

## Mises au point interactives – Cancérologie cutanée



**A. BLOM-FILY**  
Service de dermatologie,  
hôpital Ambroise-Paré,  
BOULOGNE-BILLANCOURT.

### Le carcinome à cellules de Merkel et autres cancers rares : ce qu'il faut savoir

#### Carcinome à cellules de Merkel

##### 1. Incidence

Le carcinome à cellules de Merkel est rare. Il atteint presque exclusivement les patients caucasiens. Son incidence est en augmentation rapide depuis plusieurs années dans tous les pays développés. En France, l'incidence standardisée est actuellement estimée à 0,4 pour 100 000 personnes/an.

##### 2. Clinique

Le carcinome à cellules de Merkel est plus fréquent chez l'homme que chez la femme et se localise préférentiellement à l'extrémité céphalique ou aux membres supérieurs, plus rarement aux membres inférieurs ou au tronc. L'aspect clinique de la tumeur est très variable : il peut s'agir d'une tumeur violacée exophytique, parfois saignotante, ou à l'inverse d'une masse sous-cutanée avec une peau normale en regard. Par analogie avec les critères ABCDE du mélanome, le sigle AEIOU a été proposé pour définir les caractéristiques cliniques principales du carcinome à cellules de Merkel [1] :

- A pour asymptomatique (tumeur habituellement indolore);
- E pour évolution (tumeur augmentant rapidement en taille);
- I pour immunosuppression (environ 10 % des patients sont immunodéprimés, le risque de développer un carcinome à cellules de Merkel est multiplié

par 10 en cas de greffe d'organe, par 13 en cas de séropositivité VIH et par 30 en cas de leucémie lymphoïde chronique);

- O pour *old age* (âge médian au diagnostic de 75 ans);
- U pour UV (la majorité des lésions surviennent en peau photo-exposée).

Dans environ 10 % des cas, aucune tumeur primitive cutanée n'est retrouvée, le diagnostic étant alors posé sur une métastase ganglionnaire.

##### 3. Étiopathogénie

Environ 80 % des carcinomes à cellules de Merkel en Europe et en Amérique du Nord sont associés au *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV). Ce nouveau virus, décrit pour la première fois en 2008 [2], est présent de façon normale sur la peau saine de la majorité des sujets adultes. Sous l'effet de stimuli mal élucidés, le génome viral intègre de façon clonale l'ADN d'une cellule hôte et exprime l'antigène sT et une forme tronquée de l'antigène LT. Ces deux oncoprotéines virales perturbent les mécanismes du cycle cellulaire (notamment en inactivant Rb), entraînant la prolifération tumorale. Dans la minorité de carcinomes à cellules de Merkel MCPyV-négatifs (15-20 %), la tumorigenèse est probablement médiée par des altérations de plusieurs voies de signalisation cellulaire (PI3K/AKT, TP53, etc.) par le biais de mutations UV-induites multiples.

##### 4. Prise en charge initiale

Tout patient présentant un carcinome à cellules de Merkel doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il existe en France un réseau

national pour la prise en charge des carcinomes à cellules de Merkel, le réseau CARADERM, avec des centres experts référents dans chaque région ([www.caraderm.org](http://www.caraderm.org)).

Les recommandations de prise en charge ont été récemment remises à jour par l'*European Association of Dermatology Oncology* (EADO) [3]. Un examen clinique complet comprenant la palpation des aires ganglionnaires doit être pratiqué. Un bilan d'extension comprenant une échographie ganglionnaire et un scanner thoraco-abdomino-pelvien, ou un PET-scanner, est également recommandé. Une exérèse élargie de la tumeur doit être réalisée avec marges de 1 cm allant en profondeur jusqu'au fascia. En l'absence d'adénopathie palpable, une recherche du ganglion sentinelle doit être proposée dans le même temps opératoire, celui-ci étant envahi dans près d'un tiers des cas, même en cas de primitif de petite taille. En cas d'adénopathie macroscopique, un curage ganglionnaire est recommandé.

Dans tous les cas, le traitement chirurgical doit être complété par une radiothérapie adjuvante du site du primitif, associée à une irradiation de l'aire de drainage ganglionnaire en cas de ganglion sentinelle positif. La radiothérapie de l'aire de drainage ganglionnaire doit également être discutée au décours du curage ganglionnaire pour adénopathie macroscopique.

Le suivi clinique sera adapté au stade de la maladie et sera complété dans tous les cas par une échographie ganglionnaire (trimestrielle dans les stades III, semestrielle dans les stades I-II) et éven-

## I Mises au point interactives – Cancérologie cutanée

tuellement par un scanner corps entier (semestriel dans les stades III).

Aucun examen sanguin n'a démontré un intérêt dans le bilan d'extension et le suivi du carcinome à cellules de Merkel. À l'avenir, il est possible que les dosages des cellules tumorales circulantes et/ou des anticorps contre les antigènes T de MCPyV puissent être des éléments de pronostic et de suivi (non validés actuellement et disponibles uniquement dans les centres spécialisés).

### 5. Traitement des stades avancés

Dans le carcinome à cellules de Merkel au stade métastatique, la chimiothérapie (sels de platine + VP16) est efficace (55 % de réponses), mais avec un échappement rapide (3 mois environ) et une toxicité non négligeable dans cette population âgée.

Le lien étroit entre immunité cellulaire et réponse antitumorale dans cette pathologie (évolution plus agressive chez les patients immunodéprimés, pronostic plus favorable des stades III en cas de régression spontanée de la tumeur primitive, meilleure survie en cas de présence de lymphocytes T-CD8+ intratumoraux) a logiquement amené à proposer un traitement par immunothérapie dans cette indication. L'anti-PDL1 avelumab, utilisé chez 88 patients ayant un carcinome à cellules de Merkel avancé en 2<sup>e</sup> ligne (après échec de la chimiothérapie) obtient un taux de réponse objective de 33 % (11 % de réponses complètes) et une survie globale à 2 ans de 36 % [4]. En 1<sup>re</sup> ligne, le taux de réponse objective atteint 40 % et la survie globale à 1 an est de 60 %. L'anti-PD1 pembrolizumab proposé en 1<sup>re</sup> ligne dans 50 cas de carcinome à cellules de Merkel avancé a montré quant à lui un taux de réponse objective de 58 % (30 % de réponses complètes) et une survie globale de 66 % à 2 ans [5]. Un autre anti-PD1 nommé rétifanlimab a également montré des résultats préliminaires encourageants avec un taux de réponse objective à 51 % en 1<sup>re</sup> ligne et une survie sans récurrence de 65 % à 6 mois.

Plus récemment, l'association d'immunothérapies par ipilimumab (anti-CTLA4) et nivolumab (anti-PD1) a également été proposée dans les stades avancés avec une efficacité certaine, mais le taux de réponse est très variable selon les essais et la toxicité élevée. Enfin, comme dans le mélanome, plusieurs essais d'immunothérapie adjuvante et néo-adjuvante viendront certainement modifier nos pratiques futures. Actuellement en France, les options dans le traitement des stades avancés restent cependant limitées, hors essais cliniques, car seul l'avelumab a obtenu l'AMM et son remboursement n'est disponible qu'en 2<sup>e</sup> ligne.

## ■ Carcinomes annexiels cutanés

### 1. Généralités

Il existe plus d'une cinquantaine de sous-types de carcinomes annexiels cutanés, qu'ils dérivent de la glande sébacée, de la glande sudorale ou du follicule pileux. L'évolution complexe des dénominations et classifications rend difficile la standardisation de leur prise en charge. De plus, leur présentation clinique est souvent non spécifique et l'histoire naturelle très variable selon le type histologique et le patient. Enfin, l'étude histologique nécessite une expertise hyperspécialisée, afin d'établir un diagnostic exact sur le spectre bénin-malin. Il en résulte que la prise en charge des patients est variable selon le niveau d'expertise histologique et clinique.

En cas de biopsie partielle, le diagnostic de tumeur annexielle est souvent provisoire et le sous-type et grade de malignité indéterminés. La situation clinique étant rarement rapidement évolutive et/ou grave, il est indispensable de savoir prendre son temps. Une exérèse complète de la lésion et un avis d'expert clinique et pathologiste permettra de décider de la prise en charge adaptée.

### 2. Réseau CARADERM

Comme cela a été évoqué ci-dessus, le réseau CARADERM compte des centres experts référents dans chaque région. La plupart de ces centres comprend un expert pathologiste. Quelle que soit la tumeur annexielle maligne évoquée pour un patient, il est recommandé de faire relire systématiquement les lames histologiques par un expert pathologiste CARADERM et d'adresser le patient à la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) régionale pour tumeurs cutanées rares. CARADERM organise également des RCP de recours nationales pour les cas les plus complexes.

Une analyse des relectures réalisées par les experts pathologistes du réseau CARADERM a été publiée récemment [6]. Sur 2 372 cas de tumeurs annexielles relues, 21 % ont donné lieu à une modification du diagnostic histologique. 60 % de ces diagnostics discordants concernaient les tumeurs de la glande sudorale, et parmi ceux-ci, 13 % étaient discordants sur le caractère bénin ou malin de la lésion.

### 3. Avancées thérapeutiques

Aucun traitement consensuel n'existe actuellement pour les carcinomes annexiels cutanés avancés et/ou métastatiques. Dans le cadre du programme "AcSé Immunothérapie et cancers rares", lancé en mai 2017 par UNICANCER, un accès sécurisé au nivolumab (anti-PD1) a pu être autorisé pour certains cas de carcinomes annexiels, après validation en RCP nationale de recours CARADERM. Onze patients ont ainsi été traités pour un carcinome trichoblastique avancé ayant échappé à un ou plusieurs traitements antérieurs, dont la chimiothérapie et/ou les inhibiteurs de la voie *sonic hedgehog* [7]. Les résultats sont prometteurs, avec un taux de contrôle de la maladie de 64 % à 12 semaines de traitement et une survie globale de 80 % à 12 mois. Il reste à savoir si ces bonnes réponses seront confirmées dans d'autres sous-types tumoraux.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. 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;58:375-81.
2. FENG H, SHUDA M, CHANG Y *et al.* Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 2008;319:1096-100.
3. 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.
4. 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;6:7.
5. NGHIEM P, BHATIA S, LIPSON EJ *et al.* PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2016;374:2542-2552.
6. BATTISTELLA M, BALME B, JULLIE ML *et al.* Impact of expert pathology review in skin adnexal carcinoma diagnosis: Analysis of 2573 patients from the French CARADERM network. *Eur J Cancer*, 2022;163:211-221.
7. TOULEMONDE E, CHEVRET S, BATTISTELLA M *et al.* Safety and efficacy of the anti-PD1 immunotherapy with nivolumab in trichoblastic carcinomas. *Cancer Immunol Immunother*, 2023;72:2649-2657.

---

L'auteure a déclaré le lien d'intérêt suivant : consultante pour Merck.