



57^e
CONGRÈS
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIRURGIE DE LA MAIN

16 · 17 · 18
DÉCEMBRE 2021
PALAIS DES CONGRÈS
PARIS



Epouser P44 : Tumeur de Merkel : cas rapporté, analyse de la littérature et nouvelles avancées thérapeutiques (Dr Delphine Métairy)

1) Introduction

L'objectif est de sensibiliser les chirurgiens de la main à ce type de lésion cutanée rare, plus agressive qu'un mélanome, pour une prise en charge rapide optimale multidisciplinaire et de rapporter de nouvelles pistes de traitement.

2) Méthode et matériel

En 2016, une femme de 65 ans consulte pour un canal carpien. De phototype 1, la patiente est diabétique, hypertendue aux antécédents de Hodgking traitée par radiothérapie à 20 ans. Une lésion de 1cm x 1cm est présente sur la face dorsale de p1 de d5 droit, nodulaire, dure, de couleur chair, indolore, évoquant un lipome, sans adhérence au plan profond. On neurolyse le nerf médian et on fait l'exérèse de la lésion.

3) Résultats

Le résultat d'anatomopathologie, inattendu, conclut à une tumeur de Merkel, confirmé par les marqueurs chromagrine A+, synaptophysine +, ck20+, ck7-, ttf1-. La rareté de la lésion conduit au transfert de la patiente dans un centre du réseau CARADERM, référent pour les cancers rares de la peau, où sont réalisés la reprise avec amputation du 5^{ème} rayon et un ganglion sentinelle. Elle bénéficie d'une radiothérapie adjuvante locale et ganglionnaire. Cinq ans après, elle est en rémission complète.

4) Discussion

Le carcinome cellulaire de Merkel (CCM) est une tumeur neuroendocrine cutanée primitive qui dériverait de la cellule découverte en 1875 par Merkel. Décrite en 1972 par Tonkin, elle est dénommée « CCM » depuis 1980. A haut potentiel métastatique, elle est 100 fois plus rare et 3 fois plus mortelle que le mélanome. Le taux de survie à 5 ans est de 56 à 67%, à tous stades, et de 0 à 30% au stade métastatique.

4-1/ Incidence

L'incidence aux USA était de 0,79 pour 100 000 en 2011, essentiellement des hommes blancs d'un âge médian de 76 ans. En 2010, elle était de 0,2 à 0,4 en Europe, et de 0,74 en France. Elle a été multipliée par 3 depuis 20 ans.

4-2/ Facteurs de risque^(1, 3, 5, 6, 7)

- **L'irradiation par les UV** : 80 % des cas se trouvent en zones photo-exposées. Le CCM est 8 fois plus fréquent chez les blancs que chez les noirs. Les UV induisent en effet des mutations de type C vers T typiques des dipyrimidines, identiques à celles présentes dans le mélanome.

- **Le polyomavirus (McPyV)^(5, 6)**, découvert en 2008 par Feng, 7^{ème} virus oncogénique, est associé à 80% des CCM. Peu de gens développent un CCM, bien que 80 à 90% soient infectés par le McPyV. Il produit deux oncoprotéines principales nécessaires à la genèse et à la survie du CCM : les antigènes LT et ST (Large/Small antigene Tumor). Les études ont montré que la récurrence de la lésion CCM serait corrélée à l'élévation du taux d'Ac anti T.

- **L'immunodépression acquise** médicamenteuse ou liée à HIV ou hémopathie (8 % des cas).

- **Le vieillissement** : 5 % des cas sont constatés avant 50 ans, et 72 % après 70 ans.

4-3/ Diagnostic^(1, 3, 7)

- **L'aspect clinique** de la tumeur est à lui-seul insuffisant. Son examen doit être minutieux chez tout patient « AEIOU » (Asymptomatique, Extension rapide, Immunodéprimé, Older than 50 years, Uv exposed sites).

Dans sa forme typique, le CCM est un nodule sous-cutané indolore, rouge ou violacé, à croissance rapide dans les zones exposées, parfois couleur chair et d'aspect kystique ou sous forme de plaque.

- **Le diagnostic repose sur la biopsie exérèse** de la

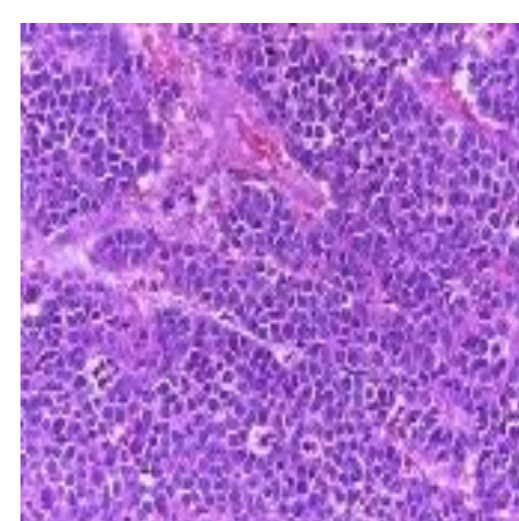
lésion, dès que possible, sans marge initiale. L'histologie montre une tumeur avec des petites cellules à noyau dense et rond disposées en thèques, avec peu de cytoplasme, lors de la coloration en HE (hématoxyline et éosine).

Le marqueur immunohistochimique spécifique pour repérer le CCM, présent dans 80 à 100% des cas, est la cytotératine 20. La chromagrine et la synaptophysine peuvent être positives. Le ttf1 est recherché pour éliminer un cancer pulmonaire à petites cellules, et les protéines s100 et melan A, pour éliminer un mélanome.

Fig.1 : CCM rouge



Fig.2 : Histologie



- **Le bilan d'extension** repose sur l'examen clinique cutané complet, la recherche d'adénopathies et de métastases, l'examen du corps entier par scanner ou IRM.

- **La stadification** repose sur les critères TNM (Taille, Node/ganglion en anglais, Métastases). Stades I et II : tumeur sans ganglion, (I inférieure à 2cm, II supérieure à 2cm) ; stade III : tumeur avec ganglion ; stade IV : métastase.

- **Les facteurs pronostiques^(4, 5, 7)** :

- L'invasion lymphovasculaire et la fonction immunitaire détériorée sont associées à un pronostic péjoratif ;

- L'infiltrat tumoral de LT est corrélé à une survie meilleure, quel que soit le statut viral à McpyV. Les CCM à McpyV- sont de pronostic plus péjoratif qu'à McpyV+, plus immunogènes.

4-4/ Traitement^(1, 2, 3, 4, 7, 8)

- A tout stade confondu, on propose une **reprise chirurgicale** dès que possible avec des marges

saines de 1 à 2cm et réalisation d'un ganglion sentinelle. A défaut, la **radiothérapie** est préconisée. Un curage ganglionnaire est envisagé au stade III.

- La **radiothérapie adjuvante** est utilisée sur la zone opérée et ganglionnaire, sauf si le ganglion sentinelle est négatif (voir au cas par cas).

- La **chimiothérapie** est utilisée pour le stade IV, avec des résultats très pauvres et une morbidité significative. Devant cette impasse, de nouvelles thérapies sont utilisées.

- **Les thérapies basées sur le mécanisme de croissance de la tumeur^(4, 8)** :

- La **somatostatine** a un effet antiprolifératif sur les tumeurs neuroendocrines. Les dernières études montrent un résultat mitigé par rapport à l'immunothérapie.

- Le **Pazopanib** est un inhibiteur du récepteur de la tyrosine kinase. Ce récepteur est une protéine transmembranaire permettant la transduction intracytoplasmique. Son activation favorise la prolifération tumorale. Des essais sont en cours.

- Les **inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTor** : cette voie au sein d'une cellule cancéreuse est impliquée dans la croissance de la tumeur.

- **YM-155** diminuerait la survivin, protéine antiapoptose surexprimée dans les CCM. Des essais sont en cours.

- **IMGN901** est une association d'Ac monoclonal anti CD56 et un agent cytotoxique (Maytansine) inhibant le processus de mitose. Les CD56 sont présents sur presque tous les CCM.

- **L'immunothérapie** :

- **Inhibiteurs PD-1/PD-L1** : PD-1, protéine sur la surface des LT, est un point de contrôle immunitaire. La fixation de PD-1 à son ligand PD-L1 induit une inactivation des cellules T.

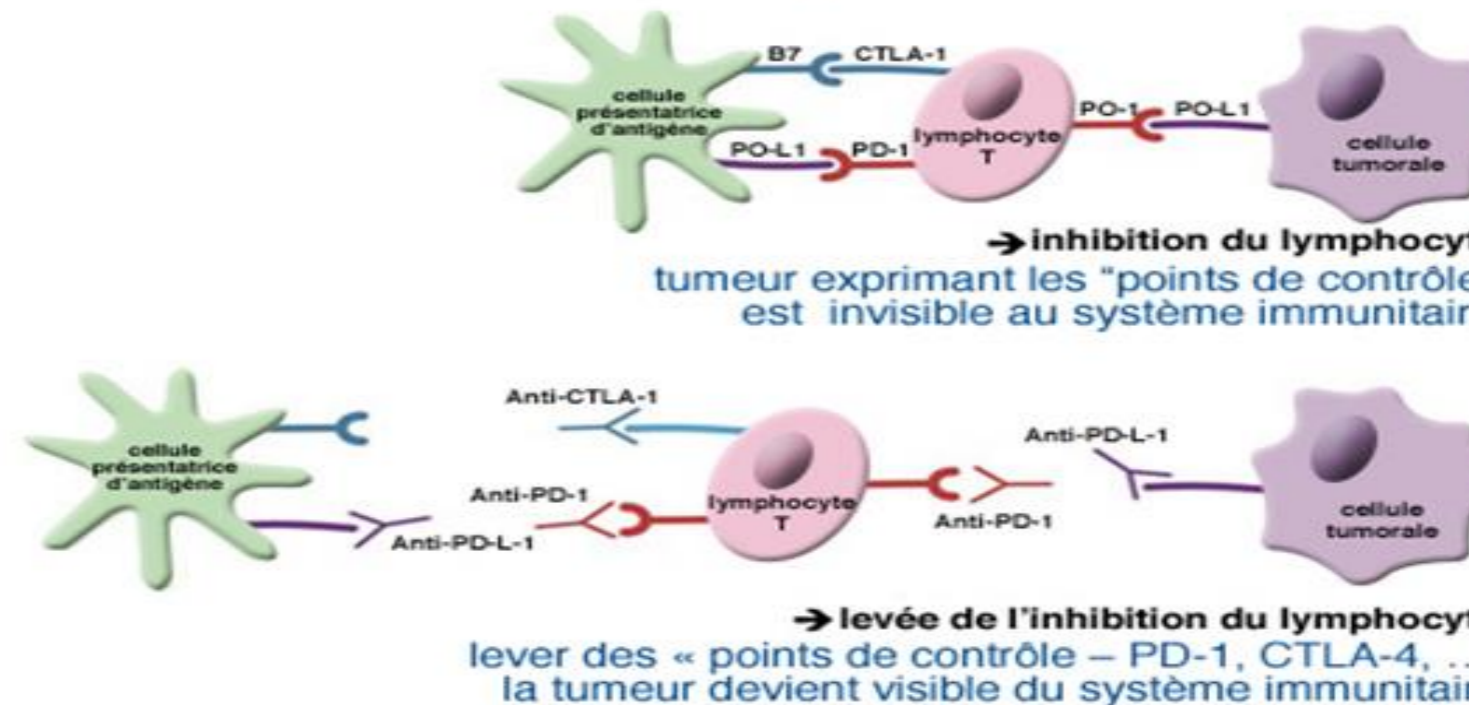
Avelumab (Ac anti PD-L1) a été validé en 2017 par

la Food and Drug Administration dans les formes avancées, indépendamment de l'administration ou non de chimiothérapie, pembrolizumab (Ac anti PD-1), en 2018, et s'agissant de nivolumab (Ac anti PD-1), des essais sont en cours ou en association.

- **Ipilimumab** est un Ac inhibiteur du récepteur CTLA-4, approuvé en 2011. Le couple CTLA-4/B7 inhibe l'activation des LT.

Fig.3 : Mécanisme en immunothérapie

mécanisme en immunothérapie



(Source : InfoCancer – www.arcagy.org)

- **L'agoniste 4-1BB**, en se fixant sur le CD137, est un stimulateur des cellules immunitaires. Les LT spécifiques de McpyV ont une expression augmentée de CD137, le CCM étant une cible attractive pour les agonistes 4-1BB.

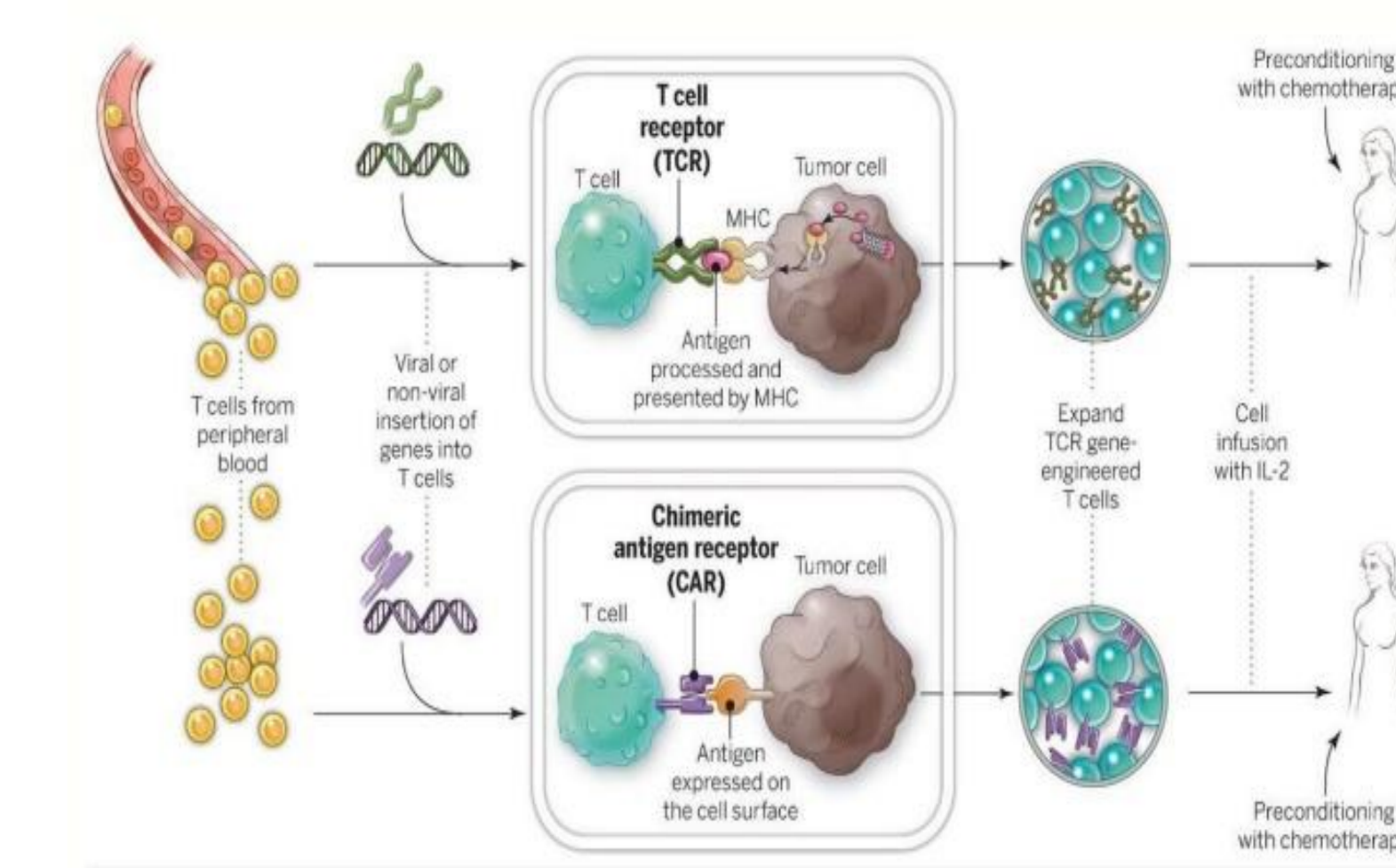
- **Interleukin 12 (IL 12)** : son injection intratumorale permet la réduction de la vascularisation de la tumeur.

- **Interféron intralésionnel** : la diminution de la production de CMH-1 (complexe majeur d'histocompatibilité) par les CCM est un moyen d'échapper à la détection par les LT cytotoxiques. L'interféron stimule la production du CMH1 et induit la mort de CCM.

- Le **transfert adoptif de cellules** est une immunothérapie passive et personnalisée utilisant les LT cytotoxiques autologues CD8+. Elle consiste à extraire des LT du sang et de la tumeur, à les multiplier et les réinjecter pour stimuler leur attaque. Ces LT peuvent aussi être modifiés

génétiquement pour porter un **récepteur T cloné** (TCR/récepteur de LT reconnaissant le complexe majeur d'histocompatibilité lié aux cellules cancéreuses) ou un **récepteur chimérique antigénique (CAR)** visant tous les deux un antigène tumoral.

Fig.4 : Transfert adoptif de cellules



(Source : Jessica Hartmann et al. EMBO Mol Med. 2017. AFR oncology)

5) Conclusion

La prise en charge de cette lésion nécessite une coopération multidisciplinaire. La chirurgie et la radiothérapie permettent un contrôle local. La chimiothérapie est proposée au stade avancé, mais de courte efficacité. Des stratégies curatives telle l'immunothérapie sont proposées avec des résultats encourageants, même si 50% des patients n'y répondent pas. D'où la nécessité de poursuivre les essais thérapeutiques.

Bibliographie

- 1/ Boccardi O. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. *Annales de dermatologie et vénéréologie* (2011) 138, 475-482.
- 2/ Chan L.S. et al. Immunotherapy for Merkel cell carcinoma : a turning point in patient care. *J Immunother Cancer*. 2018. 6 : 23.
- 3/ Lebbe C. et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma, European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer* (2015).
- 4/Miller N.J. et al. Emerging and Mechanism-Based Therapies for Recurrent or Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2013 June ; 14(2) : 249-263.
- 5/ Moshiri A.S. et al. Milestones in the Staging, Classification, and Biology of Merkel Cell Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 September ; 12(9) : 1255-1262.
- 6/ Samini M. et al. Merkel cell carcinoma : The first human cancer shown to be associated with a polyomavirus. *Presse Med*. Tome 43, n° 12, décembre 2014.
- 7/ Schmults C. et al. Merkel Cell Carcinoma. *National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*. Version 2.2019 - Janvier 18, 2019.
- 8/ Tetu P. et al. Avancées thérapeutiques récentes dans la prise en charge du carcinome à cellules de Merkel. *Bulletin du cancer*, volume 106, Issue 1, January 2019, 64-72.