte viscérale et/ou osseuse)	Nghiem et al., 2021 ²³	N=45	NS
	Statut Viral (Sérologies et/ou IHC)	Kaufman et al., 2016 ²⁹	N=71	NS
		Nghiem et al., 2019 ²⁴	N=50	NS
		Kacew et al., 2020 ³⁷	N=35	NS
		Levy S et al., 2020 ³⁴	N=21	NS
		Spassova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		D’Angelo et al., 2021 ²¹	N=107	NS (séquençage ARN)
		Nghiem et al., 2021 ²³	N=50	NS
		Spassova et al., 2022 ³³	N=42	NS
	Expression PD-L1 (IHC)	Kaufman et al., 2016 ²⁹	N=71	NS
		Giraldo et al., 2018 ⁴⁰	N=24	NS
		Knepper et al., 2019 ⁸	N=27	NS

		Nghiem et al., 2019 ²⁴	N=47	NS
		Spasova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		D'Angelo et al., 2021 ²¹	N=108	NS
		Spasova et al., 2022 ³³	N=38	NS
	Expression PD-1 (IHC)	Giraldo et al., 2018 ⁴⁰	N=24	Densité totale des cellules PD-1 + en péri tumoral et intra tumoral était significativement plus élevée chez les répondeurs versus non répondeurs. Nombre de cellules positives/mm ² 70,7 (20,2–203,4) chez répondeurs vs 6,7 (0–70), p = 0,03 chez non répondeurs.
		Knepper et al., 2019 ⁸	N=27	Association statistiquement significative entre le statut PD-1 et le taux de réponse, avec 10 des 13 (77%) des patients avec des tumeurs PD-1 positives répondant contre 3 des 14 (21%) des PD-1 négatifs. (p= 0,006).
	Tumor mutational Burden / Séquençage NGS	Knepper et al., 2019 ⁸	N=36	TMB élevé (>20 mutations/MB) vs TMB faible (<6 mutations/MB): NS
		Kacew et al., 2020 ³⁷	N=39	NS (19,7 contre 4,8 mutations par mégabase, p = 0,11)
		D'Angelo et al., 2021 ²¹	N=52	NS
	Mutations somatiques	Kacew et al., 2020 ³⁷	N=39	Les mutations des gènes ARID2 et NTRK1 étaient corrélés à la réponse aux ICI, mais non significative.
Microenvironnement tumoral	Infiltrat Lymphocytaire (IHC et phénotypage de l'infiltrat immunitaire d'échantillons tumoraux en pré traitement).	Giraldo et al., 2018 ⁴⁰	N=24	NS: densité totale des cellules CD8+ n'était pas associée au statut de réponse [R 264/mm ² (8,6–1712) vs. NR 216,6/mm ² (7,0–517,0), p = 0,17]. (IHC tissu tumoral en pré traitement)
		Simon et al., 2020 ⁴²	N=15	Taux de CD8+ PD1+ TGIT+ à M1 : associé à réponse. P=0.048. Cut off de 16.25%. Immunophénotypage lymphocytaire avant traitement et à 1 mois.

		D'Angelo et al., 2021 ²¹	N=85	Taux de réponse élevés chez patients atteints de tumeurs avec une densité de LT CD8+ $\geq$ à la médiane (n = 43) par rapport à densité inférieure (n = 42) ; ORR, 51,2 % (IC à 95 % : 35,5 % à 66,7 %) vs 28,6 % (IC à 95 % : 15,7 % à 44,6 %). NS (IHC)
		Greene et al., 2021 ⁴³	N=27	Lymphocytes T CD4+ et CD8+ mémoire co-exprimant CD28, HLA-DR et PD-1 : potentiels biomarqueurs pour la réponse au traitement par pembrolizumab. (immunophénotypage).
		Spassova et al., 2022 ³³	N=21	Nombre significativement plus élevé de cellules T CD8+ juxta tumorales ($p=0,02$) chez les patients contrôlés. Lymphocytes T CD8+ en contact direct et étroit avec les cellules tumorales avec une distance moyenne de 13,24 μ m chez répondeurs, alors que distance moyenne significativement plus élevée chez les patients en progression (22,00 μ m, $p = 0,009$).
		Gherardin et al., 2021 ⁴⁷	N=39	Réponse complète au traitement ICI chez trois patients CCM où les tumeurs avaient des scores élevés d'enrichissement en lymphocytes T $\gamma\delta$
	Clonalité TCR	Miller et al., 2018 ³⁰	N=24	Pas de différence significative dans la clonalité du TCR tumoral entre les patients ayant répondu ou non au pembrolizumab (Séquençage)
	CMH classe I (séquençage ARN tissu tumoral) (HLA-A, HLA-B et HLA-C)	D'Angelo et al., 2021 ²¹	N=50	L'expression du gène du CMH de classe I n'était pas corrélée à la réponse
	Voies de l'inflammation	D'Angelo et al., 2020 ²⁸	N=88	Voies de l'inflammation (IFN γ et l'IFN α/β) enrichies chez répondeurs.
	LDH	Levy S et al., 2020 ³⁴	N=50	NS

Paramètres biologiques		Spassova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		Spassova et al., 2022 ³³	N=110	taux sériques élevés de LDH : probabilité plus faible de contrôle de la maladie
	CRP	Spassova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		Spassova et al., 2022 ³³	N=85	CRP élevée : probabilité plus faible de contrôle de la maladie
	Rapport neutrophiles/lymphocytes (> ou <4)	Nghiem et al., 2021 ²³	N=49	PNN/lymphocytes bas associé à une réponse objective au cours des 3 premiers mois (CR + PR, p = 0,043)
		Spassova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		Spassova et al., 2022 ³³	N=89	NS
Lié au traitement	Radiothérapie antérieure	Knepper et al., 2019 ⁸	N=38	NS
		Levy S et al., 2020 ³⁴	N=31	NS
		Spassova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		Spassova et al., 2022 ³³	N=114	NS
	Anti PD-1 vs Anti PD-L1 vs Anti CTLA4	Kacew et al., 2020 ³⁷	N=45	NS
		Spassova et al., 2020 ³²	N= 18	NS
		Spassova et al., 2022 ³³	N=114	L'utilisation d'anticorps anti-PD-1 (versus anti-PD-L1) était associée à une probabilité plus élevée de réponse
	Ligne traitement	Knepper et al., 2019 ⁸	N=38	Le taux de réponse était significativement corrélé à la ligne de traitement : 75 % en première ligne, 39 % en deuxième ligne et 18 % en troisième ligne ou au-delà (p= 0,0066).
		Levy S et al., 2020 ³⁴	N=54	NS
		Kacew et al., 2020 ³⁷	N=45	NS
		D'Angelo et al., 2021 ²¹	N=116	NS
		Spassova et al., 2020 ³²	N=18	NS
		Bhatia et al., 2022	N=90	NS
		Spassova et al., 2022 ³³	N=114	NS

	Durée traitement (2 ans) Continu vs discontinu	Nghiem et al., 2021 ²³	N=49	NS
	Délai avant récurrence	Kacew et al., 2020 ³⁷	N=45	Les patients avec un intervalle plus long entre la fin du traitement initial et la récurrence (intervalle sans maladie) étaient moins susceptibles de répondre à la thérapie (OR 0,75, p = 0,05).

Références.

1. Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol*. 2021;48(3):411-421. doi:10.1111/cup.13910
2. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):457-463.e2. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.028
3. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Five Hundred Patients With Merkel Cell Carcinoma Evaluated at a Single Institution. *Annals of Surgery*. 2011;254(3):465-475. doi:10.1097/SLA.0b013e31822c5fc1
4. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3564-3571. doi:10.1245/s10434-016-5266-4
5. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(3):425-432. doi:10.1016/j.jaad.2012.09.036
6. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-1100. doi:10.1126/science.1152586
7. Van Der Meijden E, Feltkamp M. The Human Polyomavirus Middle and Alternative T-Antigens; Thoughts on Roles and Relevance to Cancer. *Front Microbiol*. 2018;9:398. doi:10.3389/fmicb.2018.00398
8. Knepper TC, Montesion M, Russell JS, et al. The Genomic Landscape of Merkel Cell Carcinoma and Clinicogenomic Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(19):5961-5971. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-4159
9. González-Vela MDC, Curiel-Olmo S, Derdak S, et al. Shared Oncogenic Pathways Implicated in Both Virus-Positive and UV-Induced Merkel Cell Carcinomas. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(1):197-206. doi:10.1016/j.jid.2016.08.015
10. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):375-381. doi:10.1016/j.jaad.2007.11.020
11. Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol*. 1992;140(2):427-447.
12. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;171:203-231. doi:10.1016/j.ejca.2022.03.043
13. Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology*. 2005;46(6):622-634. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02158.x
14. Song Y, Zheng C, Shannon AB, Fraker DL, Miura JT, Karakousis GC. Sentinel lymph node positivity and overall survival in immunosuppressed patients with Merkel cell carcinoma: a national cohort study. *Br J Dermatol*. 2020;183(3):569-571. doi:10.1111/bjd.19021

15. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, et al. Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(4):819-827. doi:10.1016/j.jid.2016.10.028
16. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(9):djw042. doi:10.1093/jnci/djw042
17. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol*. 2017;13(14):1263-1279. doi:10.2217/fon-2017-0072
18. Samimi M. Immune Checkpoint Inhibitors and Beyond: An Overview of Immune-Based Therapies in Merkel Cell Carcinoma. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):391-407. doi:10.1007/s40257-019-00427-9
19. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):7. doi:10.1186/s40425-017-0310-x
20. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open*. 2021;6(6):100290. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100290
21. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002646. doi:10.1136/jitc-2021-002646
22. D'Angelo S, Lebbé C, Mortier L, et al. 604 First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: 4-year follow-up from the JAVELIN Merkel 200 trial. In: *Regular and Young Investigator Award Abstracts*. BMJ Publishing Group Ltd; 2022:A632-A632. doi:10.1136/jitc-2022-SITC2022.0604
23. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9(4):e002478. doi:10.1136/jitc-2021-002478
24. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37(9):693-702. doi:10.1200/JCO.18.01896
25. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Research*. 2017;77(13_Supplement):CT074-CT074. doi:10.1158/1538-7445.AM2017-CT074
26. Grignani G, Rutkowski P, Lebbe C, et al. 545 A phase 2 study of retifanlimab in patients with advanced or metastatic merkel cell carcinoma (MCC) (POD1UM-201). *J Immunother Cancer*. 2021;9(Suppl 2):A574-A575. doi:10.1136/jitc-2021-SITC2021.545
27. Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet*. 2022;400(10357):1008-1019. doi:10.1016/S0140-6736(22)01659-2
28. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN

Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000674. doi:10.1136/jitc-2020-000674

29. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374-1385. doi:10.1016/S1470-2045(16)30364-3

30. Miller NJ, Church CD, Fling SP, et al. Merkel cell polyomavirus-specific immune responses in patients with Merkel cell carcinoma receiving anti-PD-1 therapy. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):131. doi:10.1186/s40425-018-0450-7

31. Walker JW, Lebbé C, Grignani G, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000313. doi:10.1136/jitc-2019-000313

32. Spassova I, Ugurel S, Terheyden P, et al. Predominance of Central Memory T Cells with High T-Cell Receptor Repertoire Diversity is Associated with Response to PD-1/PD-L1 Inhibition in Merkel Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(9):2257-2267. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2244

33. Spassova I, Ugurel S, Kubat L, et al. Clinical and molecular characteristics associated with response to therapeutic PD-1/PD-L1 inhibition in advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022;10(1):e003198. doi:10.1136/jitc-2021-003198

34. Levy S, Aarts MJB, Eskens FALM, et al. Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a real-world cohort. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001076. doi:10.1136/jitc-2020-001076

35. Bhatia S, Nghiem P, Veeranki SP, et al. Real-world clinical outcomes with avelumab in patients with Merkel cell carcinoma treated in the USA: a multicenter chart review study. *J Immunother Cancer*. 2022;10(8):e004904. doi:10.1136/jitc-2022-004904

36. Averbuch I, Stoff R, Miodovnik M, et al. Avelumab for the treatment of locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma-A multicenter real-world experience in Israel. *Cancer Med*. 2023;12(11):12065-12070. doi:10.1002/cam4.5890

37. Kacew AJ, Dharaneeswaran H, Starrett GJ, et al. Predictors of immunotherapy benefit in Merkel cell carcinoma. *Oncotarget*. 2020;11(47):4401-4410. doi:10.18632/oncotarget.27823

38. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774

39. Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):278. doi:10.1186/s40425-019-0768-9

40. Giraldo NA, Nguyen P, Engle EL, et al. Multidimensional, quantitative assessment of PD-1/PD-L1 expression in patients with Merkel cell carcinoma and association with response to pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):99. doi:10.1186/s40425-018-0404-0

41. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2500-2501. doi:10.1056/NEJMc1713444

42. Simon S, Voillet V, Vignard V, et al. PD-1 and TIGIT coexpression identifies a circulating CD8 T cell subset predictive of response to anti-PD-1 therapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001631. doi:10.1136/jitc-2020-001631

43. Greene E, Finak G, D'Amico LA, et al. New interpretable machine-learning method for single-

cell data reveals correlates of clinical response to cancer immunotherapy. *Patterns (N Y)*. 2021;2(12):100372. doi:10.1016/j.patter.2021.100372

44. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest*. 2017;127(8):2930-2940. doi:10.1172/JCI91190

45. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124. doi:10.1093/jnci/dju124

46. Zaragoza J, Kervarrec T, Touzé A, et al. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential marker of mortality in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):712-721.e1. doi:10.1016/j.jaad.2016.05.045

47. Gherardin NA, Waldeck K, Caneborg A, et al. $\gamma\delta$ T Cells in Merkel Cell Carcinomas Have a Proinflammatory Profile Prognostic of Patient Survival. *Cancer Immunol Res*. 2021;9(6):612-623. doi:10.1158/2326-6066.CIR-20-0817

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Survival outcomes and response to immune checkpoint inhibitors among patients with advanced Merkel Cell Carcinoma: a retrospective study of 81 patients.

Authors: Claire David¹, Claire Coquelle¹, Yannick Le Corre², Jean-Matthieu L'Orphelin³, Charlée Nardin⁴, François Aubin⁴, Julie Cassecuel⁵, Brigitte Dreno⁵, Ewa Wierzbicka-Hainault⁶, Guido Bens⁷, Nathalie Beneton⁸, Monica Dinulescu⁹, Thibault Kervarrec¹⁰, Philippe Saiag¹¹, Astrid Blom¹¹, Mahtab Samimi¹

¹ CHU Tours, Dermatology Department, Avenue de la République 37170 Tours Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

²CHU Angers, Dermatology Department, 4 rue Larrey 49100 Angers Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

³CHU Caen, Dermatology Department, Avenue de la Côte de Nacre 14000 Caen Cedex, France.

⁴CHU Besançon, Dermatology Department, 3 boulevard A. Fleming -25030 Besançon Cedex

⁵ CHU Nantes, Dermatology Department, 5 allée de l'île Gloriette 44093 Nantes Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

⁶ CHU Poitiers, Dermatology Department, 2 rue de la Milétrie 86021 Poitiers Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

⁷CHR Orléans, Dermatology Department, 14 avenue de l'Hôpital 45067 Orléans Cedex, France.

⁸ CHR Le Mans, Dermatology Department, 194 avenue Rubillard 72037 Le Mans Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

⁹ CHR Rennes, Dermatology Department, 2 rue Henri le Guilloux 35000 Rennes Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

¹⁰CHU Tours, Pathology Department, Avenue de la République 37170 Tours Cedex, France

¹¹ AP-HP Ambroise Paré, Dermatology Department, 9 avenue Charles de Gaulle 92100 Boulogne-Billancourt Cedex, France & EA4340, university of Paris-Saclay-UVSQ, Versailles France

Corresponding author: Mahtab Samimi, Université François Rabelais, Tours, France ; INRA, UMR 1282, Tours, France ; Department of Dermatology, CHU Tours, Avenue de la République, 37170 Tours, France ; Phone: +332 47 47 46 25 Fax: +332 34 38 95 15 E-mail: mahtab.samimi@univ-tours

Abstract word count: 427

Capsule summary word count: 99

Word count text: 3211

Table count: 2

Figure count: 5

References count: 35

Supplemental Tables and Figures: 0

Fundings: This work was supported by La Ligue Contre le Cancer (Indre-et-Loire, France) and HUGO (Hopitaux Universitaires du Grand Ouest). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.
IRB statement.

IRB statement. The work was approved by the Ethics Committee of Tours, France (N° ID RCB 2009-A01056-51).

CAPSULE SUMMARY

- Advanced Merkel Cell Carcinoma (MCC) has been shown to be effectively targeted by immune checkpoint inhibitors (ICI). More than 50% of MCC patients display resistance to ICI while identification of predictive factors of response to PD(L)1 inhibitors has been inconclusive so far in this population.
- In this retrospective cohort study, our results confirm durable responses and prolonged survival with significant benefit of achieving complete response in ICI-treated MCC patients, allowing longer duration of response and increased overall survival, and suggesting duration of response over 6 months as a surrogate of overall survival in this setting.
- No clinical or biological biomarker predictive of response to ICI were identified.

INTRODUCTION

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare primary cutaneous neuroendocrine carcinoma representing less than 1% of non-melanoma skin cancers¹. MCC is usually an aggressive cancer with 5-year survival rates of 35% and 14% respectively for regional and distant metastatic disease². Risk factors are advanced age, immunosuppression and ultraviolet exposure³. Approximately 80% of MCC are associated with the Merkel cell polyomavirus (MCPyV)⁴ whereas 20% are linked to the accumulation of oncogenic mutations induced by UV radiation, resulting in a high mutational load⁵. Advanced MCCs have traditionally been treated with conventional chemotherapy allowing high response rates but short-duration of response with a median progression-free survival (PFS) of 3 months and a median overall survival (OS) of 9.5 months⁶ with significant toxicity in this elderly population⁷. Actually, both MCC subsets are immunogenic and have been shown to be effectively targeted by immune checkpoint inhibitors (ICI) inhibiting the PD-1/PD-L1 axis (avelumab, pembrolizumab, nivolumab, retifanlimab) in several phase II trials⁸⁻¹². Objective responses rates to PD(L)-1 inhibitors ranged from 40% to 58% when administered as a first-line treatment in patients with advanced MCC, with 3-year OS ranging from 44% to 59%⁸⁻¹². Such studies led to FDA approval of avelumab, pembrolizumab and retifanlimab for treating MCC patients with advanced disease in March 2017, December 2018 and March 2023 respectively, while avelumab is currently approved in 39 countries worldwide by July 2023. In addition to phase II trials, response rates and survival outcomes are needed in "real-world" settings for this type of rare disease. Real-world outcomes of ICI-treated MCC patients have been reported in the Netherlands¹³, Italy¹⁴, Australia¹⁵, the USA¹⁶ and Israel¹⁷, with response rates ranging from 29% to 73% and median OS ranging from 23 to 31 months. However, 50% of MCC patients with advanced disease display primary resistance to PD(L)1 inhibitors and 10 to 20% will develop secondary resistance¹⁸. Several studies have attempted to identify predictive factors of response to PD(L)1 inhibitors in MCC patients with advanced disease but results remain inconclusive so far. Several factors have been inconsistently associated with response such as age¹⁹, performance status¹⁹, immunodepression^{19,20}, baseline AJCC stage²¹, number of involved organs¹⁹, levels of LDH¹⁹, neutrophil to lymphocytes ratio²², type of PD(L)1 inhibitor¹⁹, line of therapy²³ or delay before recurrence²¹. In such context, the primary objective of this study was to assess OS in a real-world cohort of advanced MCC patients treated by PD(L)1 inhibitors in France. The secondary objectives were to study the disease-specific survival (DSS), overall response rates (ORR), disease control rate (DCR), duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), time-to-treatment discontinuation (TTD) and to evaluate potential clinico-biological predictive factors of response to PD(L)1 inhibitors.

PATIENTS AND METHODS

Study design, participants and settings.

This study was based on an ongoing cohort of MCC cases (1998-2023) from ten French Hospitals and was approved by the Ethics Committee of Tours, France (N°ID RCB 2009-A01056-51). Patients were included in the cohort if the diagnosis of MCC had been reviewed and confirmed by histological data, as previously described²⁴. Database was locked on 01/30/2023.

Inclusion and exclusion criteria

Patients were included in the current study if they had received at least one infusion of ICI targeting the PD-1/PD-L1 axis (pembrolizumab, nivolumab, retifanlimab or avelumab) for advanced MCC (unresectable AJCC stage IIIB or stage IV disease), at any line of treatment during disease course, with available follow up data. Exclusion criteria were patients who received ICI in the adjuvant or neoadjuvant setting and those with missing follow-up data.

Clinical and biological data

Data were collected on age, sex, primary location and AJCC tumor stage at time of diagnosis, immunosuppression (organ transplant, current haematological or solid malignancies, HIV infection, immunosuppressive drugs), WHO performance status, type of metastases (cutaneous metastases, lymph node metastases or metastases to other organs), number of metastatic sites. Blood tests that had been performed in the 60 days before first ICI administration were collected for assessment of pre-therapeutic lactate dehydrogenase (LDH) levels and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). The LDH ratio was defined as the LDH value divided by the institutional upper limit of normal. NLR was calculated according to the absolute neutrophil count divided by absolute lymphocyte count. To account for disease kinetics, “rapid progressors” were defined as patients who had developed advanced disease (unresectable stage IIIB/IV) within 6 months after MCC diagnosis. All data referred to patients’ status at time of initiation of first line of ICI therapy, unless specified otherwise.

MCPyV status

MCPyV status was assessed by a multimodal approach combining quantitative PCR and two immunohistochemical tests on tumoral specimens and one blood assay assessing serum antibodies directed against MCPyV T-antigens. Briefly, MCPyV DNA copies per cell were determined by real time PCR (positive cut-off: 1.2 viral copy number per cell) and expression of T-antigens was determined by two immunohistochemical methods using the AB3 and CM2B4, as previously described for this cohort²⁵. Serum antibodies against MCPyV T-antigens were assessed using an indirect ELISA assay and considered positive if >100 as previously described for this cohort²⁶. For patients with available tumoral and blood samples, MCC cases were classified as virus-positive if at least two out of the four tests were

positive²⁵. For patients with blood samples but no available tumoral samples, cases were classified as virus-positive if serum T-antigen antibodies were detected. Other cases were classified as “undetermined viral status”.

Treatment with ICI

If patients had received multiple lines of ICI during disease course, only the first line of ICI was considered in the analysis. The start date was the date of first administration of one drug. The end date was defined by the last administration before discontinuation of the drug for at least three months or death. Administration of radiation therapy (either stereotactic or conformational) during the line of ICI was collected.

Outcomes

The primary outcome was OS after the initiation of ICI therapy. Secondary outcomes were disease-specific survival (DSS), overall response rates (ORR), disease control rate (DCR), duration of response (DOR), PFS, time-to-treatment discontinuation (TTD) and predictive factors of response to ICI. OS was defined as the time from initiation of ICI to the date of death of any cause. Death was categorized as being related to MCC (MCC-specific death) based on patients’ medical files. Disease-specific survival (DSS) was defined as the time from initiation of ICI to the date of death related to MCC. For secondary outcomes, response to each line of ICI therapy was retrieved from medical files and was classified as complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) or progressive disease (PD). Given that the strict application of Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria is not always feasible with retrospective real-world data (no independent central reviewing of imagings), response to treatments were reported as “real world” (rw) outcomes, as previously reported¹⁶. The real-world best overall response (rwBOR), i.e. best response during the course of one line of treatment, was collected. The rwORR was defined as the number of patients with CR and PR, divided by the total number of patients. The rwDCR was defined as the number of patients with CR, PR and SD, divided by the total number of patients. The rwDOR was defined as the time from first objective documented response (CR, PR) to progression or death of any cause, whichever occurred earlier. The rwPFS was defined as the time between initiation of treatment to the date of progression or death of any cause. TTD was defined as the length of time between the start of the line of ICI to its withdrawal for any cause. ‘Late TTD’ was defined as TTD that was at least 3 months longer than PFS. ‘Early TTD’ was defined as TTD date that was at least 3 months shorter than PFS²⁷.

Statistics

Continuous data were described with median, first and third quartiles (Q1–Q3) and categorical data with number (percentage). Qualitative data were compared by two-tailed Fisher’s exact test among patients

with available data. OS, DSS, rwPFS, rwDOR, TTD were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis with log-rank tests. For OS, deaths were considered events and living patients were censored on the date of last follow-up. For DSS, deaths from MCC were considered events, deaths from other causes were censored at the day of death, and living patients were censored on the date of last follow-up. For rwDOR (among responders), progression or death of any cause (whichever occurred first) were considered as events, and living patients with no progression were censored on the date of last follow up. For rwPFS, progression or death of any cause (whichever occurred first) were considered as events, and living patients with no progression were censored on the date of last follow up. For TTD, discontinuation of ICI for any cause was considered as events, and patients with on-going treatment were censored on the date of last follow up. Univariate binary logistic regression was used to assess the association between response to ICI (responders CR+PR versus non responders SD+PD) and patients' characteristics, and results were expressed with odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI). Quantitative variables were dichotomized based on previous literature: age ($\leq$ median versus $>$ median)²¹, low NLR (<4) versus high NLR (≥ 4)²⁰, LDH normal levels (≤ 1.5) versus elevated levels (>1.5)²⁰. Statistical analysis were performed using XL-Stat-Life (Addinsoft, Paris, France) and p-values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Patients' characteristics.

Among the 498 MCC patients included in the cohort between 1998 and 2023 (median follow up from date of diagnosis to last follow up or death 33.8 months, Q1-Q3 13.4-64.2), 84 patients had received at least one infusion of ICI for advanced disease, including 81 with available survival data and 79 with available rwORR data. Patients' characteristics are provided in **Table 1**. Among the 79 patients with available rwORR data, rwBOR were CR (n=24, 30.4%), PR (n=17, 21.5%), SD (n=4, 5.1%) and PD (n=34, 43.0%), resulting in rwORR (CR + PR) of 51.9% (95%CI 40.9-62.9) and rwDCR (CR + PR + SD) of 57.0% (95% CI 46.0-67.9).

Overall survival and Disease-Specific Survival

Among the 81 patients with available survival data, 36 (45.0%) died during follow up, including 29 from MCC. Other causes of death were synchronous cancers (biliary adenocarcinoma and urothelial cancer) (n=2), stroke (n=1) and unknown cause (n=4). Median follow up after initiation of ICI was 29.6 months (95% CI 23.0-37.4). Median OS after initiation of ICI was 39.4 months (95% CI 18.0- not reached (NR)) and 24 months-OS was 58% (95% CI 46.2-68.9) (**Fig1A**). Median DSS was not reached and 24 months-DSS was 61% (95% CI 49.2-71.9) (**Fig1B**). Patients who had received ICI as first-line treatment had higher median OS (59.0 months, 95% CI 13.4 months – NR) than those who received ICI as second-line (median OS 39.4 months, 95% CI 17.0 – NR) and third-line treatment (median OS 23.2

months, 95% CI 4.3-39.8), although this was not significant (log-rank test $p=0.36$) (**Fig2**). Median OS among responders (CR+PR) was significantly higher than non-responders (median OS 59.0 months (95% CI 39.4-NR) versus 8.1 months (95% CI 6.6- 17.0), log rank test $p<0.0001$) (**Fig3A**), with a significant benefit in patients with CR (median OS NR) compared to those with PR (median OS 28.5 months, 95%CI 20.4-NR) (**Fig 3B**).

Duration of response, progression-free survival and time-to-treatment discontinuation

The median rwDOR (available among 34/41 responders) was 22.2 months (95%CI 12.8-NR, **Fig4A**). The median rwDOR was significantly shorter in partial versus complete responders (3.4 months vs NR, **Fig4B**). Patients with rwDOR longer than 6 months had improved OS compared to those with shorter rwDOR (median OS 59.0 months, 95%CI 39-NR versus 28.5 months, 95%CI 20.3-NR) (**Fig 4C**). The median rwPFS and median TTD were available for 76 patients, being 9.0 months (95% CI 4.5-20.4,) and 7.9 months (95% CI 5.7-13.1), respectively (**Fig4D**). Reasons for “late TTD” (TTD at least 3 months longer than PFS) and “early TTD” (TTD at least 3 months shorter than PFS) are listed in **Table 2**. To note, rwDOR, rwPFS and TTD were not impacted by lines of ICI treatment or type of PD-1/PD-L1 inhibitor (*data not shown*).

Factors associated with response to ICI

On univariate logistic regression analysis, none of the clinico-biological baseline characteristics before ICI or treatment-related characteristics were found to be associated with response to ICI (**Fig5**).

DISCUSSION

This cohort reflects the outcomes and response to PD(L)1 inhibitors received as any line of treatment during metastatic disease course in 81 patients with advanced stage IIIB and stage IV MCC in real-world settings, including approximately 10% of immunocompromised patients and 10% of patients with performance status greater than 2. Objective responses (CR + PR) were reported in 51% of our cohort, including 30.4% of complete responders and 21.5% of partial responders. Previously reported objective response rates were quite heterogenous across phase 2 trials and real-world studies. As such, stage IV MCC patients receiving avelumab in the second line setting (JAVELIN MERKEL 200 part B trial)²⁸ and stage IIIB/IV MCC patients receiving pembrolizumab in the first-line setting (Keynote- 017 trial)¹⁰ achieved ORR of 33% and 56%, respectively. In real-world cohorts (USA, the Netherlands, Italy, Israel) ORR to PD(L)1 inhibitors in patients with advanced MCC ranged between 29% and 73%^{13,14,16,17}. By contrast, overall survival data were consistent across studies. As such, the median OS of our cohort was 39 months and 2 years-OS rate was 58%. In phase 2 trials, MCC patients from the JAVELIN MERKEL 200 part B trial²⁸ and those from the Keynote- 017 trial¹⁰ achieved 2 years-OS rates of 49% and 69%, respectively. In the US, Dutch and Israeli real-world cohorts, median OS ranged between 23.5 months and 30.7 months^{13,16,17}.

In our cohort, median OS was numerically higher in patients receiving PD(L)1 inhibitors in the first-line setting compared to second and third-line settings, although the result was not statistically significant. Similarly, line of PD(L)1 inhibitor was not found to impact significantly the survival outcomes in the real-world data from the Netherlands, with no significant differences in OS between patients treated with avelumab in the first or second-line settings¹³. By contrast, in the USA cohort, median OS was 42 months among patients who received avelumab in the first-line setting compared to a median OS of 16 months among those treated later during disease course¹⁶. To note, receiving avelumab in the first-line setting was associated with longer duration of response in the US cohort¹⁶, which was not the case in ours.

In our cohort, median OS was significantly prolonged among responders compared to non-responders (59 versus 8 months), in line with survival data from MCC patients from a German cohort (median OS of 16 months among responders compared to 4 months in non-responders)¹⁹. Historically, chemotherapy regimens did not extend survival despite achievement of high responses rates⁶. Prolonged survival among responders is a typical feature observed during treatment with ICI, as previously reported in patients with melanoma²⁹ or small-cell lung cancer³⁰. In our cohort, complete responders even achieved 100% survival rates, which represents a significant survival benefit compared to partial responders. Although not previously reported in the setting of MCC, the importance of achieving CR to ICI had previously been evidenced in patients with advanced melanoma, as the probability of being alive at 5 years was found to be higher in complete responders compared to partial responders²⁹. In our MCC cohort, improved survival in complete responders was related with a significantly longer duration of response compared with partial responders. Durable responses (duration of response >6 months) have previously been suggested as a surrogate of OS in ICI-treated patients with other cancers³¹, which was evidenced as well in our MCC cohort. Accordingly, the risk of disease progression after ICI discontinuation was previously found to be higher in MCC patients who had achieved PR compared to those who had achieved CR³². Overall, achieving CR should be the goal when treating MCC patients with advanced disease, favouring for instance the use of dual immunotherapy with ipilimumab-nivolumab recently found to provide 100% of responses (including 41% of CR) in the first-line setting in MCC patients³³.

In our cohort, we could not identify any predictive factor of response to PD(L)1 inhibitor when assessing easily available clinical and biological markers applicable in daily practice. Regarding patients' characteristics, we did not find age, sex, immunosuppression to predict response. An impaired performance status had previously been linked with a poor response to immunotherapy²⁰ in ICI-treated MCC patients, which was not evidenced by others^{9,13,20,22}. In the ICI-treated MCC patients from a German cohort, immunosuppression has been related with a non-significant risk of poor response to ICI¹⁹ but has not been evidenced as predictive marker of response in several studies^{13,21,34}. Regarding tumors' characteristics, we did not find tumoral burden (in terms of disease stage, number of metastatic

sites, location of metastases) to predict response to ICI. In the study by Kacew et al, patients with higher stage at initial diagnosis of primary disease were less likely to respond to ICI, which was not evidenced by others^{13,20}. In the German cohort, patients with more than one metastatic site had a non-significant lower probability of disease control¹⁹. Location of metastases (visceral/bone involvement) was not found to impact response to immunotherapy in the KEYNOTE-017 trial²². Similarly, in the Dutch real-world study, there was no significant difference in response to ICI between patients with visceral metastases (including peritoneal or mesenteric metastases) and patients with nodal/subcutaneous metastases only¹³. Response to ICI was not found to be impacted either by primary location, comparing head and neck, extremities and trunk location in the German, Dutch and Israeli cohorts^{13,17,19,20}. Regarding treatment-related characteristics, we did not find line of therapy or type of PD(L)1 inhibitor to predict response. Receiving ICI as first-line of therapy was significantly associated with higher response rates in one retrospective study²³ but was not found to be a significant predictor of response in most reports^{9,13,16,19-21}. Similarly, type of PD-(L)1 inhibitor was not found to predict response¹⁹⁻²¹.

Similar to previous studies^{9,10,13,19-22} we found no difference in response to ICI according to viral status, as viro-positive and viro-negative MCC subsets are both immunogenic by the expression of virus antigens on one hand, and neoantigens induced by UV mutations on the other hand²³. Regarding biomarkers easily available in routine practice, we did not find NLR or LDH levels to predict response. An elevated NLR had been associated with decreased OS in MCC³⁵ but did not appear as a predictive marker of response to ICI^{19,20,22}. In the study by Spassova et al, normal serum LDH levels were associated with a higher probability of disease control, without statistical significance¹⁹ and LDH levels were not predictive of response in several other studies^{13,20}.

Our study was limited by its retrospective design with a limited cohort size, heterogenous patients baseline characteristics and treatment protocols, collection of data from medical records with no systematic assessment of RECIST criteria, and missing variables especially for the assessment of biological routine biomarkers.

In conclusion, results from this French cohort confirm the high rates of response to PD(L)1 inhibitors in MCC patients, with durable responses and prolonged survival compared to historical data. We did not identify any easily available clinical or biological biomarker to predict response to ICI that could be applicable to daily practice. However, our data underline the significant benefit of achieving complete response in ICI-treated MCC patients, allowing longer duration of response and increased OS, and suggesting duration of response over 6 months as a surrogate of OS in this setting.

References

1. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):43-50. doi:10.1038/jid.2013.304
2. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3564-3571. doi:10.1245/s10434-016-5266-4
3. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(3):425-432. doi:10.1016/j.jaad.2012.09.036
4. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-1100. doi:10.1126/science.1152586
5. González-Vela MDC, Curiel-Olmo S, Derdak S, et al. Shared Oncogenic Pathways Implicated in Both Virus-Positive and UV-Induced Merkel Cell Carcinomas. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(1):197-206. doi:10.1016/j.jid.2016.08.015
6. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(9):2294-2301. doi:10.1002/cam4.815
7. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol*. 2017;13(14):1263-1279. doi:10.2217/fon-2017-0072
8. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open*. 2021;6(6):100290. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100290
9. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002646. doi:10.1136/jitc-2021-002646
10. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37(9):693-702. doi:10.1200/JCO.18.01896
11. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Research*. 2017;77(13_Supplement):CT074-CT074. doi:10.1158/1538-7445.AM2017-CT074
12. Grignani G, Rutkowski P, Lebbe C, et al. 545 A phase 2 study of retifanlimab in patients with advanced or metastatic merkel cell carcinoma (MCC) (POD1UM-201). *J Immunother Cancer*. 2021;9(Suppl 2):A574-A575. doi:10.1136/jitc-2021-SITC2021.545
13. Levy S, Aarts MJB, Eskens FALM, et al. Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a real-world cohort. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001076. doi:10.1136/jitc-2020-001076
14. Grignani G, Chiarion Sileni V, Pinto C, et al. Avelumab treatment in Italian patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from an expanded access program. *J Transl Med*. 2021;19(1):70. doi:10.1186/s12967-021-02730-8

15. Hasmat S, Howle JR, Karikios DJ, Carlino MS, Veness MJ. Immunotherapy in advanced Merkel cell carcinoma: Sydney west cancer network experience. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2021;65(6):760-767. doi:10.1111/1754-9485.13243
16. Bhatia S, Nghiem P, Veeranki SP, et al. Real-world clinical outcomes with avelumab in patients with Merkel cell carcinoma treated in the USA: a multicenter chart review study. *J Immunother Cancer*. 2022;10(8):e004904. doi:10.1136/jitc-2022-004904
17. Averbuch I, Stoff R, Miodovnik M, et al. Avelumab for the treatment of locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma-A multicenter real-world experience in Israel. *Cancer Med*. 2023;12(11):12065-12070. doi:10.1002/cam4.5890
18. Samimi M. Immune Checkpoint Inhibitors and Beyond: An Overview of Immune-Based Therapies in Merkel Cell Carcinoma. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):391-407. doi:10.1007/s40257-019-00427-9
19. Spassova I, Ugurel S, Kubat L, et al. Clinical and molecular characteristics associated with response to therapeutic PD-1/PD-L1 inhibition in advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022;10(1):e003198. doi:10.1136/jitc-2021-003198
20. Spassova I, Ugurel S, Terheyden P, et al. Predominance of Central Memory T Cells with High T-Cell Receptor Repertoire Diversity is Associated with Response to PD-1/PD-L1 Inhibition in Merkel Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(9):2257-2267. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2244
21. Kacew AJ, Dharaneeswaran H, Starrett GJ, et al. Predictors of immunotherapy benefit in Merkel cell carcinoma. *Oncotarget*. 2020;11(47):4401-4410. doi:10.18632/oncotarget.27823
22. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9(4):e002478. doi:10.1136/jitc-2021-002478
23. Knepper TC, Montesion M, Russell JS, et al. The Genomic Landscape of Merkel Cell Carcinoma and Clinicogenomic Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Clin Cancer Res*. 2019;25(19):5961-5971. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-4159
24. Jaouen F, Kervarrec T, Caille A, et al. Narrow resection margins are not associated with mortality or recurrence in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):921-929. doi:10.1016/j.jaad.2020.11.038
25. Durand MA, Drouin A, Mouchard A, et al. Distinct Regulation of EZH2 and its Repressive H3K27me3 Mark in Polyomavirus-Positive and -Negative Merkel Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. Published online April 8, 2023:S0022-202X(23)01973-5. doi:10.1016/j.jid.2023.02.038
26. Samimi M, Molet L, Fleury M, et al. Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):813-822. doi:10.1111/bjd.14313
27. Blumenthal GM, Gong Y, Kehl K, et al. Analysis of time-to-treatment discontinuation of targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy in clinical trials of patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(5):830-838. doi:10.1093/annonc/mdz060
28. D'Angelo S, Lebbé C, Mortier L, et al. 604 First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: 4-year follow-up from the JAVELIN Merkel 200 trial. In: *Regular and Young Investigator Award Abstracts*. BMJ Publishing Group Ltd; 2022:A632-A632. doi:10.1136/jitc-2022-SITC2022.0604
29. Robert C, Long GV, Larkin J, et al. 1082MO 5-year characterization of complete responses in

patients with advanced melanoma who received nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) or NIVO alone. *Annals of Oncology*. 2020;31:S734-S735. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1206

30. Shukuya T, Mori K, Amann JM, et al. Relationship between Overall Survival and Response or Progression-Free Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies. *J Thorac Oncol*. 2016;11(11):1927-1939. doi:10.1016/j.jtho.2016.07.017

31. Kok PS, Yoon WH, Lord S, Marschner I, Friedlander M, Lee CK. Tumor Response End Points as Surrogates for Overall Survival in Immune Checkpoint Inhibitor Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:PO.21.00108. doi:10.1200/PO.21.00108

32. Stege HM, Haist M, Schultheis S, et al. Response durability after cessation of immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: a retrospective multicenter DeCOG study. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(11):3313-3322. doi:10.1007/s00262-021-02925-4

33. Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet*. 2022;400(10357):1008-1019. doi:10.1016/S0140-6736(22)01659-2

34. Walker JW, Lebbé C, Grignani G, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000313. doi:10.1136/jitc-2019-000313

35. Zaragoza J, Kervarrec T, Touzé A, et al. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential marker of mortality in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):712-721.e1. doi:10.1016/j.jaad.2016.05.045

TABLES AND FIGURES

Table 1. Characteristics of the 81 patients according to their response to ICI

Characteristics ⁽¹⁾	All (n=81) (N, %)	Responders ⁽²⁾ (CR+PR) (n=41) (N, %)	Non-responders ⁽²⁾ (SD+PD) (n=38) (N, %)
Age			
≤median (76.4 years)	41 (50.6)	21 (51.2%)	18 (47.4%)
>median (76.4 years)	40 (49.4)	20 (48.8%)	20 (52.6%)
Sex			
Female	31 (38.3)	17 (41.5%)	13 (34.2%)
Male	50 (61.7)	24 (58.5%)	25 (65.8%)
Primary location			
Limb	33(40.7)	13 (31.7%)	20 (52.6%)
Head and neck	18 (22.2)	10 (24.4%)	8 (21.1%)
Occult primary	16 (19.8)	8 (19.5%)	6 (15.8%)
Trunk/buttocks	14 (17.3)	10 (24.5%)	4 (10.5%)
AJCC stage on diagnosis			
I-II	27 (35.2)	16 (41.0)	11 (29.0)
IIIA	17 (21.5)	7 (17.9)	8 (21.0)
IIIB	17 (21.5)	4 (10.3)	13 (34.2)
IV	18 (22.8)	12 (30.8)	6 (15.8)
AJCC stage at time of inclusion			
Stage IIIB	8 (10.0)	1(2.4)	6 (16.2)
Stage IV	72 (90.0)	40(97.6)	31(83.8)
Immunodepression			
Presence	7 (8.6)	1(2.4)	6 (15.8)
Absence	74 (91.4)	40(97.6)	32 (84.2)
Rapid progression ⁽³⁾			
Presence	30 (37.5)	16 (39.0)	12 (32.4)
Absence	50 (62.5)	25 (61.0)	25 (67.6)
Performance status			
0	31 (47,7)	20 (55.6)	11 (37.9)
1	27 (41,5)	14 (38.9)	13 (44.8)
2-3	7 (10,7)	2 (5.6)	5 (17.2)
Visceral metastases ⁽⁴⁾			
Presence	39 (48.8)	20 (48.8)	18 (48.6)
Absence	41 (51.3)	21 (51.2)	19 (51.4)
Number of metastatic sites			
1	18 (22.8)	9 (22.0)	8 (22.2)
2	36 (45.6)	21 (51.2)	15 (41.7)
≥3	25 (31.7)	11 (26.9)	13 (36.1)
MCPyV status			
Positive	56 (86.2)	30 (90.9)	25 (80.6)
Negative	9 (13.8)	3 (9.1)	6 (19.4)
Blood LDH levels			
Normal ≤ 1.5 N	30 (63.8)	18 (72.0)	11 (52.4)
Elevated >1.5N	17 (36.2)	7 (28.0)	10 (47.6)
Neutrophil-to-lymphocyte ratio			
<4	24 (48.0)	13 (52.0)	11 (44.0)
≥4	26 (52.0)	12 (48.0)	14 (56.0)
Previous systemic treatments before ICI			
0 (first line)	53 (65.4)	25 (61.0)	26 (68.4)
1 (second line)	24 (29.6)	14 (34.1)	10 (26.3)
2 (third line)	4 (4.9)	2 (4.9)	2 (5.3)
Type of ICI			
Avelumab	66 (81.5)	33 (80.5)	32 (84.2)
Pembrolizumab	11 (13.6)	5 (12.2)	6 (15.8)
Nivolumab	3 (3.7)	3 (7.3)	0 (0.0)
Retifanlimab	1 (1.2)	missing data	missing data

(1) percentages are given among patients with available data; (2) ORR were available for 79/81 patients; (3) patient with advanced stage IIIB-IV disease occurring within 6 months of MCC diagnosis; (4) metastases others than skin, soft tissues and lymph nodes. ICI, immune checkpoint inhibitor; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease

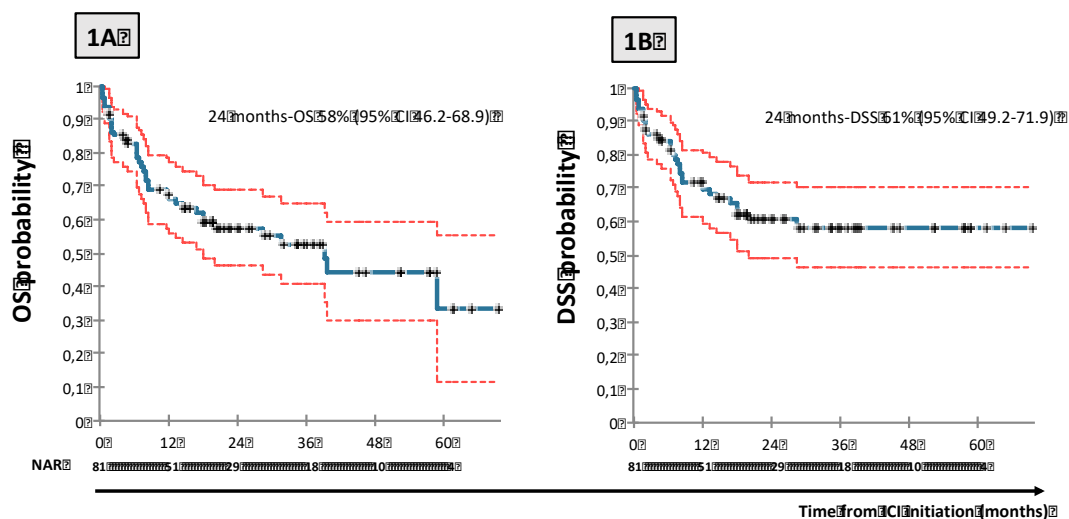
Table 2. Reasons for late and early discontinuation of treatment.

Late discontinuation (n=9) <i>TTD at least 3 months longer than PFS</i>	Early discontinuation (n=14) <i>TTD at least 3 months shorter than PFS</i>
- No other therapeutic option (n=2)	- Severe toxicity: pneumonitis (n=2) myasthenia (n=1) myocarditis (n=1)
- Addition of surgery / radiation therapy (n=3)	- Prolonged complete response CR 2 years (n=2): 1/2 recurred after ICI discontinuation CR 1 year (n=4): no recurrence
- Addition of domatinostat (MERKLIN trial) (n=1)	- Prolonged stable disease SD 2 years (n=1): no recurrence
- Unknown (n=3)	- Unknown (n=3)

TTD, time to treatment discontinuation; PFS, progression free survival; n, number of patients; CR, complete response; SD, stable disease; ICI, immune check point inhibitors.

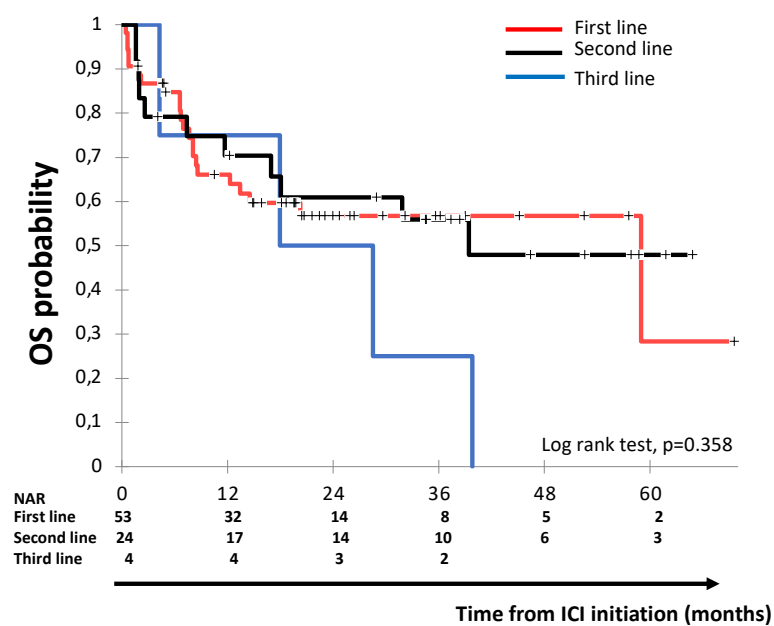
Figure legends

Figure 1. Overall survival (1A) and Disease-Specific Survival (1B)



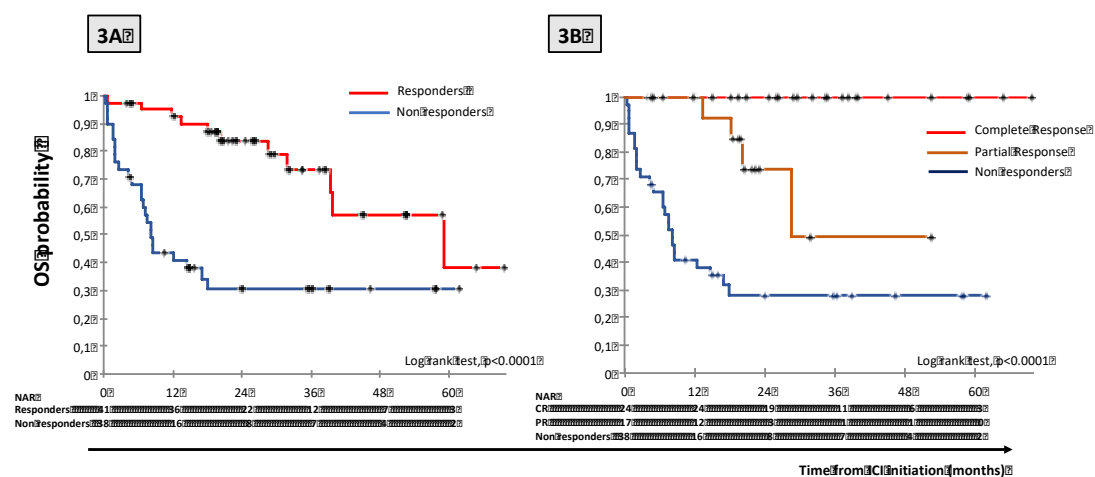
OS, overall survival; DSS, disease-specific survival; ICI, immune checkpoint inhibitor; NAR, number at risk. Dotted red lines indicate the 95% confidence intervals.

Figure 2. OS according to lines of therapy.



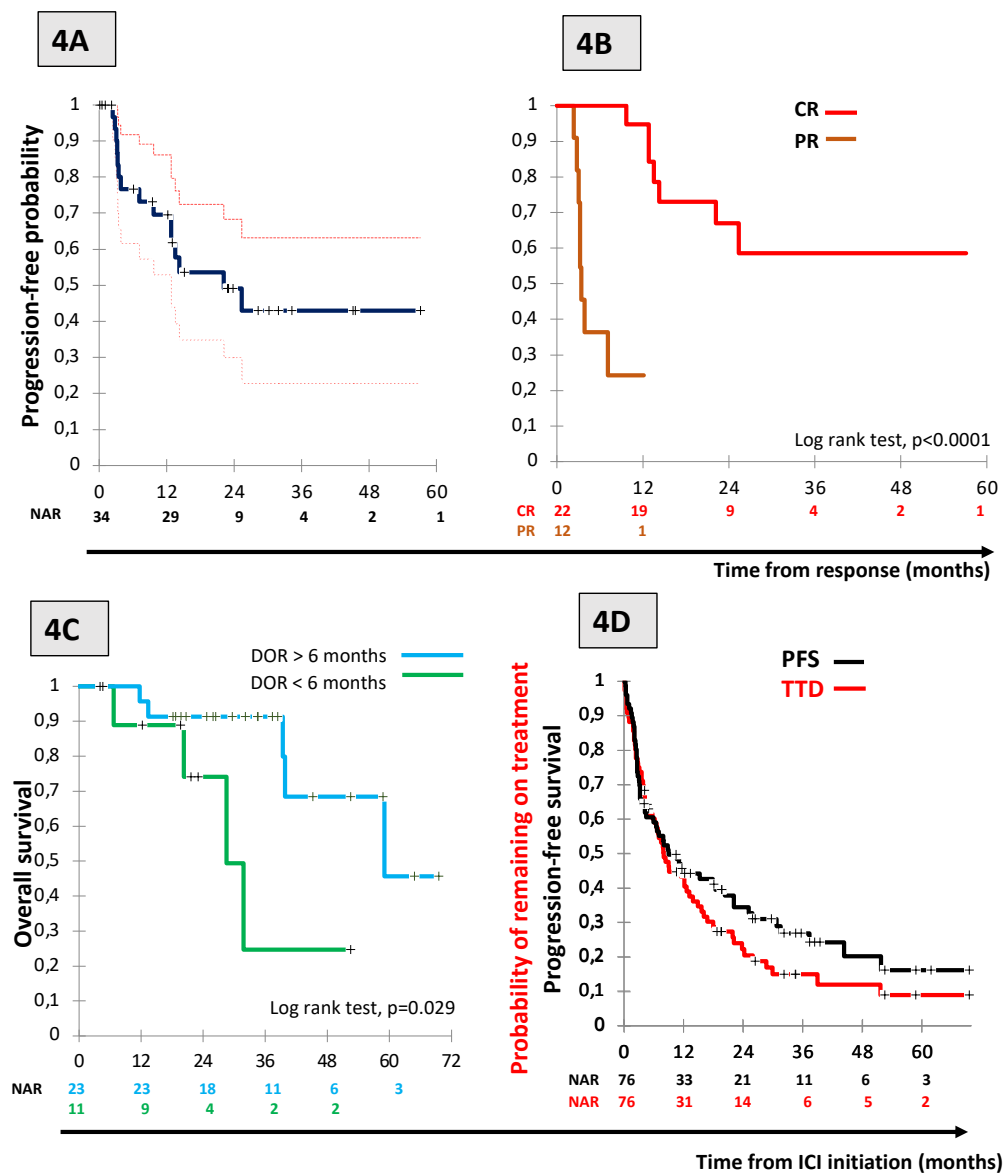
OS, overall survival; ICI, immune checkpoint inhibitor; NAR, number at risk.

Figure 3. OS probability according to response to ICI (3A) and according to the type of response to ICI (3B) starting from time of ICI initiation.



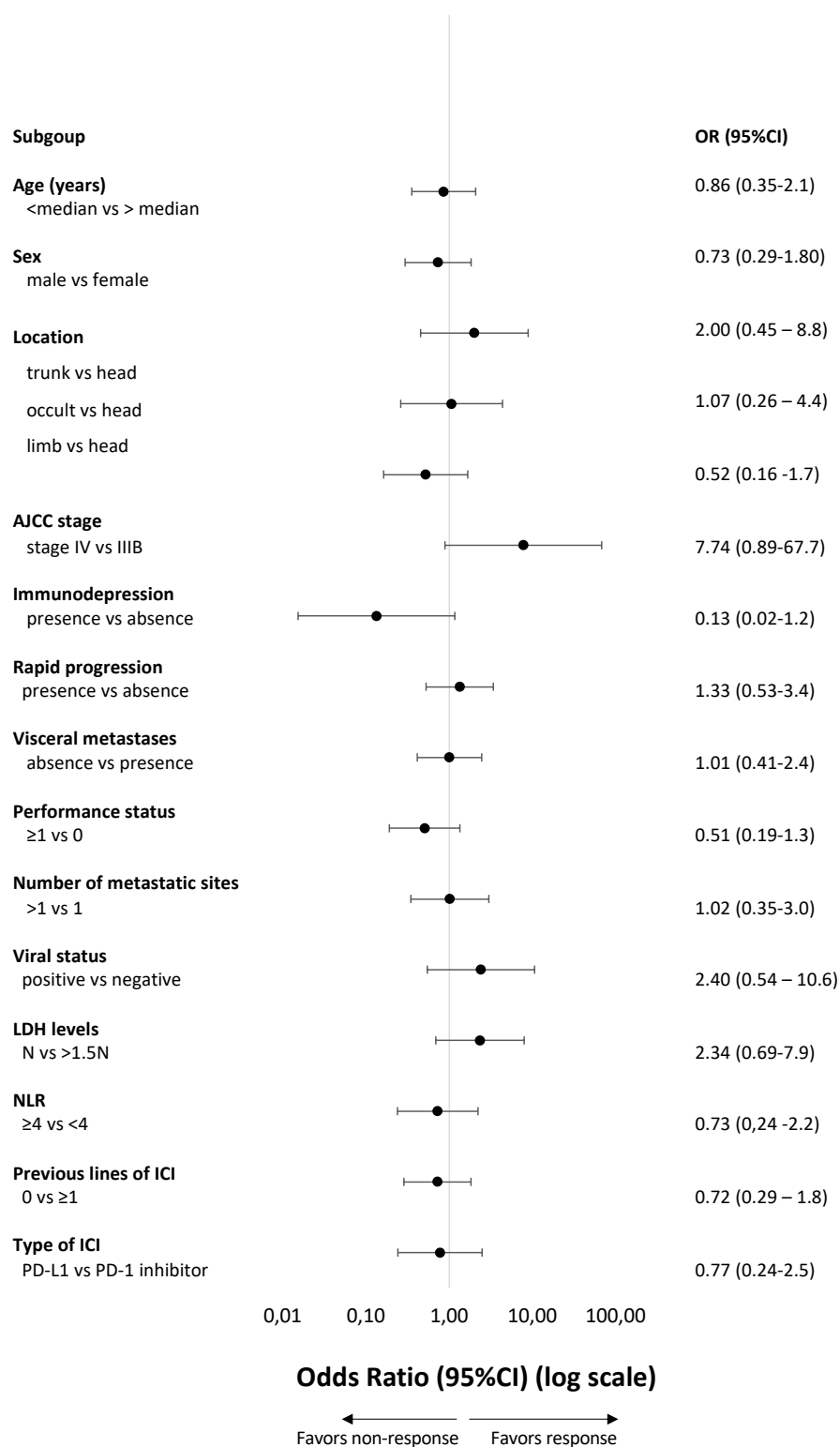
OS, overall survival; ICI, immune checkpoint inhibitor; NAR, number at risk; CR, complete response; PR, partial response.

Figure 4. Duration of response among responders (4A) and duration of response according to the type of response to ICI (4B), starting from time to first response to ICI. Overall survival according to the duration of response (4C), time-to- treatment discontinuation (TTD) and progression-free survival curves (4D), starting from ICI initiation.



ICI, immune checkpoint inhibitor; CR, complete response; PR, partial response; DOR, duration of response; NAR, number at risk; PFS, progression free survival; TTD, time to treatment discontinuation. Dotted red lines indicate the 95% confidence intervals.

Figure 5. Assessment of factors associated with response to treatment.



Forest plot showing odds ratio (with 95% CI) for subgroup which are listed from top to bottom. OR, odds ratio; 95%CI, 95% confidence intervals; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; ICI, immune checkpoint inhibitor.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. S. ...', with a large, sweeping flourish extending from the end.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

DAVID Claire

62 pages – 4 tableaux – 5 figures – 0 graphiques – 0 illustrations.

Résumé :

Introduction. Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est un carcinome neuroendocrine primitif cutané rare, mais agressif dont la survie à 5 ans, en cas de métastases ganglionnaires et à distance, est respectivement de 35 % et 14 %. Des essais de phase II ainsi que des études réalisées en conditions réelles ont montré l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) dans le CCM avancé cependant plus de 50 % des patients atteints de MCC présentent une résistance aux ICI nécessitant l'identification de facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la survie globale (OS) en condition réelle chez des patients atteints de CCM avancés traités par des inhibiteurs de PD(L)1. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la survie spécifique à la maladie (DSS), les taux de réponse globale en vie réelle (rwORR), le taux de contrôle de la maladie (rwDCR), la durée de la réponse (rwDOR), la survie sans progression (rwPFS), le délai d'arrêt du traitement (TTD) et d'identifier de potentiels facteurs prédictifs clinico-biologiques de la réponse aux inhibiteurs de la PD(L)1.

Méthodes. Les patients étaient issus d'une cohorte multicentrique historico-prospective (1998-2023) et étaient inclus s'ils avaient reçu au moins une perfusion d'immunothérapie anti-PD-1/anti-PD-L1/PD(L)1, pour le traitement d'un CCM avancé (stade IIIB ou IV non résécable).

Résultats. Parmi les 81 patients inclus dans l'étude, le taux de survie à 24 mois était de 58 % (IC95 % 46,2-68,9). Parmi les 79 patients dont les données étaient disponibles, l'ORR était de 51,9 % (IC95 % 40,9-62,9) et le rwDCR était de 57,0 % (IC 95 % 46,0-67,9). La SG médiane chez les répondeurs était significativement plus élevée que chez les non-répondeurs (SG médiane de 59,0 mois (IC95 % 39,4-NR) contre 8,1 mois (IC 95 % 6,6- 17,0)). La durée de la réponse était significativement plus courte chez les répondeurs partiels que chez les répondeurs complets (3,4 mois vs NR). Les patients dont la durée de réponse était supérieure à 6 mois avaient une meilleure survie (OS médiane 59,0 mois, 95%CI 39-NR contre 28,5 mois, 95%CI 20,3-NR). La survie sans progression médiane et le TTD médian étaient respectivement de 9,0 mois (IC95 % 4,5-20,4) et de 7,9 mois (IC95 % 5,7-13,1). Aucun facteur clinico-biologique prédictif de la réponse à l'immunothérapie n'a été identifié.

Conclusion. Nos résultats confirment des réponses durables aux inhibiteurs de la PD(L)1 avec une survie prolongée chez des patients atteints de CCM avancés. Nous n'avons pas identifié de marqueur clinico-biologique prédictif de la réponse aux ICI. Nos données soulignent le bénéfice significatif de l'obtention d'une réponse complète chez les patients atteints de MCC traités par ICI, permettant une durée de réponse prolongée et une meilleure survie globale, et suggérant que la durée de réponse supérieure à 6 mois est un facteur associé à la survie globale.

Mots clés : carcinome de Merkel – immunothérapie – tumeur cutanée – thérapeutique

Jury :

Président du Jury :	Professeur Laurent MACHET
Directeur de thèse :	Professeur Mahtab SAMIMI
Membres du Jury :	Docteur Emmanuelle LE BIDRE
	Docteur Sophie CHAPET
	Docteur Jean Matthieu L'ORPHELIN

Date de soutenance : le 09 Octobre 2023