

# Prise en charge du carcinome de Merkel en 2020

Pr Gaëlle Quéreux

Dermatologie, CHU de Nantes

28 Aout 2019



# Carcinome de Merkel

- Tumeur **neuroendocrine, cutanée primitive**
- Rare (40X moins fréquente que le mélanome), donc peu d'épidémiologie
- Incidence en Europe 0,3/100 000 hab/année, en augmentation depuis 20 ans
- Pronostic encore **plus sombre** que mélanome
- **Etiologie???**
  - Après 65 ans (âge médian 76 ans)
  - H>F
  - Rôle probable des UV (phototype clair, expo solaire)
  - Immunodépression (Risque X8 dans infection VIH, Risque X 10 chez transplantés)
- Polyomavirus du Merkel (MCPyV): présent dans 80% des carcinomes de Merkel



# Carcinome de Merkel (2): clinique



- Nodule asymptomatique (indolore), ferme, unique
- Rouge violacé
- Surtout sur zones photo-exposées:
  - Tête et cou (50%),
  - membres (30 à 40%)







# Carcinome de Merkel (3): Diagnostic



- Diagnostic souvent **non évoqué cliniquement**; diagnostic par biopsie
- Immunohistochimie:
  - **Marqueurs épithéliaux:**
    - **CK20+**
    - AE1/AE3+
  - **Marqueurs neuroendocrines:**
    - NSE+ (Neuron Specific Enolase)
    - Chromogranine A +
    - Synaptophysine+
  - Melan A-, PS 100-
  - **TTF1- (Thyroid transcription Factor 1)**

# Carcinome de Merkel (4): implication du MCPyV

- Polyomavirus du carcinome de Merkel (MCPyV): présent dans **80%** des carcinomes de Merkel
- MCPyV **ubiquitaire** dans peau saine
- **2 types** de Carcinomes de Merkel:
  - **Viro induits**
  - **UV induits**: charge mutationnelle plus élevée, signature de mutation liée aux UV (mutations très fréquentes de TP53, RB1, NOTCH), pronostic plus sombre
- **Détection**:
  - Immunohistochimie de l'antigène T(tumor) du MCPyV
  - PCR



# Carcinome de Merkel (5): évolution et pronostic

- **Tumeur agressive**
  - **Risque de récurrence locale: environ 30-40%**
- 1er site métastatique: toujours ganglionnaire
- Survie à 10 ans: 40%





# Carcinome de Merkel (6) : traitement

- **Recommandations françaises (2011) et européennes (2015):**
  - adaptées pour la prise en charge initiale, obsolètes au stade métastatique

Journal de dermatologie et de médecine (2011) 47, 473-483

ScienceDirect  
Elsevier

**OPINION D'EXPERT**

**Recommandations du groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome à cellules de Merkel**

Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma

D. Boccard<sup>a,\*</sup>, C. Girard<sup>b</sup>, L. Mortier<sup>c</sup>, G. Bens<sup>d</sup>, P. Saïag<sup>e</sup>, B. Guillot<sup>f</sup>, groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie

<sup>a</sup> Service de dermatologie, Hôpital Antoine-Béclère, 7, avenue Charles-de-Gaulle, 75014 Paris, France  
<sup>b</sup> Service de dermatologie, Hôpital Saint-Eloi, 80, avenue Esquirol-Cheval, 30000 Montpellier, France  
<sup>c</sup> Service de dermatologie, Hôpital de dermatologie, CHU de Lille, 1 place de Verdun, 59027 Lille cedex, France  
<sup>d</sup> Service de dermatologie, Hôpital Foch, 105 avenue de la République, 91000 Evry, France  
<sup>e</sup> Service de dermatologie, Hôpital Foch, 105 avenue de la République, 91000 Evry, France  
<sup>f</sup> Service de dermatologie, Hôpital Foch, 105 avenue de la République, 91000 Evry, France

Reçu le 07 juillet 2011 ; accepté le 19 janvier 2012  
 Disponible en ligne sur ScienceDirect le 02 mai 2011

**MOTS CLÉS**  
 Carcinome à cellules de Merkel  
 Diagnostic  
 Thérapeutique  
 Surveillance

**Résumé**  
 Introduction – Le carcinome à cellules de Merkel est une tumeur neuroendocrinienne cutanée rare et agressive du sujet âgé. Mortalité par le site et l'extension métastatique. La prise en charge doit être multidisciplinaire, reposant sur le diagnostic et thérapeutique des dermatologues et oncologues. Objectif – Présenter des recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'ensemble des formes de Merkel cell carcinoma (MCC) et de ses métastases. Méthodes – Les données de la littérature ont été analysées et les recommandations ont été formulées. Résultats – Les données de la littérature ont été analysées et les recommandations ont été formulées. Conclusion – Les données de la littérature ont été analysées et les recommandations ont été formulées. Mots-clés – Carcinome à cellules de Merkel, diagnostic, traitement, surveillance. Pour les autres informations, se référer à l'article complet en ligne.

<sup>\*</sup> Auteur correspondant.  
 Adresse e-mail : daniel.boccard@aphp.fr (D. Boccard).

0185-5142/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.  
 doi:10.1016/j.jad.2011.07.022

ARTICLE IN PRESS

Journal of Dermatological Science and Surgery

ScienceDirect  
Elsevier

**Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline**

Cristele Letebre<sup>a,\*</sup>, Jürgen C. Becker<sup>b</sup>, Jean-Jacques Grob<sup>c</sup>, Josep Malveira<sup>d</sup>, Veronique del Marred<sup>e</sup>, Hubert Pehamberger<sup>f</sup>, Ketty Peto<sup>g</sup>, Philippe Saïag<sup>h</sup>, Mark R. Middleton<sup>i</sup>, Lars Bastholt<sup>j</sup>, Alessandro Testori<sup>k</sup>, Alexander Strittgen<sup>l</sup>, Claas Garbe<sup>m</sup>, on behalf of the European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

<sup>a</sup> EDFP (General) Department of Dermatology, Saint-Louis Hospital, 10540M 1015, Paris, France  
<sup>b</sup> University Department of Dermatology, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands  
<sup>c</sup> University Department of Dermatology, University Hospital, Geneva, Switzerland  
<sup>d</sup> Melanoma Unit, Department of Dermatology, Hospital Clinic, Barcelona, Spain  
<sup>e</sup> University Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium  
<sup>f</sup> University Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium  
<sup>g</sup> Department of Dermatology, Hôpital Foch, 105 Avenue de la République, 91000 Evry, France  
<sup>h</sup> University Department of Dermatology, Hôpital Foch, 105 Avenue de la République, 91000 Evry, France  
<sup>i</sup> Department of Dermatology, University of Toronto, Toronto, Canada  
<sup>j</sup> Department of Dermatology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark  
<sup>k</sup> Department of Dermatology, University of Turin, Turin, Italy  
<sup>l</sup> Department of Dermatology, University of Cologne, Cologne, Germany  
<sup>m</sup> University Department of Dermatology, University Hospital, Ghent, Belgium

Received 15 June 2011; accepted 11 June 2011

**KEYWORDS**  
 Merkel cell carcinoma  
 Diagnosis  
 Therapeutic management  
 Surveillance  
 Systemic treatment

**Abstract** Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare tumor of the skin of neuroendocrine origin, which develops from neural crest-derived cells. A collaborative group of multidisciplinary experts from the European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) was formed to make recommendations on MCC diagnosis and management based on a critical review of the literature, existing guidelines and experts' experience. Clinical features of the disease, epidemiology and histology are briefly summarized in the diagnosis of MCC. The diagnosis is made by histopathology, and can be confirmed or supported by immunohistochemistry.

<sup>\*</sup> Corresponding author at: Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.  
 E-mail address: cristele.letebre@ghent.ac.be (C. Letebre).

0167-5847/\$ – see front matter © 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.  
 doi:10.1016/j.jad.2011.07.022



# Carcinome de Merkel (7) : Bilan et prise en charge initiale

- **Bilan**
  - Examen de tout le tégument
  - Examen des aires ganglionnaires
  - Examen général
  - Echographie de l'aire de drainage
  - Imagerie (Scanner thoraco-abdomino-cérébral ou TEP)
- **Stade cutané:**
  - Chirurgie large (2 cm)+ Rx lit tumoral
  - +/- Gg sentinelle
  - Rx site de drainage si pas de sentinelle
- **Stade locorégional:**
  - Chir + Rx



# Carcinome de Merkel- Tt au stade métastatique

- Autrefois: **polychimiothérapie**
  - Carboplatine-etoposide
  - Cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine
- Taux de réponse élevé mais **toxicité importante**, **durée de réponse courte** et survie médiane: 9 mois



# IMMUNOTHÉRAPIES



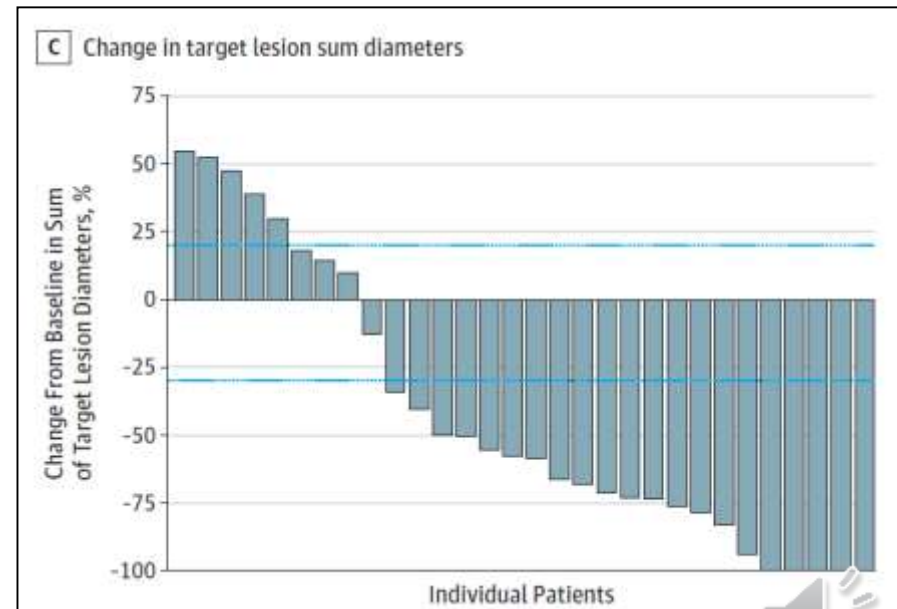
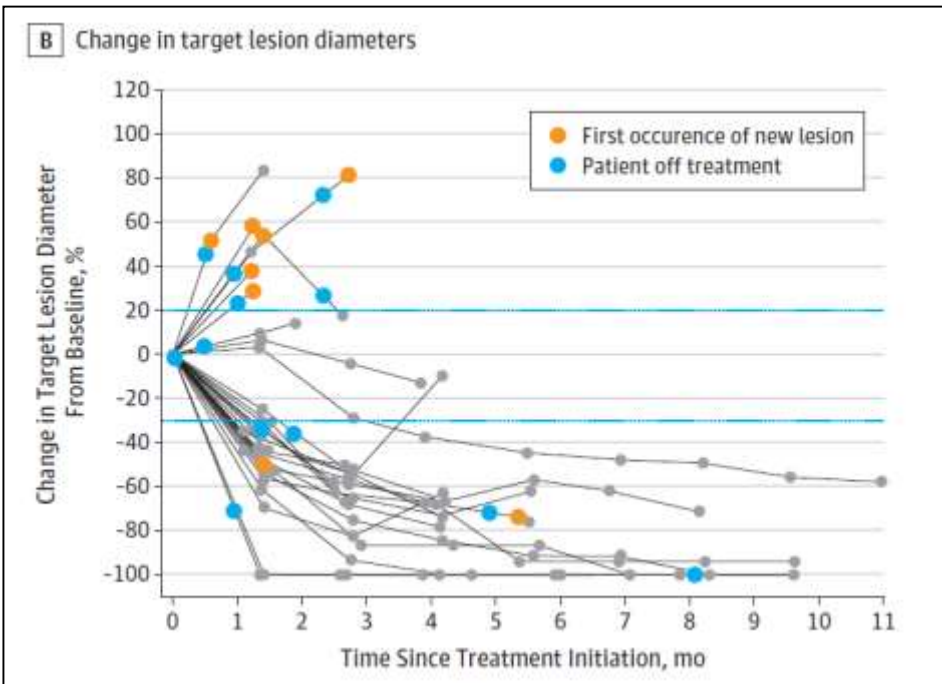
# Avelumab Bavencio<sup>®</sup> (anti PD-L1)

- Essai de phase II JAVELIN Merkel 200,
  - **Groupe A: 88 patients** avec Merkel avancé, précédemment traités
  - Avelumab 10mg/kg toutes les 2 semaines
  
  - **Taux de réponse objective confirmée: 33%**
  - **Et réponse durable+++ et médiane de survie globale: 12,9 mois**
- Approbation par la FDA en Mars 2017 et par la commission européenne en Septembre 2017.
- **« AVELUMAB est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure ».**



# Avelumab Bavencio®

- Essai de phase II JAVELIN Merkel 200,
- **Groupe B:** 39 patients avec Merkel avancé, en 1ere ligne
- **Analyse intermédiaire**
  
- **Taux de réponse objective confirmée: 62%**
- **Limites actuelles: analyse intermédiaire, suivi court (5 mois)**





PD-1 Blockade with Pembrolizumab  
in Advanced Merkel-Cell Carcinoma

Paul T. Nghiem, M.D., Ph.D., Shailender Bhatia, M.D., Evan J. Lipson, M.D.,

Durable Tumor Regression and Overall Survival in  
Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma  
Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy

Nghiem P. J Clin Oncol 2019

- Etude ouverte phase II
- 50 patients avec Merkel avancé, 1<sup>ère</sup> ligne
- **Pembrolizumab** 2mg/kg/3 semaines
- 56% de réponse objective
- Suivi médian 15 mois
- 28% d'AE grade  $\geq 3$
- Réponse durable
  - Taux de survie globale à 2 ans: 68%!



# Au total-Carcinome de Merkel

- Tumeur rare, de mauvais pronostic
- Traitement chirurgical initial
- Importantes avancées thérapeutiques au stade métastatique

