

Le carcinome de Merkel

P. Barile (1), C. Leroy (1), S. Bolle (2), J.E. Arrese (3), T. Hermanns-Le (3),
G.E. Piérard (3), B. Duchesne (1)

(1) Service d'Ophtalmologie,
(2) Service de Radiothérapie,
(3) Service de Dermatopathologie, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Correspondance : B. Duchesne, , à l'adresse ci-dessus.

Reçu le 16 septembre 2002. Accepté le 29 septembre 2003.

Merkel cell carcinoma

P. Barile, C. Leroy, S. Bolle, J.E. Arrese, T. Hermanns-Le, G.E. Piérard, B. Duchesne
J. Fr. Ophtalmol., 2004; 27, 4: 432-436

Merkel cell carcinoma is a neuroendocrine tumor of the skin, originating from neuroendocrine cells. A case report of Merkel cell carcinoma, discovered in a 77-year-old woman, was diagnosed and confirmed on a biopsy. Diagnostic and therapeutic orientations of this unusual but malignant tumor are described.

Key-words: Head and neck neoplasm, neuroendocrine tumor, Merkel cell carcinoma.

Le carcinome de Merkel

Le carcinome de Merkel est une tumeur cutanée d'origine neuroendocrine, dérivée des cellules neurotactiles. Nous rapportons un cas de carcinome de Merkel découvert chez une patiente âgée de 77 ans, chez qui le diagnostic a été posé sur base d'une biopsie. Nous profitons de la description de ce cas pour présenter une tumeur rare mais agressive, en insistant sur les méthodes diagnostiques et sur les différents types de traitements envisageables.

Mots-clés : Néoplasie du visage et de la nuque, tumeur neuroendocrine, carcinome de Merkel.

INTRODUCTION

Le carcinome de Merkel (CM) est une tumeur cutanée d'origine neuroendocrine, dérivée des cellules neurotactiles localisées à la jonction dermo-épidermique. C'est une tumeur rare, mais agressive ; seulement 1 100 cas ont été documentés dans la littérature depuis que le CM a été décrit pour la première fois par Toker en 1972.

Le diagnostic est rarement clinique, il est le plus souvent posé tardivement par une analyse anatomo-pathologique. La biopsie est réalisée en général sur une lésion d'évolution chronique, n'ayant pas régressé aux traitements appropriés des affections bénignes jusque-là suspectées.

OBSERVATION

Une femme âgée de 77 ans, consulte en ophtalmologie pour une lésion rouge, chaude, douloureuse, oedématueuse de la paupière supérieure gauche. Cette lésion a l'aspect d'un chalazion et la patiente reçoit un traitement par Maxidrol et compresses d'eau chaude.

Un mois après, la patiente revient en consultation, se plaignant toujours de la même lésion qui, entre-temps, a augmenté de volume et se présente comme une masse exophytique, recouvrant partiellement l'aire pupillaire (*fig. 1*). Le diagnostic de chalazion est mis en doute. Une

biopsie superficielle est réalisée et l'examen anatomo-pathologique suggère le diagnostic de lymphome à petites cellules, un carcinome d'origine neuroendocrine n'étant toutefois pas exclu. A ce moment, une anamnèse plus approfondie révèle des antécédents de masses suspectes au niveau du cuir chevelu, extraites chirurgicalement par un médecin précédemment consulté, sans qu'elles n'aient jamais fait l'objet d'une analyse histologique. La patiente est hospitalisée en hématologie et reçoit un traitement par Chlorambucil 1cp/j PO, qui se révèle inefficace.

Trois mois après, elle présente une augmentation du volume de la tumeur palpébrale et une exérèse chirurgicale large de la lésion est réalisée. À ce moment, la lésion se présente macroscopiquement comme une masse exophytique, ulcérée, mesurant 1,8 X 1,4 X 1,0 cm. L'examen microscopique montre une lésion néoplasique bien délimitée, située dans toute la hauteur dermique (fig. 2). Elle est formée de cellules d'aspect uniforme, à noyau chromatique et rond et à cytoplasme peu abondant. Ces cellules sont cohésives et montrent de nombreuses images de mitose. La tranche de section profonde est focalement envahie (fig. 3). L'immunohistochimie montre une positivité pour les cytokératines de 39-50 kDa et pour la NSE (Neuronal Specific Enolase) et une négativité pour les antigènes lymphocytaires CD45, CD45R, CD45RO et CD20 (fig. 4). La microscopie électronique montre en plus de nombreux ribosomes isolés ou groupés en rosette, de nombreuses mitochondries, des jonctions cellulaires rudimentaires et de rares granules neurosecrétaires (fig. 5). Le diagnostic final est celui de tumeur neuroendocrine de Merkel.

Trois mois plus tard, la patiente se représente en ophtalmologie avec une récidive de la lésion, qui cette fois-ci entreprend toute la surface palpébrale supérieure. Compte tenu de la tendance à l'envahissement métastatique, un

bilan d'extension est réalisé, dont les résultats sont : NSE à 8,9 ng/dl (normale : 0-10 ng/dl) ; scanner thoracique montrant des épaissements des septa interlobulaires au niveau du lobe supérieur droit du poumon, ne pouvant pas exclure une lymphangite carcinomatuse ; scanner abdominal et scintigraphie corps entier négatifs ; scanner de la face et d'orbite montrant un épaissement épicanthal interne, l'absence d'extension intra-oculaire et une intégrité des structures graisseuses, musculaires et osseuses adjacentes. Le choix se porte sur un traitement radiothérapeutique de bas voltage, local, de 48 Gy par fraction de 4 Gy, en 12 séances, selon un mode hypofractionné, équivalent à une irradiation de 60 Gy. La patiente n'a pas eu d'irradiation des aires ganglionnaires de drainage. Ce traitement a conduit à une bonne réponse immédiate et à aucun effet secondaire aigu, si ce n'est une récidive du zona.

DISCUSSION

Le carcinome de Merkel (CM) est une tumeur cutanée d'origine neuroendocrine, dérivée des cellules de Merkel [1] ; ces cellules, localisées à la jonction dermo-épidermique, sont des cellules neurotactiles d'origine épidermique avec des caractéristiques neuroendocrines [2]. L'étiologie du CM reste inconnue, mais un rôle certain est joué par les UV-B, le CM étant plus fréquent dans les zones exposées au soleil [2][3]. Il est localisé dans la moitié des cas au niveau de la tête et de la nuque et environ 1/5 de ceux-ci siègent au niveau des paupières [4]. Selon la plupart des études, il n'y a aucun rapport avec le sexe, et l'âge se distribue entre 15 et 97 ans avec un âge moyen, lors du diagnostic, situé aux alentours de 65 ans [5]. Le CM semble aussi plus fréquent chez les immunodéprimés, comme au cours des pathologies malignes des cellules B

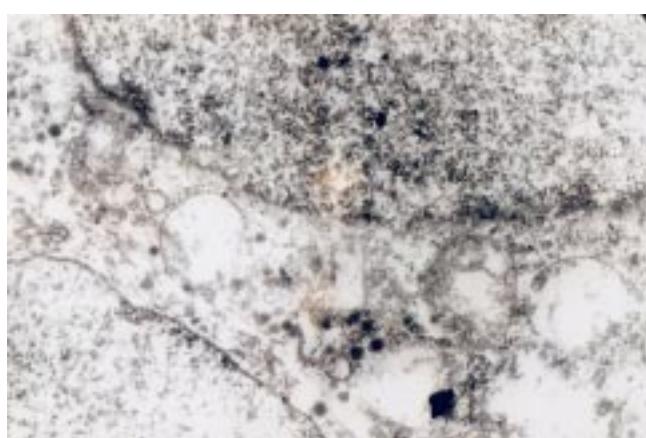
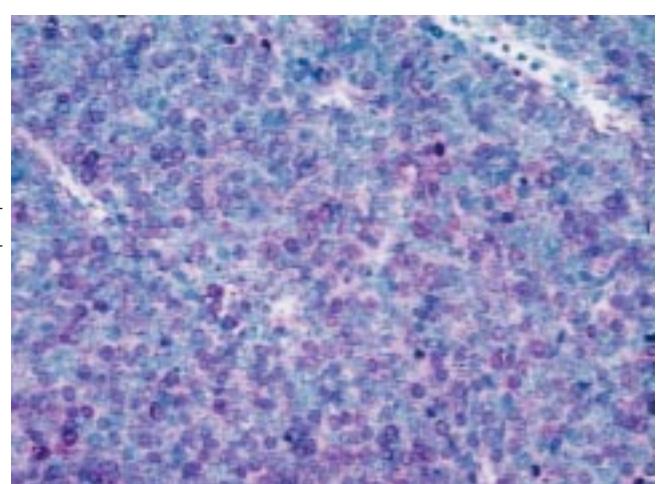
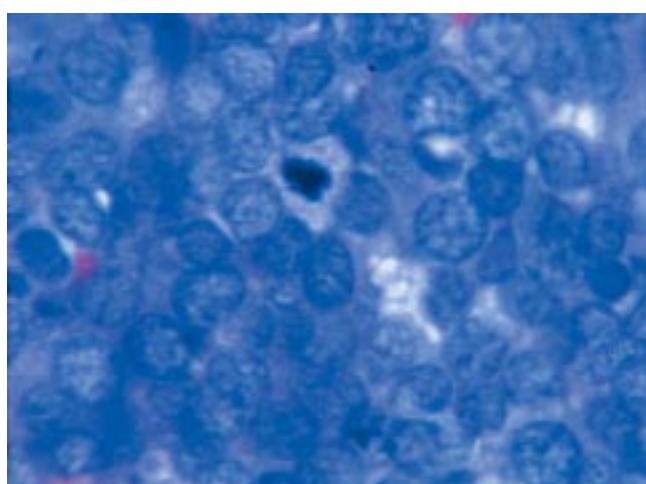
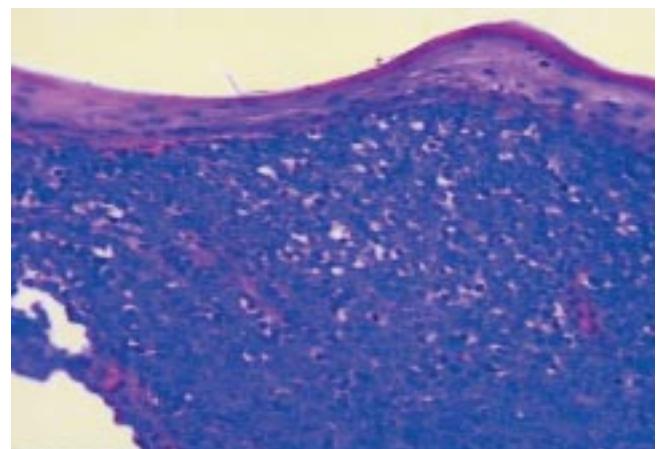
ou d'une thérapie immunosuppressive post-transplantation [3]. Le CM est une tumeur agressive, ayant une tendance à la récurrence locale et à la dissémination métastatique. Environ 1/4 des tumeurs de la paupière présentent une récurrence locale et 1/3 développent des métastases au niveau des ganglions lymphatiques régionaux. Au niveau de la peau, les métastases régionales ou systémiques sont présentes dans 75 % des cas [1].

Macroscopiquement, le CM se présente sous forme d'un nodule solitaire, non douloureux, d'une taille comprise entre 0,5 et 5 cm et de couleur rose, rouge-brun ou rouge-bleu. La surface est généralement intacte et recouverte de télangiectasies [1-5].

Selon la littérature, le délai moyen du diagnostic au niveau palpébral est d'environ 6 mois, la croissance étant très importante pendant la première année ; dans sa localisation au niveau de la paupière, l'aspect conduit fréquemment au diagnostic erroné de chalazion [1-5].

Du point de vue histopathologique, le diagnostic différentiel de cette néoplasie à cellules arrondies et indifférenciées doit être fait avec les métastases d'un carcinome à petites cellules du poumon, les lymphomes et les mélanomes malins amélanotiques [4].

Trois types d'architecture peuvent être trouvés : 1) nodulaire et/ou diffuse, qui mime un lymphome ; 2) ensemble de cellules formant des nids, des cordes ou des trabécules ; 3) forme mixte. La tumeur envahit le derme et s'étend dans la graisse sous-cutanée [5]. Les cellules sont de taille uniforme avec un diamètre de 15 à 20 µm [1] ; le noyau, rond ou ovale, présente une chromatine dispersée et des petits nucléoles et il est entouré par un fin anneau de cytoplasme amphophile. Des aires nécrotiques avec noyaux pycnotiques et de nombreuses mitoses sont fréquemment retrouvées [5]. Une invasion vasculaire et lymphatique est vue dans plus de la moitié des



cas, ce qui reflète la tendance à l'atteinte ganglionnaire locale et aux métastases à distance. Au niveau périphérique, la tumeur est infiltrée par des cellules plasmatisques et des lymphocytes [1].

Dans la plupart des cas, une étude au microscope électronique

et immunohistochimique est nécessaire pour le diagnostic définitif.

Du point de vue immunohistochimique, le marqueur le plus important est représenté par les NSE pour lesquelles le CM présente une positivité diffuse. Deuxièmement,

les cellules tumorales possèdent des propriétés à la fois épithéliales et neuronales, ce qui est vérifié par la co-expression d'une part de filaments de cytokératine (cytokératine épithéliale simple 8, 18, 20) et d'autre part de neurofilaments (neurofilaments L- et M-polypepti-

Figure 1 : Aspect clinique : la tumeur se présente comme une masse palpébrale supérieure exophytique et elle recouvre partiellement l'aire pupillaire.

Figure 2 : Le carcinome de Merkel, tumeur bien délimitée, localisée dans le derme superficiel et profond, sans infiltrer l'épiderme (H&E, X20).

Figure 3 : Détails cytomorphologiques. Cellules monomorphes avec un noyau arrondi et un fin halo cytoplasmique. A noter les noyaux picnotiques et les nombreuses images de mitoses (X 100).

Figure 4 : Immunohistochimie. Marquage positif avec l'anticorps anti-NSE (X20).

Figure 5 : Microscopie électronique. Le cytoplasme cellulaire contient un nombre abondant d'organites et de nombreux granules neurosécrétaires (X15 000).

diques) [5]. La positivité pour les chromogranines A/B et les synaptophysines est aussi importante pour le diagnostic de tumeur neuroendocrine. Enfin, des formations paranucléaires en forme d'anneaux, plaques ou disques sont bien corrélées aux accumulations de filaments intermédiaires retrouvés en microscopie électronique et la positivité des réactions pour les antigènes membranaires épithéliales et la desmoplakine suggère le phénomène de différenciation épithéliale des carcinomes neuroendocrines cutanés [5].

Au microscope électronique, les cellules présentent un nombre variable de granules neurosecrétoires périphériques de 80 à 150 nm de diamètre, appelées « chromogranines », souvent concentrées en amas cytoplasmiques et typiques des cellules neuroendocrines. Des structures filamenteuses intermédiaires (10 nm de diamètre) sont disposées en juxtanucléaire : ce sont les corps fibreux. Enfin, des jonctions intercellulaires ressemblant aux desmosomes et aux jonctions de type adhérents sont occasionnellement présentes [5].

Du point de vue génétique, le gène *bcl-2* est exprimé dans ces tumeurs neuroendocrines cutanées ; il a des fonctions oncogéniques par blocage de l'apoptose. La protéine p53 et la protéine d'adhésion cellulaire CD44 ne sont retrouvées que dans quelque cas.

L'analyse cytogénétique montre des altérations du chromosome 1 très fréquentes et on pense également que certains gènes localisés sur les chromosomes 3, 8, 18, 20 pourraient jouer un rôle important dans le développement de ces tumeurs [5].

Le diagnostic différentiel du CM peut donc être fait sur la base de ces résultats. Une autre donnée importante est la négativité des réactions pour l'Antigène Leucocytaire Commun (LCA), qui permet d'exclure les lymphomes [1].

Le traitement idéal du CM est encore discuté ; la place principale est attribuée à la chirurgie et à la

radiothérapie, la chimiothérapie étant utilisée uniquement, pour le moment, dans les cas très évolués. Plusieurs études ont été faites dans le but de comparer les résultats obtenus par la chirurgie seule, la radiothérapie seule et la conjugaison des deux, mais le nombre très limité de patients rend les résultats de ces études relatifs.

Au niveau cutané, une excision chirurgicale large de la lésion primaire avec des marges de 2,0-3,0 cm semble diminuer la récurrence et augmenter le taux de survie. Au niveau du visage et en particulier des paupières, cela n'est pas possible sans produire des défauts esthétiques significatifs. Dans ces cas, une excision simple, plus une radiothérapie post-opératoire assurent un contrôle local optimal [6].

Du point de vue chirurgical, l'excision large a aussi été comparée à la chirurgie micrographique de Mohs. Cette dernière consiste en l'excision de la masse et la réalisation de coupes minces, séries, de tout le bord et de la base de la plaie. Elle nécessite plus de temps ainsi que des techniques de coloration spécifiques et permet la localisation des zones d'extension même les plus profondes, qui peuvent ainsi être éradiquées [7]. Selon la littérature, ceci permet un meilleur contrôle local par rapport à l'excision large simple, car le CM présente souvent une croissance extensive verticale qui entreprend parfois même les muscles, et la non-inspection de ces zones est souvent une cause de faillite de la chirurgie. En ce qui concerne les résultats, différentes séries montrent une absence de récurrence locale évidente après 36-37 mois dans 92 % des cas, comparée aux 31,7 % de l'excision large [6-8].

L'évolution habituelle du CM est celle d'une tumeur à malignité atténuée « low grade ». La chirurgie occupe une place primordiale : c'est au prix de l'exérèse totale que l'on observe des guérisons ; les récidives locales (30 à 35 % des cas)

étant dues à un diagnostic hésitant ou à une exérèse incomplète [9].

L'addition de la radiothérapie à la technique de Mohs réduit en plus le pourcentage de métastases régionales à 0 % contre 50 % en l'absence de radiothérapie [6-8].

La radiothérapie joue un rôle très important en ce qui concerne les programmes curatifs et palliatifs. Les patients reçoivent entre 45 et 55 Gy en 25-30 séances, après une résection totale de la masse ou après une réponse complète à la chimiothérapie. La persistance de la lésion après le traitement chirurgical ou chimiothérapeutique initial oblige l'administration de doses plus importantes en vue d'obtenir un contrôle local et une guérison possible [8]. L'enveloppe ganglionnaire est présent, selon certains auteurs, dans 30 % des cas. Le concept de ganglion sentinelle semble aussi pouvoir être appliqué dans le cas du CM [3] ; la biopsie est donc proposée et un résultat positif implique la dissection de la chaîne ganglionnaire régionale ou un traitement radiothérapeutique. Quelques auteurs suggèrent dans tous les cas une irradiation prophylactique de la chaîne ganglionnaire régionale ipsilatérale lors de l'irradiation de la lésion primaire [6-9].

La chimiothérapie est utilisée dans les cas de tumeur extensive et localement inopérable, en cas de tumeur récurrente et pour le traitement des métastases à distance. Elles représentent 20 % des cas ; il s'agit de métastases hépatiques, pulmonaires, osseuses, cérébrales ou lymphatiques. Le type de chimiothérapie conseillée est le même que celui utilisé pour le carcinome à petites cellules du poumon [2-6]. La cyclophosphamide et la doxorubicine sont les agents les plus actifs ; d'autres protocoles introduisent la vincristine, la cisplatine, l'étoposide et la prednisone [6-9]. Les deux premiers agents induisent une réponse complète dans 38 % des cas et partielle dans 30 % des cas. L'addition de la cisplatine et de l'étoposide est indiquée en vue

de la synergie entre ces deux drogues [8].

La survie médiane après le début d'une chimiothérapie est, selon l'étude faite sur 66 patients par le *M. D. Cancer Center, Houston, Tex*, d'environ 9 mois chez les patients présentant des métastases à distance et d'environ 24 mois chez les patients avec une atteinte loco-régionale. La conclusion de cette étude a donc été que le CM récurrent ou métastatique est chimiosensible, mais pas chimiocurable.

En ce qui concerne les autres cas, la même étude rapporte la supériorité de la conjugaison chirurgie-radiothérapie par rapport à la chirurgie seule, avec un contrôle de la lésion de 50 % versus 3 %, des récurrences locales de 12 % versus 44 % et des récurrences régionales de 27 % versus 85 %. Aucune différence significative n'a été rapportée entre les deux groupes en ce qui concerne les métastases à distance et la survie [3].

Une autre étude, faite sur 22 patients des *Scripps Health Hospitals*, rapporte une récurrence de 100 % avec chirurgie seule et de 30 % si elle est suivie par radiothérapie ainsi qu'un temps de latence de

5,5 mois dans le premier cas et de 16,5 mois dans le deuxième [8].

CONCLUSION

Le carcinome de Merkel est une tumeur rare, mais dont le diagnostic doit toujours être envisagé du point de vue clinique face à une lésion ressemblant à un chalazion ne guérissant pas avec la thérapie conventionnelle, et du point de vue anatomopathologique, car l'aspect évocateur d'un lymphome conduit fréquemment à un diagnostic erroné.

Une fois le diagnostic objectivé par la biopsie, le traitement doit être le plus précoce possible. Les différentes études montrent un taux de succès plus élevé lorsque la chirurgie d'exérèse est combinée à une radiothérapie post-opératoire.

RÉFÉRENCES

1. Singh AD, Eagle RC, Shields CL, Shields JA. Merkel Cell Carcinoma of the Eyelids. *Int Ophthalmol Clin*, 1993;33:11-7.
2. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2000;43:755-67.
3. Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, Burgess MA, Silva EG, Roberts D et al. Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001;127:149-54.
4. Metz KA, Jacob M, Schmidt U, Steuhl KP, Leder LD. Merkel cell carcinoma of the eyelid: histological and immunohistochemical features with special respect to differential diagnosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1998;236:561-6.
5. Kerl H, Hofmann-Wellenhof R. Cutaneous Neuroendocrine Carcinoma: Merkel Cell Carcinoma. In Freedberg, Eisen, Wolff, Austen, Goldsmith, Katz, Fitzpatrick editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York, Mc Graw Hill Publ, 1999: pp. 914-8.
6. Lawenda BD, Thiringer JK, Foss RD, Johnstone PAS. Merkel Cell Carcinoma Arising in the Head and Neck. *Am J Clin Oncol*, 2001;24:35-42.
7. Collins JRO. *Eyelid Reconstruction and tumour management. Manual of systematic eyelid surgery*, 2nd ed. New York, Butterworth Heinemann, 1989: pp. 95-6.
8. Gollard R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Massullo V, Humberson C. *Merkel Cell Carcinoma*. American Cancer Society, 2000;88:1842-51.
9. Offret H, Badarani N, Quillard J, Bloch-Michel E. Envahissement orbitaire d'une tumeur à cellules de Merkel palpébrale. *J Fr Ophtalmol*, 1992;15:605-9.