

I Revues générales

Cancers cutanés rares

RÉSUMÉ : Les cancers cutanés rares comprennent de nombreuses catégories : sarcomes cutanés, lymphomes cutanés, carcinome de Merkel, carcinomes annexiels cutanés. Certains de ces cancers ont connu des avancées thérapeutiques ou scientifiques majeures ces dernières années (dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand, carcinome de Merkel, lymphomes cutanés).

Depuis une dizaine d'années, l'INCa soutient la constitution et le fonctionnement de réseaux pour cancers rares, dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge des patients ainsi que les connaissances et les interactions scientifiques sur l'ensemble du territoire.

Pour les cancers cutanés rares, les réseaux NetSarc-RRePS (sarcomes), GFELC (lymphomes cutanés) et CARADERM (carcinome de Merkel, carcinomes annexiels cutanés) ont permis de mettre en place des RCP spécialisées, au niveau régional et national, avec une double lecture anatomopathologique. Ces réseaux permettent d'offrir aux patients un accès aux nouvelles thérapeutiques *via* les essais cliniques.



M. BATTISTELLA
Service de Pathologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS ;
Université Paris 7 Diderot,
UMRS-976 Inserm.

Qu'est-ce qu'un cancer cutané rare ?

L'institut national du cancer (INCa) définit un cancer rare comme un cancer dont l'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an, est inférieure à 6/100 000 personnes par an (moins de 4 000 cas incidents par an environ sur le territoire français). L'INCa rattache également à cette problématique les cancers nécessitant une prise en charge hautement spécialisée du fait de leur siège particulier (mélanome de l'uvée, tumeurs du péritoine), de leur survenue sur un terrain spécifique (néoplasies de la femme enceinte) ou de leur grande complexité (sarcomes des tissus mous, tumeurs oligodendrogiales de haut grade).

Ces cancers rares posent des problèmes spécifiques en matière de diagnostic (du fait de leur rareté, des retards de diagnostic peuvent survenir) et de prise en charge (traitement mal connu de tous, nouveaux traitements dans le cadre

d'essais cliniques en place dans quelques centres spécialisés).

Si l'on s'en tient aux chiffres d'incidence de l'INCa, de nombreux cancers cutanés sont des cancers rares : **les différents sarcomes cutanés, les lymphomes cutanés, les carcinomes annexiels et le carcinome de Merkel**. Les mélanomes, qui ont une incidence mondiale projetée de 13,6 à 14,9/100 000 personnes par an (2017, données INCa), les carcinomes épidermoïdes cutanés (30/100 000 personnes par an environ) et, bien sûr, les carcinomes basocellulaires ne sont pas des cancers rares selon cette définition.

Organisation de la prise en charge des cancers cutanés rares en France

Depuis 2009, l'INCa a mis en place *via* 4 appels à projets une organisation de la prise en charge des cancers rares sous la forme de "réseaux pour cancers rares" sur l'ensemble du territoire afin de garan-

tir aux patients adultes atteints de ces cancers une prise en charge adaptée, la plus homogène possible sur le territoire, et de qualité. Chacun de ces réseaux est composé d'un ou plusieurs centres de référence et de 10 à 30 centres de compétence régionaux ou interrégionaux, couvrant l'ensemble du territoire français, y compris les territoires d'outre-mer.

Les objectifs sont multiples :

- identification de centres “experts” ayant chacun un médecin responsable à sa tête, coordonnant l'organisation des soins pour sa région ;
- double lecture anatomopathologique systématique et gratuite, assurant un diagnostic de certitude. Les lames sont transmises au groupe d'experts anatomopathologiques et la relecture est assurée dans les meilleurs délais ;
- la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours à un niveau régional et national lors du diagnostic, du traitement ou du suivi ;
- l'accès à des traitements innovants *via* une proposition au patient de participation à un essai clinique ;
- une meilleure connaissance de ces cancers rares par la constitution de bases de données et le développement de projets de recherche collaboratifs ;
- une formation des soignants et des patients, avec la diffusion d'une information destinée aux patients et à leurs proches, ainsi qu'aux médecins spécialistes et généralistes, aux soignants non médecins et au grand public.

Les cancers cutanés rares relèvent tous d'au moins un réseau de l'INCa :

- CARADERM, cancers rares dermatologiques (carcinomes annexiels cutanés, carcinome de Merkel, carcinomes basocellulaires nécessitant un traitement systémique) (www.caraderm.org) ;
- GFELC, groupe français d'étude des lymphomes cutanés (<https://www.gfelc.org/>) ;
- RRePS, réseau de relecture en pathologie des sarcomes, et NetSarc, réseau clinique sarcome (sarcomes cutanés)

(reps.sarcomabcb.org ; netsarc.sarcomabcb.org) ;

– K-VIROGREF, cancers viro-induits des greffés (maladie de Kaposi, carcinome de Merkel, carcinomes génitaux HPV-induits) (www.k-virogref.org).

Principaux cancers cutanés rares : actualités et recommandations existantes

1. Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (DFSP) est une tumeur fibroblastique localement agressive, avec tendance à la récurrence locale et très faible potentiel métastatique (**fig. 1**). Des recommandations européennes sur le diagnostic et le traitement du DFSP ont été publiées en 2015, sous l'égide de l'European Dermatology Forum (EDF), de l'European Academy of Dermatology and Oncology (EADO) et de l'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) [1].

Ces recommandations confirment que le diagnostic histologique peut nécessiter une confirmation moléculaire par FISH (*Fluorescent in situ hybridization*) ou RT-PCR, pour détecter le réarrangement COL1A1-PDGFB caractéristique de cette tumeur. Ce réarrangement est présent dans plus de 90 % des cas. La transformation fibrosarcomateuse du DFSP (transformation en sarcome de plus haut grade) est également mieux connue des pathologistes et des cliniciens (**fig. 2**).



Fig. 1 : Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand.



Fig. 2 : Transformation fibrosarcomateuse de haut grade d'un dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand.

Elle s'accompagne d'un risque plus élevé de métastases [2, 3].

Le bilan d'un DFSP pourra comporter :

- une évaluation de l'extension locale par IRM (si la clinique suggère une atteinte profonde ou dans des zones chirurgicalement délicates) ;
- une évaluation de l'extension à distance en cas de transformation fibrosarcomateuse ou de tumeur récidivante (échographie ganglionnaire, radiographie pulmonaire et échographie abdominale ou, plus simplement, TDM thoraco-abdomino-pelvien).

Le traitement du DFSP repose sur la chirurgie, idéalement avec contrôle micrographique des berges (Mohs, technique 3D, technique verticale modifiée ou autres techniques micrographiques), permettant de limiter les marges d'excision initiale à 1-1,3 cm. Lorsque les techniques micrographiques ne sont pas disponibles, une marge chirurgicale de 3 cm est conseillée.

Dans les formes inopérables ou métastatiques, le traitement de première intention

Revue générale

est l'imatinib *per os* (400 à 800 mg/jour selon les études). Cet inhibiteur tyrosine kinase va cibler le récepteur de PDGF, activé dans le DFSP par la protéine de fusion COL1A1-PDGFB, et entraîner une réponse thérapeutique chez 50 % des patients. Ce traitement n'est envisageable qu'après discussion en RCP et vérification de la présence de la translocation par biologie moléculaire. L'imatinib est parfois utilisé en traitement néo-adjuvant pour les tumeurs difficiles à opérer d'emblée, mais cette attitude n'est pas consensuelle et le bénéfice non complètement démontré. La radiothérapie est une option pour les tumeurs d'exérèse incomplète (résection R1 ou R2), ou récidivantes, à la dose de 60 à 70 Gy.

Les DFSP avec transformation fibrosarcomateuse de haut grade sont traités chirurgicalement en première intention, parfois avec radiothérapie adjuvante. Ils peuvent bénéficier d'un traitement par imatinib également lorsqu'ils conservent la translocation COL1A1-PDGFB [4].

2. Carcinome de Merkel

Le carcinome de Merkel, décrit pour la première fois en 1972, a vécu depuis 2008 deux révolutions importantes :

- la découverte du *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV), polyomavirus oncogène impliqué dans l'oncogenèse de la majorité des carcinomes de Merkel ;
- l'arrivée des immunothérapies anti-PD1/PDL1, qui a bouleversé la prise en charge au stade métastatique.

Le carcinome de Merkel est un carcinome neuroendocrine cutané (**fig. 3**). Son diagnostic histologique nécessite un phénotypage par immunohistochimie afin d'éliminer les diagnostics différentiels (métastase de carcinome neuroendocrine, notamment pulmonaire, mélanome, lymphome, carcinome basocellulaire). Le carcinome de Merkel exprime typiquement la cytokératine 20 (CK20), avec un profil d'expression des cytokératines et des autres filaments



Fig. 3 : Carcinome de Merkel.

intermédiaires en “dot” périnucléaire (CK20, neurofilament). Il exprime les marqueurs neuroendocrines (chromogranine A, CD56, synaptophysine), mais pas TTF1 (l'expression de TTF1 oriente vers une métastase de carcinome neuroendocrine pulmonaire) [5].

En 2008 a été découvert le polyomavirus des carcinomes de Merkel (MCPyV) [6]. Depuis, on connaît mieux la biologie des carcinomes de Merkel viro-induits ou non viro-induits. Les premiers sont majoritaires en Europe (> 80 % des cas) alors que les seconds, UV-induits, sont plus nombreux en Australie. Les carcinomes de Merkel UV-induits ont une charge mutationnelle plus élevée, une signature de mutation liée aux UV, avec des mutations très fréquentes de *TP53*, *RB1* et des gènes *NOTCH* [5].

La reconnaissance des formes viro-induites ou non n'a pas qu'un intérêt scientifique. Il a été démontré que les carcinomes de Merkel viro-induits avaient globalement un meilleur pronostic que les formes UV-induites [7]. Cependant, le carcinome de Merkel, viro-induit ou non, reste un cancer grave, avec un taux de mortalité spécifique de 33 à 46 % selon les études. Pour détecter l'implication du MCPyV dans une tumeur, on uti-

lise actuellement l'immunohistochimie pour l'antigène T du MCPyV, ou la PCR. Les principaux facteurs pronostiques connus, hors statut viral, sont la taille tumorale et la présence de métastases régionales ou à distance.

Des recommandations pour le traitement du carcinome de Merkel ont été établies par la Société Française de Dermatologie (SFD) en 2011 et par les sociétés européennes en 2015 [8]. Si ces recommandations restent valables pour les stades initiaux, l'avancée rapide de la thérapeutique au stade métastatique les rend déjà obsolètes. Nous donnons ici une synthèse des avancées thérapeutiques en date de début 2019 [9].

Au stade localisé, le traitement recommandé est une exérèse chirurgicale avec marge de 1 à 2 cm latéralement et jusqu'au fascia musculaire en profondeur, indépendamment de la taille tumorale. En l'absence d'atteinte ganglionnaire clinique, le prélèvement du ganglion sentinelle est préconisé quelle que soit la taille initiale de la tumeur. En cas de ganglion sentinelle positif, un curage est le plus souvent recommandé. Une radiothérapie adjuvante du lit tumoral est systématiquement recommandée, mais pas systématiquement sur les aires ganglionnaires de drainage. Cette radiothérapie ganglionnaire doit être discutée en RCP.

L'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 a bouleversé la prise en charge des carcinomes de Merkel avancés. L'avelumab, anti-PD-L1, est actuellement autorisé en Europe par l'European Medicines Agency (EMA) pour le traitement des formes métastatiques dès la première ligne. Cependant, son remboursement par l'Assurance Maladie est en attente et il relève donc d'une prescription hospitalière après RCP. Le pembrolizumab et le nivolumab sont en cours d'essais thérapeutiques, avec des résultats préliminaires proches de l'avelumab (56 % à 68 % de réponse pour les 3 molécules en première ligne de traitement).

POINTS FORTS

- Un cancer est considéré rare s'il a une incidence inférieure à 6/100 000 habitants par an (moins de 4 000 nouveaux diagnostics par an en France).
- Les sarcomes cutanés, les lymphomes cutanés, le carcinome de Merkel et les carcinomes annexiels cutanés sont des cancers rares, représentant plus d'une centaine de diagnostics différents au total.
- Ces cancers rares bénéficient d'une expertise anatomopathologique (double lecture) et d'un avis thérapeutique dans le cadre de RCP spécialisées (régionales ou nationales).
- Les cancers rares cutanés au stade métastatique peuvent bénéficier d'une inclusion dans un essai thérapeutique *via* les RCP spécialisées.

Les chimiothérapies conventionnelles sont actuellement utilisées après l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1. Les molécules utilisées comprennent la combinaison de platines et d'étoposide, le topotécan, ou la combinaison de cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine. Les réponses sont souvent de courte durée avec ces chimiothérapies.

Dans ce contexte, la recommandation de traitement en première ligne pour un carcinome de Merkel métastatique reste l'inclusion dans un protocole de recherche clinique, si le patient est éligible (recommandation NCCN), *via* une RCP spécialisée.

3. Carcinomes annexiels cutanés

Les carcinomes annexiels cutanés sont un groupe de cancers rares, dérivés des annexes cutanées pilaires, sébacées ou sudorales (**fig. 4 et 5**). La difficulté première dans la prise en charge de ces cancers tient à leur identification anatomopathologique précise. La classification des carcinomes annexiels est en constante évolution et la dernière version de la classification est celle de l'OMS, parue en 2018 [10].



Fig. 4 : Carcinome sébacé chez un patient avec syndrome Muir-Torre.



Fig. 5 : Carcinome annexiel microkystique.

Le typage précis d'un carcinome annexiel est le plus souvent fait sur des données morphologiques (coloration HES standard). Il peut nécessiter le recours à des immunohistochimies ou, plus rarement, à la biologie moléculaire.

Le typage précis d'un carcinome annexiel est important, car il a des implications pronostiques et thérapeutiques. En effet, certains carcinomes ont un potentiel métastatique plus important (hidradénocarcinome, carcinome papillaire digital, spiradénocarcinome, porocarcinome), alors que d'autres n'ont pas ou très peu de potentiel métastatique à distance (carcinome annexiel microkystique, carcinome trichoblastique de bas grade, carcinome trichilemmal, carcinome adénoïde kystique).

La littérature sur le traitement des carcinomes annexiels est pauvre, notamment en ce qui concerne les marges chirurgicales à adopter ou le traitement médical des formes avancées. Dans ce contexte, la prise en charge par une RCP spécialisée dans le cadre d'un réseau national – ici CARADERM – est primordiale. Elle permet d'accumuler des données de suivi sur des cohortes prospectives de patients pour améliorer les connaissances sur ces tumeurs rares ; et surtout, elle permet d'envisager une prise en charge thérapeutique homogène sur l'ensemble du territoire et l'inclusion dans des essais thérapeutiques.

Depuis 2014, plus de 1 500 patients porteurs d'un carcinome annexiel ont été inclus dans le réseau CARADERM, permettant d'avoir de premières informations originales sur l'épidémiologie de ces cancers. Dans les prochaines années, ce réseau devrait permettre de préciser les facteurs pronostiques, les profils évolutifs et les modalités de traitement de ces cancers rares.

Cancers cutanés rares : en pratique

Pour le dermatologue exerçant hors des réseaux pour cancers rares de l'INCa, le plus important est de connaître le centre le plus proche disposant d'une RCP pour les cancers rares cutanés (RCP sarcomes, RCP CARADERM, RCP lymphomes cutanés). La liste des RCP et des méde-

Revue générale

cins référents de ces RCP est disponible en ligne (www.caraderm.org et <https://www.gfelc.org/notamment>).

C'est le plus souvent hors des réseaux qu'est réalisée la première biopsie sur ces cancers cutanés rares, et que le diagnostic est proposé par le dermatologue et le pathologiste initial. Le recours à la RCP "régionale" spécialisée permettra ensuite de demander une double lecture histologique et de proposer une prise en charge thérapeutique ainsi qu'un plan de suivi ultérieur. Le dermatologue du patient doit, bien sûr, être inclus dans ce projet thérapeutique et sera le plus souvent celui qui suivra le patient au décours.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAIAG P, GROB JJ, LEBBÉ C *et al.* Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015;51:2604-2608.
2. LIANG CA, JAMBUSARIA-PAHLAJANI A, KARIA PS *et al.* A systematic review of outcome data for dermatofibrosarcoma protuberans with and without fibrosarcomatous change. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:781-786.
3. HOESLY PM, LOWE GC, LHSE CM *et al.* Prognostic impact of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans: a cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:419-425.
4. RUTKOWSKI P, KLIMCZAK A, LUGOWSKA I *et al.* Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate – the impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol*, 2017;43:1134-1141.
5. HARMS PW, HARMS KL, MOORE PS *et al.* The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018;15:763-776.
6. FENG H, SHUDA M, CHANG Y *et al.* Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 2008;319:1096-1100.
7. 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. *J Invest Dermatol*, 2017;137:819-827.
8. LEBBÉ C, BECKER JC, GROB JJ *et al.* Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015;51:2396-2403.
9. TÊTU P, BAROUDJIAN B, MADELAINE I *et al.* Avancées thérapeutiques récentes dans la prise en charge du carcinome à cellules de Merkel. *Bull Cancer*, 2019;106:64-72.
10. WHO Classification of Skin Tumours, 4th edition, volume 11. Edited by Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R. IARC edition. 2018.

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