

REVUES GÉNÉRALES

Pathologies tumorales

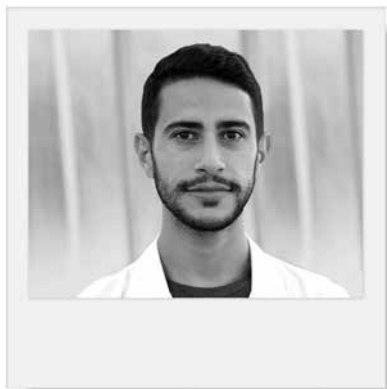
Tumeur de Merkel

RÉSUMÉ : Les carcinomes de Merkel sont des tumeurs cutanées neuroendocrines relativement rares, généralement agressives et associées à un mauvais pronostic. Le polyomavirus MCPyV est impliqué dans leur pathogénie avec une incidence qui augmente ces dernières années. La présentation clinique habituelle est celle d'une papule/nodule cutané, indolore, érythémateuse ou violine, assez rapidement évolutive, en région photo-exposée.

L'immunodépression et l'exposition solaire sont des facteurs de risque importants. L'étude immunohistochimique de la tumeur permet de porter le diagnostic de certitude avec une double expression de marqueurs épithéliaux (cytokératine 20) et neuroendocrines.

La prise en charge initiale requiert l'exérèse de la lésion – avec des marges de 1 à 2 cm selon les possibilités chirurgicales – associée à une radiothérapie adjuvante sur le lit tumoral. La technique du ganglion sentinelle devra être proposée.

Chaque fois que c'est possible, l'inclusion dans des protocoles sera proposée, permettant ainsi de faire bénéficier les patients de thérapeutiques innovantes telles que les anticorps anti-PD1.



→ **B. BAROUDJIAN, C. PAGÈS, C. LEBBÉ**

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les cellules de Merkel telles qu'elles sont définies actuellement ont été décrites pour la première fois en 1875 par Friedrich Sigmund qui les avait alors nommées "*Tastzellen*". Ces cellules situées à la partie basale de l'épiderme ont une fonction neurosensorielle en jouant le rôle de mécanorécepteurs. Elles entretiennent des connexions avec les terminaisons nerveuses cutanées de type A-bêta, formant ainsi le complexe neurite-cellules de Merkel. Ce complexe constitue le mécanorécepteur à adaptation lente de type 1, ce qui signifie qu'il peut encoder une stimulation mécanique en influx nerveux pendant toute la durée de la déformation sur une zone limitée.

Les cellules de Merkel sont particulièrement riches en neuropeptides et médiateurs de toutes sortes (enképhaline, chromogranine, sérotonine, substance P, somatostatine, VIP...) stockés dans des granules neurosécrétoires et relargables sous l'effet d'une stimulation. Les cellules

de Merkel sont non seulement capables de communiquer avec les neurones mais également avec de nombreux autres types cellulaires, ce qui leur vaut l'attribution du titre de "cellule neuroendocrine".

Les carcinomes de Merkel sont des tumeurs cutanées neuroendocrines relativement rares, généralement agressives et associées à un mauvais pronostic. Leur incidence est approximativement estimée à 0,3-0,6/100 000 aux États-Unis, avec une tendance à l'augmentation ces dernières décennies.

En 1972, Toker décrivait pour la première fois des "*trabecular carcinoma of the skin*". Ce n'est que 6 ans plus tard que Tang et Toker ont attribué l'origine de ces carcinomes trabéculaires aux cellules de Merkel, ce qui a conduit à la nomenclature actuelle de carcinome de Merkel (CM).

La présentation clinique habituelle est celle d'une papule/nodule cutané, indolore, érythémateuse ou violine,

assez rapidement évolutive, en région photo-exposée. Ces lésions peuvent parfois être confondues avec des carcinomes basocellulaires, des mélanomes achromiques ou d'autres tumeurs cutanées. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés : l'immunodépression constitue un facteur de risque majeur de développer un carcinome de Merkel avec un risque relatif multiplié par 5 chez le transplanté d'organe et 11 chez les personnes séropositives pour le VIH. Des données récentes suggèrent qu'une forte infiltration tumorale par des lymphocytes T serait associée à une meilleure survie [1, 2].

L'exposition solaire est également un facteur de risque majeur, comme en témoigne une incidence plus élevée dans des régions du monde où l'exposition solaire est plus importante. De plus, de nombreux CM surviennent en zone photo-exposée. Les sites les plus fréquemment atteints sont la tête et le cou (53 %) ainsi que les extrémités (34-35 %), alors que le tronc et les muqueuses buccale et génitale sont atteints dans moins de 10 % des cas.

Le CM est plus fréquent chez les hommes (61,5 %) et chez les patients âgés avec un âge médian au diagnostic de 76 ans et 71,6 % des patients âgés de plus de 70 ans [3, 4]. Il s'agit d'un cancer agressif, avec une survie globale des patients à 10 ans estimée à 57,3 % aux États-Unis et 47 % en Europe [4].

Il existe des arguments pour penser que le polyomavirus MCPyV découvert en 2008 par Feng *et al.* est impliqué dans le développement de cette tumeur. Les mécanismes ne sont pas complètement élucidés, mais il s'agirait d'un processus en plusieurs étapes, avec d'abord l'intégration du virus dans le génome humain suivie d'une mutation dans la région de l'antigène grand T qui rendrait impossible la réplication virale mais maintiendrait la capacité de liaison à la protéine du rétinoblastome.

Les patients atteints de CM ont des titres d'anticorps anti-MCPyV plus élevés qu'en population générale. Cependant, la présence d'une infection par le MCPyV ne semble pas indispensable au développement de la tumeur. En effet, plusieurs études ont montré, par des approches moléculaires en Europe et aux États-Unis, que 69 à 85 % des tumeurs contiennent le MCPyV alors que seulement 24 % des tumeurs en Australie contiennent des séquences du virus.

Ces données ont conduit certains auteurs à définir deux formes de la maladie : une forme associée au MCPyV, qui serait moins agressive, et une forme plus agressive caractérisée par une faible charge virale MCPyV et un titre d'anticorps anti-MCPyV faible similaire à celui de la population générale.

Le virus MCPyV appartient à la famille des polyomavirus humains et serait ubiquitaire chez l'adulte. L'infection aurait probablement lieu dans l'enfance avec un mode de transmission inconnu. Elle serait asymptomatique et persistante, comme en témoigne la persistance d'anticorps plusieurs décennies après l'infection.

Diagnostic et histologie

Toutes les caractéristiques précédemment décrites doivent faire suspecter le diagnostic et inciter à réaliser une biopsie. Parfois, le nodule peut être à peine visible et seulement palpable. Il arrive aussi qu'il soit associé d'emblée à des métastases en transit. Rarement, la maladie sera diagnostiquée au stade métastatique.

Le diagnostic de certitude est établi par l'étude histologique et immunohistochimique d'une biopsie tumorale. À l'histologie, le pathologiste observe une prolifération tumorale dermique uniforme faite de petites cellules rondes indifférenciées basophiles avec un gros

noyau et un cytoplasme peu abondant. En fonction de l'aspect morphologique, trois types histologiques de CM sont décrits : trabéculaire, à petites cellules et intermédiaire. L'index mitotique est généralement élevé.

L'étude immunohistochimique de la tumeur est indispensable pour porter un diagnostic de certitude. En effet, les CM sont caractérisés par la double expression de marqueurs épithéliaux (cytokeratine 20, marquage paranucléaire en dots dans plus de 90 % des CM) et neuroendocrines (*Neuron specific enolase* [NSE], chromogranine, synaptophysine). La NSE est très sensible mais également exprimée par d'autres tumeurs neuroendocrines. La chromogranine est le marqueur le plus souvent utilisé avec un marquage cytoplasmique diffus. Le diagnostic différentiel de carcinome pulmonaire à petites cellules est en règle générale écarté par la négativité du TTF1 et de la CK7. La tumeur n'exprime le plus souvent pas la PS100 ni HMB45 (écartant ainsi le diagnostic de mélanome).

En pratique clinique, les caractéristiques histologiques de la tumeur associées à une étude immunohistochimique (positivité de CK20 et négativité de TTF1) suffisent à poser le diagnostic.

Pronostic

Le sexe masculin, la localisation tête et cou ou tronc, la taille de la tumeur primitive ainsi que l'immunodépression sont associés à un plus mauvais pronostic. Il n'y a actuellement pas de marqueur histopronostique clairement établi. L'épaisseur importante de la tumeur, la présence d'emboles lymphatiques et un faible infiltrat lymphocytaire dans la tumeur seraient des facteurs de mauvais pronostic mais nécessitent des études complémentaires [5].

Le facteur pronostique le plus important est le stade de la maladie. Les tumeurs

REVUES GÉNÉRALES

Pathologies tumorales

localisées ont un taux de survie de 71 % alors que le taux de survie à 5 ans passe à 52 % en cas d'atteinte ganglionnaire et à 17 % en cas d'atteinte viscérale à distance [3]. L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant majeur, y compris les atteintes microscopiques au moment du diagnostic (survenant chez environ 1/3 des patients). La procédure du ganglion sentinelle a ainsi été intégrée dans la nouvelle classification AJCC (*American Joint Committee on Cancer*).

>>> Classification AJCC

Les patients ayant des micrométastases ganglionnaires (c'est-à-dire diagnostiquées par le pathologiste mais non détectables cliniquement) sont classés N1a. Ceux qui ont une atteinte ganglionnaire macroscopique sont classés N1b. Le stade N2 correspond à la présence de lésions en transit [6].

Prise en charge

1. Bilan d'extension initial

Un examen clinique attentif de la peau et des aires de drainage ganglionnaire doit être réalisé. Une échographie ganglionnaire du territoire de drainage ainsi qu'une imagerie corps entier seront réalisées.

2. Stade No

L'EADO/EORTC (*European Association of Dermato-Oncology/European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) recommande une exérèse de la lésion avec des marges de 1 à 2 cm selon les possibilités chirurgicales (notamment sur le visage) associée à une analyse complète des marges chirurgicales. Ces marges ont pour objectif de retirer d'éventuelles micrométastases satellites de la tumeur primitive.

Une radiothérapie adjuvante de 50 gray (Gy) sur la région tumorale avec un com-

POINTS FORTS

- ➞ L'incidence des carcinomes de Merkel augmente. Leur diagnostic précoce est indispensable pour améliorer la survie des patients.
- ➞ Une prise en charge par une équipe multidisciplinaire entraînée est nécessaire.
- ➞ Le diagnostic de certitude est immunohistochimique : double expression de marqueurs épithéliaux (cytokératine 20) et neuroendocrines.
- ➞ La prise en charge initiale requiert l'exérèse de la lésion avec des marges de 1 à 2 cm selon les possibilités chirurgicales, associée à une radiothérapie adjuvante sur le lit tumoral. La technique du ganglion sentinelle sera proposée.
- ➞ Pour les stades ganglionnaires, le traitement consiste en un curage éventuellement associé à une radiothérapie adjuvante qui permet de diminuer le risque de récurrence locale.
- ➞ Pour les stades métastatiques, l'inclusion dans des essais thérapeutiques, notamment d'immunothérapie (anti-PD1/PDL1), doit être proposée chaque fois que c'est possible.

plément de 10 Gy sur le lit tumoral est recommandée [7, 8].

Une technique du ganglion sentinelle est recommandée, et ce quelle que soit la taille de la tumeur primitive. En cas de positivité du ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire sera proposé bien qu'aucun bénéfice n'ait été démontré en termes de survie globale.

La radiothérapie adjuvante de 50 Gy de l'aire de drainage ganglionnaire a montré, dans une étude prospective, un bénéfice en termes de contrôle local sans bénéfice sur la survie. Cette procédure ne doit donc pas être réalisée de manière systématique mais discutée au cas par cas par une équipe multidisciplinaire, surtout pour les patients avec une rupture capsulaire sur le curage [8].

En cas d'impossibilité de pratiquer le GS, un suivi clinique et échographique du territoire de drainage devra être réalisé tous les 4 mois.

Pour les patients chez lesquels une exérèse de la tumeur ne peut être prati-

quée (âge, état général, comorbidités...), une radiothérapie de la lésion peut être envisagée.

3. Stade N +/extension locorégionale

La lésion primitive sera prise en charge telle que cela a été décrit précédemment. Un curage ganglionnaire sera réalisé, éventuellement associé à une radiothérapie adjuvante sur l'aire de drainage à discuter au cas par cas.

Pour les patients ayant des métastases en transit, une exérèse chirurgicale des lésions sera pratiquée si cela est possible. En cas d'inopérabilité, la radiothérapie, associée ou non à la chimiothérapie, pourra être réalisée. L'électrochimiothérapie est une alternative thérapeutique et, pour certains patients, le membre perfusé isolé avec du TNF et Alkeran pourra être discuté.

4. Stade métastatique

Il n'existe pas de traitement curatif au stade métastatique hormis la chirurgie pour des localisations isolées.



Métastases latéro-thoraciques droites en transit de carcinome de Merkel.



Récidive locale sur la joue droite après chirurgie d'un carcinome de Merkel.



Extension locorégionale du carcinome de Merkel.

Sur le modèle d'autres tumeurs neuroendocrines comme le cancer du poumon à petites cellules, plusieurs associations de chimiothérapie ont été rapportées dans la littérature. Les drogues habituellement utilisées sont un sel de platine (carboplatine ou cisplatine) en association avec l'étoposide, cyclophosphamide + vincristine, la doxorubicine, la bléomycine et le 5-FU. Ces polychimiothérapies peuvent être mal tolérées chez les patients âgés et les équipes pourront faire appel à l'aide d'un oncogériatre pour discuter de la faisabilité des traitements. Les taux de réponse selon les séries de cas peuvent aller jusqu'à 75 % mais sont de courte durée, avec une survie globale médiane de 9 mois. Actuellement, chez les patients dont le statut ECOG le permet, l'association cisplatine 60-80 mg/m² IV J1 (ou carboplatine AUC 5 IV J1) + étoposide 80-100 mg/m² IV J1-J3 est la plus utilisée avec des cycles de 21 à 28 jours. Bien qu'un peu plus de 50 % des patients répondent à cette chimiothérapie, plus de 90 % d'entre eux progresseront à 10 mois.

Des monochimiothérapies avec des anthracyclines, des anthracyclines liposomales ou de l'étoposide, souvent mieux tolérées, ont été utilisées avec des réponses plus anecdotiques.

REVUES GÉNÉRALES

Pathologies tumorales

Dans tous les autres cas, lorsqu'un traitement spécifique n'est pas réalisable, des soins de confort exclusifs ou de la radiothérapie palliative pourront être discutés.

Chaque fois que c'est possible, l'inclusion dans des essais thérapeutiques, notamment d'immunothérapie (anti-PD1/PDL1), d'analogues de la somatostatine ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase devra être proposée. Il a récemment été montré qu'environ 55 % des CM expriment PDL1. Un essai de phase II a donc étudié l'efficacité du pembrolizumab (anticorps anti-PD1) chez des patients atteints de carcinome de Merkel métastatique ou inopérable. 24 patients ont reçu au moins une dose de traitement et l'évaluation tumorale était faite chez 14 patients entre 9 et 12 semaines après le début du traitement. Parmi ces 14 patients, on notait 2 réponses complètes, 8 réponses partielles et 4 patients progresseurs. Ces résultats préliminaires font des anti-PD1 des molécules extrêmement intéressantes pour des essais thérapeutiques à venir [9].

Suivi

Il n'y a actuellement pas de recommandation sur la meilleure stratégie de suivi des patients atteints de CM. Pour les patients ayant une maladie locorégionale contrôlée, un examen clinique associé à une échographie ganglionnaire tous les 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, est préconisé. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou un TEP scanner une fois par an pendant 5 ans pourront également être réalisés. Le suivi pourra être plus rapproché chez les patients métastatiques.

Bibliographie

1. SIHTO H, KUKKO H, KOLJONEN V *et al.* Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *Cancer Inst*, 2009;101:938-945.
2. SIHTO H, BÖHLING T, KAVOLA H *et al.* Tumor infiltrating immune cells and outcome of Merkel cell carcinoma: a population-based study. *Clin Cancer Res*, 2012;18:2872-2881.
3. REICHGELT BA, VISSER O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer*, 2011;47:579-585.
4. ALBORES-SAAVEDRA J, BATICH K, CHABLE-MONTERO F *et al.* Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol*, 2010;37:20-27.
5. ANDEA AA, COIT DG, AMIN B *et al.* Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer*, 2008;113:2549-2558.
6. LEMOS BD, STORER BE, IYER JG *et al.* Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:751-761.
7. VENESS MJ, PERERA L, MCCOURT J *et al.* Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg*, 2005;75:275-281.
8. JOUARY T, LEYRAL C, DRENO B *et al.* Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol*, 2012;23:1074-1080.
9. NGHIEM P, BHATIA S, DAUD A *et al.* Activity of PD-1 blockade with pembrolizumab as first systemic therapy in patients with advanced Merkel cell carcinoma. European Cancer Congress/ESMO Vienna, Austria. September 27th, 2015.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.