



Faculté de médecine

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Cassandra POTTIER

Née le 15/10/1994 à BEAUVAIS (60)

Impact pronostique de la radiothérapie adjuvante dans le carcinome de Merkel : étude rétrospective multicentrique

Présentée et soutenue publiquement le **15 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Laurent MACHET, Dermatologie-Vénérologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Emmanuelle LE BIDRE, Dermatologie-Vénérologie, PH, CHU – Tours

Docteur Sophie CHAPET, Oncologie et Radiothérapie, PH, CHU - Tours

Docteur Juliette ROBERT, Dermatologie-Vénérologie, AH, CHU - Tours

Directeur de thèse : Professeur Mahtab SAMIMI, Dermatologie-Vénérologie, Faculté de Médecine - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie Immunologie

GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Laurent Machet,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury, veuillez croire en l'expression de ma gratitude et de mon profond respect. Merci pour vos enseignements et votre encadrement bienveillant en tant que chef de service au cours de mes stages dans votre service.

A Madame le Professeur Mahtab Samimi,

Merci sincèrement de m'avoir proposé ce sujet de thèse. Je n'aurais pu imaginer meilleur encadrement pour mener à bien ce travail. Merci pour ton efficacité et ta disponibilité dans le processus de rédaction de cette thèse, ainsi que ton investissement constant dans la formation des internes.

Au Docteur Emmanuelle Le Bidre,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour ta disponibilité, ta patience et ton aide au cours de mes stages dans le service de dermatologie. Tu es pour moi un véritable modèle d'altruisme et travailler à tes côtés est toujours un plaisir.

Au Docteur Sophie Chapet,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à ce jury et de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Au Docteur Juliette Robert,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Tu m'as accompagnée tout au long de mon internat, d'abord comme interne référente puis comme médecin sénior, toujours dans la confraternité et la bienveillance. Merci pour le temps que tu consacres à la supervision des internes et ta gentillesse au quotidien.

RESUME

Introduction. Le traitement des carcinomes de Merkel stades I-III repose sur l'exérèse de la tumeur primitive et d'éventuelles métastases ganglionnaires. La radiothérapie adjuvante est recommandée en cas de facteurs de risque de récurrence, mais son impact sur le pronostic est controversé. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'impact de la RTa sur la survie, la fréquence et le type de récurrences.

Méthodes. Les patients issus d'une cohorte française multicentrique historico-prospective (1998-2021) étaient inclus s'ils avaient eu un carcinome de Merkel stades I à III traité par chirurgie seule (groupe « chirurgie ») ou associée à une RTa (groupe « chirurgie et RTa »). Les survies globale, spécifique et sans récurrence (toutes récurrences / locales / en transit / régionale / à distance) étaient comparées par analyse uni et multivariée entre les groupes. Les analyses de survie étaient réalisées également selon le site de RTa (lit tumoral/aire ganglionnaire) et le statut ganglionnaire (micro/macrométastatique, ganglion sentinelle négatif, ganglion sentinelle non réalisé)

Résultats. Les patients du groupe « chirurgie et RTa » (n=226, 72,4%) étaient plus jeunes (p=0,0001) et avaient plus fréquemment eu une analyse de ganglion sentinelle (p=0,0002), que ceux du groupe « chirurgie » (n=86, 27,6%) tandis que l'indice de performance de l'OMS ne différait pas entre les groupes. En analyse uni et multivariée, la RTa était associée à une augmentation des survies spécifique, globale et sans récurrence, y compris locale et régionale, sans impact sur la récurrence à distance. En analyse uni et multivariée, la RTa du lit tumoral était associée à une augmentation des survies spécifique, globale et sans récurrence, y compris locale et régionale, sans impact sur la récurrence à distance. Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de la RTa ganglionnaire, y compris pour les patients stades III. En analyse multivariée, seules les marges histologiques négatives (R0) étaient associées à une amélioration de tous les critères de jugement (survie globale, spécifique et tout type de récurrences, y compris à distance).

Discussion. L'ajustement pour les facteurs confondants permet de conforter l'impact de la RTa du lit tumoral sur le contrôle locorégional de la maladie et sur la survie. L'effet sur la survie spécifique, sans effet sur les métastases à distance, pourrait s'expliquer par le caractère létal des formes locorégionales avancées.

Conclusion. La RTa est associée à une amélioration de la survie et une diminution des récurrences locales et régionales dans cette cohorte rétrospective de carcinomes de Merkel.

Mots clés : carcinome de Merkel, radiothérapie adjuvante, tumeur cutanée, thérapeutique, pronostic

ABSTRACT

Background. The standard of care for local-regional Merkel cell carcinoma (MCC) is wide large excision associated with adjuvant radiation therapy (aRT) of tumoral bed, which may be associated with aRT of lymph node area. However, impact of irradiation on outcome is controversial.

Objective. To assess whether aRT was associated with survival and recurrence in a retrospective cohort of MCC patients.

Methods. We retrieved baseline characteristics and treatment (surgery, aRT of tumoral bed and/or lymph node area) and outcome (pattern of recurrence, death) of 312 AJCC stage I-III MCC patients from a retrospective multicentric French cohort (1998-2021). Factors associated with mortality and recurrence were assessed by multivariate regression analysis.

Results. Patients who had received aRT (n=226) had significantly longer disease-specific survival (p=0.01), overall survival (p<0.001), recurrence-free survival (RFS) (p<0.0001), local RFS (p<0.0001) and regional RFS (p<0.0001) than those who had received surgery only (n=86). On multivariate analysis, aRT was associated with reduced risk of death from MCC (HR 0.53, 95%CI 0.00-0.91), death of any cause (aHR 0.43, 95% CI 0.00-0.64), any recurrence (HR 0.43, 95%CI 0.00-0.64), local recurrence (HR 0.07, 95% CI 0.00-0.26) and regional recurrence (HR 0.41, 95%CI 0.00-0.68). Patients who had received aRT on tumoral bed had fewer recurrences on any site (34.3% vs 49.1%, p=0.014) including local (2.0 vs 13.0%, p=0.0001) and regional recurrences (17.7% vs 33.3%, p=0.002) and had less frequently died of MCC (18.2% vs 28.7%, p=0.036). Patients who had received aRT on lymph node area had less frequently regional recurrences (17.0% vs 26.2%) although this was not significant (p=0.078) with no further evidence of overall benefit.

Limitations. Retrospective design, heterogenous baseline characteristics between groups, low rates of sentinel biopsy procedure.

Conclusion. aRT of tumoral bed in MCC is associated with improved outcome in terms of survival and locoregional recurrence. Although LN aRT might increase the rate of regional control especially in node-positive patients, we did not evidence further translation in terms of metastases or death in these high-risk patients.

Keywords : Merkel cell carcinoma, adjuvant radiation therapy, skin cancer, therapeutic, prognosis

LISTE DES ABBREVIATIONS

aHR : adjusted hazard ratio

AJCC : American Joint Committed on Cancer

aRT = RTa : adjuvant radiation therapy = radiothérapie adjuvante

CI : confidence intervals

CLND : complete lymph node dissection

DMFS : distant metastasis-free survival

DSS : disease specific survival

Gys : Grays

IT-RFS : in transit recurrence-free survival

HIV : human immunodeficiency virus

HR : hazard ratios

LN : lymph node

LNM : lymph node macrometastases

L-RFS : local recurrence-free survival

MCC = CCM : Merkel cell carcinoma = carcinome de Merkel

MCPyV : polyomavirus de Merkel

OS : overall survival

PS : performance status

RFS : recurrence-free survival

R-RFS : regional recurrence-free survival

SLNB : sentinel lymph node biopsy

WHO : world health organization

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE ET CONTEXTE DE L'ETUDE	13
I- Le carcinome à cellules de Merkel, généralités	13
A- Epidémiologie.....	13
B- Diagnostic clinique et histologique	13
C- Rôle du polyomavirus de Merkel (MCPyV)	14
D- Bilan d'extension et stade tumoral AJCC 2017.....	14
II- Prise en charge et surveillance des stades locaux et locorégionaux (stades I-III) .	14
A- Prise en charge thérapeutique	14
B- Surveillance	15
C- Facteurs pronostiques	15
III- La radiothérapie adjuvante dans le traitement initial du CCM a-t-elle un intérêt dans la prévention des récides et la diminution de la mortalité aux stades précoces locaux et locorégionaux ?	16
A- Synthèse des études sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans la mortalité aux stades précoces	16
B- Synthèse des études sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans la récidence locale et locorégionale aux stades précoces	17
IV- Contexte et objectifs de l'étude	19
Références.....	24
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	29
Capsule summary	31
Introduction	32
Patients and methods.....	33
Study design, participants and settings	33
Inclusion and exclusion criteria	33
Clinical data	34
Outcomes	34
Statistics	35
Results.....	35
Patients' baseline characteristics.....	35
DSS and OS according to aRT, any site	36
Pattern of recurrences according to aRT, any site	37
Pattern of recurrence and death from disease, according to site of aRT.....	38

Recurrence and death from disease, according to site of aRT and nodal status at baseline	38
Discussion	39
Conclusion	41
References.....	43
Annexes.....	57
Supplemental Table I. Baseline treatment and pattern of recurrence, according to nodal status at baseline.....	57
Supplemental Table II. Survival estimates at 1, 3 and 5 years, according to primary treatment (surgery vs surgery and aRT).	58
Supplemental Table III. Clinical characteristics at baseline, according to tumoral bed and lymph node adjuvant radiation therapy	59
Supplemental Table IV. Recurrence patterns in 153 patients without sentinel lymph node biopsy procedure, according to site of aRT	60
Supplemental Table V. Recurrence pattern in 82 patients with positive sentinel lymph node biopsy or macroscopic lymph node metastasis, according to site of adjuvant radiation therapy.....	61
Supplemental Table VI. Recurrence pattern in 70 patients with negative sentinel lymph node biopsy, according to site of adjuvant radiation therapy.....	62

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1. Synthèse des études sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans le carcinome de Merkel	20
Table I. Baseline characteristics of the 312 patients included, according to primary treatment	48
Table II. Univariate and multivariate Cox proportional hazard analysis for MCC related death, death from any cause et MCC recurrence (any site)	49
Table III. Multivariate Cox proportional hazard analysis for local, in transit, regional recurrence and distant metastasis free survival	50
Table IV. Pattern of recurrence and mortality rates, according to site of adjuvant radiation therapy.....	51
Figure 1. Flow chart diagram.	52
Figure 2. A, MCC-specific survival according to treatment. B, Overall survival according to treatment. C, Recurrence-free survival according to treatment.....	53
Figure 3. A, L-RFS according to treatment. B, IT-RFS according to treatment. C, R-RFS according to treatment. D, DMFS according to treatment.	54
Figure 4. Pattern of recurrence according to RT on tumor bed, by nodal status.....	55
Figure 5. Pattern of recurrence according to regional RT, by nodal status.	56

INTRODUCTION GENERALE ET CONTEXTE DE L'ETUDE

I- Le carcinome à cellules de Merkel, généralités

A- Epidémiologie

Le carcinome de Merkel (CCM) est une tumeur cutanée neuroendocrine rare, représentant moins d'1% des cancers cutanés non mélanocytaires avec une incidence annuelle en France estimée à environ 300 cas par an (1). Les principaux facteurs de risque sont l'âge élevé, le phototype clair, l'exposition aux rayonnements ultra-violets et l'immunodépression (infection par le VIH, transplantés d'organe, pathologies hématologiques chroniques et plus particulièrement leucémie lymphoïde chronique) (2). Le CCM est un cancer agressif avec un fort potentiel métastatique (3). Les taux de survie à 5 ans sont estimés à 51% en cas de maladie locale (stades I et II de la 8^{ème} classification de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]) et à 35% et 14% respectivement en cas de maladie régionale (stade III AJCC) et métastatique (stade IV AJCC) (4).

B- Diagnostic clinique et histologique

Le CCM se présente cliniquement sous la forme d'une papule ou d'un nodule cutané violacé, d'extension rapidement croissante, en zone photo-exposée (prédominance de la région cervico-céphalique dans plus de 50% des cas, puis les membres et le tronc). Le primitif peut être occulte, c'est-à-dire indéterminé, et le CCM révélé par des métastases ganglionnaires. L'analyse histologique permet d'affirmer le diagnostic avec, en microscopie optique, une prolifération de petites cellules rondes hyperbasophiles avec un noyau dense lobulé et un cytoplasme peu abondant, infiltrant le derme ou l'hypoderme, voire l'aponévrose et les fascias. En immunohistochimie, ces cellules présentent un classique marquage par la cytokératine 20 en dots périnucléaires dans 90% des cas et expriment les marqueurs classiques neuroendocrines (NSE, chromogranine A, synaptophysine) (5).

C- Rôle du polyomavirus de Merkel (MCPyV)

En 2008, la séquence d'un polyomavirus, appelé polyomavirus de Merkel (MCPyV), a été mise en évidence dans le génome des cellules tumorales (6). Ce polyomavirus est considéré comme l'agent causal de 80% des carcinomes de Merkel avec intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte avec surexpression des oncoprotéines virales (les antigènes T) qui dérèglent la prolifération des cellules, l'apoptose... Le MCPyV est le premier polyomavirus dont l'association à un cancer ait été démontrée chez l'homme. Par ailleurs, 20% des CCM sont vironégatifs et sont associés à des mutations oncogènes induits par les rayonnements UV.

D- Bilan d'extension et stade tumoral AJCC 2017

Le bilan d'extension du CCM repose sur la réalisation d'un examen clinique complet, d'une échographie ganglionnaire de drainage et d'un examen d'imagerie corps entier, de préférence le 18-FDG-TEP. L'analyse du ganglion sentinelle est préconisée en l'absence de macrométastase ganglionnaire clinique, échographique ou scannographique. Dans l'ensemble des séries, l'analyse du ganglion sentinelle chez ces patients met en évidence une ou plusieurs micrométastases dans environ 30% des cas (stade IIIA). Le stade tumoral est ensuite défini avec les résultats du bilan selon la classification AJCC de 2017 en 4 stades, basées sur les données des 9387 patients du registre national américain du cancer (US National Cancer DataBase) (4).

II- Prise en charge et surveillance des stades locaux et locorégionaux (stades I-III)

A- Prise en charge thérapeutique

La prise en charge actuelle du CCM repose sur les dernières recommandations européennes de l'European Dermatology Forum publiées en 2015 ainsi que les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network et allemandes de la Deutsche Dermatologische Gesellschaft publiées en 2019, basées essentiellement sur des études rétrospectives et des avis d'experts (7–9).

Aux stades localisés (stades AJCC I et II), la prise en charge est chirurgicale avec des marges élargies (1 à 2cm) emportant le plan anatomique profond, associée à une radiothérapie adjuvante du lit tumoral hormis pour les tumeurs de petite taille sans facteur de mauvais pronostic (diamètre tumoral inférieur à 1 cm, résection en marges saines histologiques, absence d'embolie lymphatique, absence d'immunodépression, procédure du ganglion sentinelle négative et localisation sur une autre topographie que la tête et le cou) (10).

Aux stades d'atteinte ganglionnaire micro ou macrométastatique (stade III AJCC), l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive est associée à un curage ganglionnaire ; une radiothérapie de l'aire ganglionnaire de drainage est discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de Cancérologie si 2 ganglions ou plus sont métastatiques ou en cas d'envahissement capsulaire (7–9).

B- Surveillance

Après la prise en charge thérapeutique initiale, la surveillance des patients atteints de CCM est mal codifiée et hétérogène selon les pays. Un examen clinique et une échographie ganglionnaire tous les 3 à 6 mois pendant les 2 à 3 premières années, associés à une imagerie corps entier en cas de stade avancé (stade III) tous les 6 à 12 mois, sont habituellement préconisés (2,11). La surveillance sérologique des titres d'anticorps anti-antigènes T, si présents au moment du diagnostic initial, est un outil complémentaire recommandé depuis 2018 aux USA (12,13).

C- Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques rapportés sont le stade AJCC (4), les critères histopronostiques (épaisseur tumorale, embolie et envahissement vasculaire ou lymphatique) (14,15), l'immunodépression à type de défaut d'immunité cellulaire T (16). Dans plusieurs séries, les CCM viropositifs ont également un meilleur pronostic que les CCM vironégatifs (17,18).

III- La radiothérapie adjuvante dans le traitement initial du CCM a-t-elle un intérêt dans la prévention des récurrences et la diminution de la mortalité aux stades précoces locaux et locorégionaux ?

A- Synthèse des études sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans la mortalité aux stades précoces

Les études sont synthétisées dans le **Tableau 1**. La plupart des études montrant un bénéfice de la radiothérapie adjuvante sur la survie dans le CCM sont basées sur deux larges cohortes américaines de plusieurs milliers de patients (SEER, NCDB) où le site irradié (lit tumoral, premier relai ganglionnaire) n'est pas précisé, avec diverses données manquantes en fonction des registres (résection en marges saines ou non, recherche de ganglion sentinelle, administration concomitante d'un traitement systémique, immunodépression, temporalité de la radiothérapie : après exérèse d'une tumeur primitive ou après une récurrence) pouvant constituer des facteurs confondants (19–21). Dans une étude australienne, Jabbour et al. mettent en évidence un effet positif de la radiothérapie adjuvante sur la survie globale dans la population globale de l'étude (n=82), mais lors de l'analyse en sous-groupe par site de radiothérapie (lit tumoral et site ganglionnaire respectivement), l'effet sur la survie n'est pas retrouvé (22).

Par ailleurs, la grande majorité des études montrant un bénéfice sur la survie ont pour critère de jugement la survie globale, fortement influencée par l'état général et les comorbidités dans cette population âgée, et non la survie spécifique lié au cancer (19–27). Certaines études ont toutefois mis en évidence un bénéfice sur la survie spécifique, parmi les patients ayant un CCM locorégional avancé (stade III) traités respectivement par radiothérapie adjuvante de l'aire ganglionnaire (28) et radiothérapie adjuvante tout site (29).

Paradoxalement, parmi les études ayant montré une corrélation positive entre la radiothérapie adjuvante et la survie globale, une seule a montré un impact de la radiothérapie sur la prévention des métastases à distance (26), qui conditionnent pourtant majoritairement le pronostic et la

survie. Certaines études suggèrent un bénéfice de la radiothérapie adjuvante sur la mortalité uniquement aux stades localisés (AJCC I-II) et non aux stades ganglionnaires, comme une large étude américaine rétrospective portant sur 6908 patients, avec comme principales limites l'absence d'information sur la zone irradiée (lit tumoral, site ganglionnaire ou les deux) et l'hétérogénéité des prises en charges chirurgicales (19,25).

La seule étude randomisée prospective, menée en France par le Groupe de Cancérologie Cutanée a comparé la chirurgie de la tumeur associée à une radiothérapie adjuvante du lit tumoral et de l'aire ganglionnaire versus la chirurgie de la tumeur avec irradiation du lit tumoral seule dans le CCM localisé. Cette étude a inclus 83 patients avant d'être arrêtée prématurément en raison de la généralisation de la technique du ganglion sentinelle dans le CCM, procédure qui n'était pas requise au moment de la mise en place de l'étude. Sous réserve de cet arrêt précoce, l'essai n'a pas montré de supériorité de la radiothérapie adjuvante ganglionnaire dans la prolongation de la survie (30).

Cette incertitude dans le lien entre radiothérapie adjuvante et prolongation de la survie est également observée dans les méta-analyses, avec certaines ayant montré une association positive (23,27) et d'autres non (31,32).

B- Synthèse des études sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans la récurrence locale et locorégionale aux stades précoces

Les études ayant évalué l'impact de la radiothérapie adjuvante sur les récurrences locales, locorégionales et la survie sans progression aux stades précoces dans le CCM (synthétisées dans **le Tableau 1**) sont très hétérogènes sur les modalités de prise en charge (modalités de prise en charge chirurgicales et de radiothérapie adjuvante tumorale / ganglionnaire) ainsi que les résultats obtenus. Une étude australienne publiée en 2010 (n=60 patients) a montré un effet de la radiothérapie adjuvante (tout site) dans la survie sans progression pour les stades I et II (33),

tandis qu'une étude américaine (n=171 patients) suggère un intérêt de la radiothérapie adjuvante uniquement en cas d'atteinte ganglionnaire (stade III) (29).

De même, l'intérêt prophylactique de la radiothérapie ganglionnaire dans les CCM aux stades localisés sans atteinte ganglionnaire est controversé. L'essai prospectif français a montré que la radiothérapie prophylactique permettait une diminution des récurrences régionales en comparaison à la surveillance seule, mais était limitée par l'absence de stadification précise initiale (absence d'analyse du ganglion sentinelle) (30). A contrario, une autre étude (n=111 patients) ne retrouvait pas d'effet de la radiothérapie ganglionnaire sur la diminution des récurrences régionales ganglionnaires dans les CCM stades I et II (ganglion sentinelle négatif) (34).

Certaines études ont évalué différentes caractéristiques des patients CCM pouvant impacter l'efficacité de la radiothérapie adjuvante, comme la taille tumorale (21,23), les marges chirurgicales (35,36), la présence de marges histologiques positives (37), les résultats de la procédure du ganglion sentinelle (24) ou d'autres facteurs pronostiques (10,27), avec des résultats et des recommandations hétérogènes. Enfin, d'autres études s'accordent avec les recommandations actuelles et suggèrent l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans les récurrences locales, locorégionales ou dans la survie sans récurrence, sans pour autant spécifier s'il s'agit d'une radiothérapie localisée au site tumoral, au premier relai ganglionnaire ou à ces deux régions (26,32,38,39).

Parmi les cinq méta-analyses et revues systématiques ayant évalué cette question, la radiothérapie adjuvante a été associée à une diminution des récurrences globales (23,32), des récurrences locales (27,31,38), des récurrences locorégionales (27,31), sans diminution des métastases à distance (27,31).

IV-Contexte et objectifs de l'étude

En 2008, un réseau multicentrique de cliniciens et d'anatomopathologistes a été mis en place au sein de la région Grand Ouest pour l'étude des données clinico-biologiques d'une cohorte de patients atteints d'un CCM. Le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes du CHU de Tours (N° ID RCB 2009-A01056-51). Les centres inclus dans cette cohorte sont les hôpitaux de Tours, Angers, Besançon, Poitiers, Nantes, Orléans, Le Mans, Brest, Rennes et Paris. Cette cohorte historico-rétrospective et prospective multicentrique inclut environ 350 patients ayant un CCM. Les patients sont inclus dans la cohorte en cas de diagnostic antérieur ou de novo de CCM après confirmation histologique par un anatomopathologiste. Les données de suivi sont ensuite collectées et mises à jour périodiquement. Cette cohorte a déjà fait l'objet de plusieurs études sur les aspects cliniques, histologiques, virologiques, moléculaires et thérapeutiques dans le CCM.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer si la radiothérapie adjuvante dans les CCM stades précoces locaux et locorégionaux (stades I-III) de la classification AJCC était associée au pronostic des patients inclus dans cette cohorte, en termes de récurrence et de survie, en prenant en compte les principaux facteurs pronostiques confondants (âge, sexe, stades AJCC, statut OMS, immunodépression, résection en marges saines). L'objectif secondaire était d'étudier les « patterns » de récurrence (locale, en transit, régionale, à distance) en fonction du site irradié (lit tumoral, aire ganglionnaire ou lit tumoral et aire ganglionnaire) et du statut ganglionnaire (micro/macrométastase) lors de la prise en charge initiale.

Ce travail a été sélectionné comme communication orale au congrès national de dermatologie (les Journées Dermatologiques de Paris) en décembre 2021. L'article scientifique sera soumis pour publication dans la revue *The Journal of American Academy of Dermatology*.

Tableau 1. Synthèse des études sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans le carcinome de Merkel

Auteur, année	Type d'étude, effectif	Type de radiothérapie adjuvante (tumorale, ganglionnaire, tumorale et ganglionnaire, non précisée)	Résultats principaux	Recommandations des auteurs
<i>Meeuwissen et al.</i> (40)(1995)	Série rétrospective (n=80)	Non précisée	Chirurgie seule (n=38) : 38 récurrences (2 locales, 27 ganglionnaires, 6 locales et ganglionnaires, 3 ganglionnaires et à distance) Chirurgie et radiothérapie lit tumoral (n=34) : 10 récurrences (6 ganglionnaires, 2 ganglionnaires et à distance, 2 récurrences à distance)	/
<i>Kokoska et al.</i> (26) (1997)	Série rétrospective (n=35)	Non précisée	Radiothérapie (n=13) : 2 récurrences locorégionales et 3 récurrences à distance Absence de radiothérapie (n=20) : 18 récurrences locorégionales et 13 récurrences à distances Différence significative sur la récurrence loco-régionale, la récurrence à distance Différence significative sur la survie globale	Radiothérapie adjuvante dans les stades précoces
<i>Allen et al.</i> (41) (1999)	Série rétrospective (n=102)	Lit tumoral	Absence de différence significative sur la récurrence locale - Radiothérapie (n=15) : 2 récurrences locales - Absence de radiothérapie (n=87) : 10 récurrences locales	Respect des recommandations (manque de puissance)
<i>Gillenwater et al.</i> (42) (2001)	Série rétrospective (n=66)	Lit tumoral et ganglionnaire	Différence significative sur la récurrence locale et régionale Absence de différence significative sur la survie spécifique	/
<i>Medina-France et al.</i> (38) (2001)	Revue de la littérature (n=1024)	Non précisée	Différence significative sur la récurrence locale	/
	Série rétrospective (n=16)	Non précisée	Absence de différence significative sur la survie globale	/
<i>Eich et al.</i> (43) (2002)	Série rétrospective (n=31)	Lit tumoral et ganglionnaire ou lit tumoral seul	Différence significative sur la récurrence locorégionale et sur la survie sans récurrence	/
<i>Eng et al.</i> (44) (2004)	Série rétrospective (n=46)	Non précisée	Absence de différence significatif sur la survie sans récurrence	Respect des recommandations
<i>Veness et al.</i> (35) (2005)	Série rétrospective (n=86)	Non précisée	Radiothérapie adjuvante vs chirurgie seule - Radiothérapie : 3/25 récurrences locales, 7/38 récurrences ganglionnaires - Absence de radiothérapie : 3/22 récurrences locales, 3/7 récurrences ganglionnaires Différence significative médiane de survie sans progression Absence de différence significative sur la survie globale à 5 ans et survie sans progression	Respect des recommandations. Intérêt de la radiothérapie lorsque marges chirurgicales moins larges (<2 cm)

Lewis et al. (31) (2006)	Revue de la littérature (n=1254)	Non précisée	Différence significative sur les récides locales et régionales Absence de différence significative sur les métastases à distance, la survie spécifique et la survie globale Dans le sous-groupe excluant les case-report de 1 patient et les études d'un seul groupe de traitement : différence significative sur la survie spécifique et globale	Respect des recommandations
Jabbour et al. (22) (2007)	Série rétrospective (n=82)	Lit tumoral, ganglionnaire ou lit tumoral et ganglionnaire	<u>Survie sans récide</u> Radiothérapie tout site et radiothérapie ganglionnaire : différence significative Radiothérapie lit tumoral : absence de différence significative <u>Survie globale</u> Radiothérapie tout site : différence significative Radiothérapie lit tumorale : absence de différence significative Radiothérapie ganglionnaire : absence de différence significative	Radiothérapie adjuvante lit tumoral stades I à III AJCC Radiothérapie adjuvante aires ganglionnaires si N+
Mojica et al. (21) (2007)	Série rétrospective (n=1665)	Non précisée	Différence significative sur la survie globale	Radiothérapie adjuvante quelle que soit la taille tumorale, en particulier si T > 2 cm
Güler-Nizam et al. (45) (2009)	Série rétrospective (n=57)	Lit tumoral et ganglionnaire	Différence significative sur la durée sans progression (radiothérapie dans les 3 mois) Absence de différence significative sur la survie globale ou spécifique	/
Poulsen et al. (33) (2010)	Série rétrospective (n=60)	Lit tumoral, ganglionnaire ou lit tumoral et ganglionnaire	<u>Survie sans récide</u> - Radiothérapie tout site : Différence significative - Radiothérapie lit tumoral (n=8) : absence de différence significative - Radiothérapie ganglionnaire (n=13) : : absence de différence significative - Radiothérapie lit tumoral et ganglionnaire (n=22) : absence de différence significative <u>Stades I et II : temps avant récide</u> - Radiothérapie lit tumoral (n=7) : 10 mois - Radiothérapie lit tumoral et ganglionnaire (n= 8) : 17 mois - Absence de radiothérapie (n=14) : 6 mois	Radiothérapie lit tumoral et ganglionnaires stades I et II
Ghadjar et al. (37) (2011)	Série rétrospective (n=180)	Non précisée	Différence significative sur la survie sans récide locale, régionale, à distance et survie sans récide Absence de différence significative sur la survie spécifique et globale	Respect des recommandations Intérêt de la radiothérapie en cas de marges histologiques positives
Hui et al. (39) (2011)	Série rétrospective (n=176)	Non précisée	Différence significative sur les récides locorégionales Absence de différence significative sur la survie globale	Respect des recommandations
Fields et al. (46) (2012)	Série rétrospective (n=364)	Non précisée Lit tumoral Ganglionnaire	Absence de différence significative sur les récides toutes localisations Absence de différence significative sur la récide locale Absence de différence significative sur la récide ganglionnaire	/
Jouary et al. (30) (2012)	Etude thérapeutique prospective (n=83)	Ganglionnaire	Différence significative sur la probabilité de récide régionale Absence de différence significative sur la survie sans progression et la survie globale	Intérêt de la radiothérapie ganglionnaire dans les stades I y compris si ganglion sentinelle négatif

Tarantola et al.(2) (2012)	Série rétrospective (n=240)	Non précisée Lit tumoral Lit tumoral et ganglionnaire	Absence de différence significative sur la survie sans récurrence locorégionale <u>Stades I et II (n=116)</u> : Absence de différence significative sur la survie globale <ul style="list-style-type: none"> - Absence de radiothérapie (n=60) : 29 décès, survie globale à 1 ans, 2 ans et 3 ans respectivement 92,2%, 78,2% et 74,1% - Radiothérapie lit tumoral (n=26) : 11 décès, survie globale à 1 ans, 2 ans et 3 ans respectivement 95,5%, 85,4% et 85,4% - Radiothérapie lit tumorale et ganglionnaire (n=30) : 6 décès, survie globale à 1 ans, 2 ans et 3 ans respectivement 96,3%, 88,4% et 84,2% 	Respect des recommandations NCCN malgré absence d'efficacité démontrée de la radiothérapie adjuvante sur la prévention des récurrences locorégionales
Balakrishnan et al.(47) (2013)	Série rétrospective (n=54)	Non précisée Ganglionnaire	Différence significative sur la survie sans récurrence et sans récurrence régionale Absence de différence significative sur la survie spécifique Différence significative sur la survie sans récurrence régionale	Radiothérapie ganglionnaire quel que soit le stade AJCC
Hasan et al.(23) (2013)	Revue de la littérature (n=4475)	Non précisée	Différence significative sur les récurrences et la survie globale Radiothérapie (n=1689) : 23% récurrences, contrôle local à 3 ans 66%, 1 year OS 90%, 3 years-OS 70%, OS médiane 64 mois Absence de radiothérapie (n=1975): 38% récurrences, contrôle local à 3 ans 20%, 1 year OS 90% , 3 years-OS 56%, OS médiane 44 mois	Respect des recommandations, radiothérapie adjuvante quelle que soit le stade T.
Kim et al.(48) (2013)	Série rétrospective (n=747)	Non précisée	Différence significative sur la survie globale Absence de différence significative sur la survie spécifique	/
Reichgelt et al.(49) (2013)	Série rétrospective (n=747)	Non précisée	Différence significative sur la survie globale Absence de différence significative sur la survie spécifique	/
Jouary et al.(50) (2014)	Série rétrospective (n=108)	Lit tumoral Ganglionnaire Lit tumoral et ganglionnaire	Absence de différence significative sur la survie sans progression à 3 ans	/
Chen et al.(20) (2015)	Série rétrospective (n=4815)	Non précisée	Différence significative sur la survie globale	Radiochimiothérapie adjuvante chez les patients à haut risque (homme, marges positives, tumeurs de grande taille)
Grotz et al.(34) (2015)	Série rétrospective (n=111)	Ganglionnaire Non précisée Ganglionnaire Non précisée	<u>Stades I et II</u> Absence de différence significative sur les récurrences régionales ganglionnaires (RRR) Absence de différence sur les récurrences à distance (RD) Absence de différence sur les récurrences à distance (RD) Absence de différence significative sur la survie spécifique	Pas de radiothérapie ganglionnaire en cas de ganglion sentinelle négatif
Hoeller et al.(51) (2015)	Série rétrospective (n=51)	Ganglionnaire	Pas de différence significative sur la récurrence ganglionnaire à 5 ans <u>Stade I et II</u> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de radiothérapie (n=14) : 5 récurrences ganglionnaires - Radiothérapie (n=8) : 0 récurrence ganglionnaires <u>Stade III</u> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de radiothérapie (n=10) : 3 récurrences ganglionnaires - Radiothérapie (n=14) : 3 récurrences ganglionnaires 	Radiothérapie adjuvante ganglionnaire stades IIa et III (après curage)

Bhatia et al. (19) (2016)	Série rétrospective (n=6908)	Non précisée	Différence significative sur la survie globale stades I et II Pas de différence significative sur la survie globale stade III	Respect des recommandations. Intérêt de la radiothérapie stades I et II.
Harrington et al. (36) (2016)	Série rétrospective (n=179)	Lit tumoral	Différence significative sur les récurrences locales si marges chirurgicale < 1 cm, durée sans récurrence locale Absence de différence significative sur les récurrences locales si marges chirurgicales > 1 cm, sur la survie toute cause et spécifique	Radiothérapie adjuvante si marges d'excision < 1 cm
Servy et al. (24) (2016)	Série rétrospective (n=87)	Lit tumoral et ganglionnaire ou lit tumoral seul	Différence significative sur la survie sans récurrence et survie globale Différence significative sur la survie sans récurrence et survie globale chez les patients ayant eu une analyse du ganglion sentinelle négative	/
Strom et al. (29) (2016)	Série rétrospective (n=171)	Non précisée	Différence significative sur le contrôle local, le contrôle locorégional, la survie sans progression, la survie globale Différence significative sur la survie spécifique uniquement chez les patients stade III Différence significative sur le contrôle local à 3 ans chez les patients ayant des marges histologiques négatives Absence de différence significative sur le contrôle locorégional chez les patients stades I et II	Radiothérapie locorégionale chez les patients stade III
Takagishi et al. (10) (2016)	Série rétrospective (n=46)	Lit tumoral (n=23) (dont 6 avec radiothérapie) ganglionnaire	Différence significative sur la récurrence locale Absence de différence significative sur la survie spécifique et globale	Intérêt de la radiothérapie adjuvante dans les stades IA localisées dans la région cervico-faciale
Han et al. (25) (2018)	Série rétrospective (n=87)	Non précisée	Absence de différence significative sur la survie globale tout stade AJCC Différence significative sur la survie globale stades I et II AJCC	/
Petrelli et al. (27) (2019)	Revue de la littérature (n=17179)	Non précisée	Différence significative sur la survie globale, la survie sans progression, la survie sans progression locale et la survie sans progression locorégionale Absence de différence significative sur la survie sans progression à distance	Radiothérapie adjuvante chez les patients à haut risque de récurrence locale et régionale et en cas de facteurs de mauvais pronostic
Tarabadkar et al. (52) (2020)	Série rétrospective (n=188)	Lit tumoral	Différence significative sur la récurrence locale y compris en cas de marges chirurgicales étroites (<1 cm) Absence de différence significative sur la survie spécifique	Si radiothérapie adjuvante du lit tumoral, excision tumorale possible avec marges < 1 cm
Andruska et al. (28) (2021)	Série rétrospective (n=72)	Ganglionnaire	<u>Stades III</u> Différence significative sur la survie sans progression, la survie sans récurrence régionale et la survie spécifique.	Radiothérapie locorégionale chez les patients stade III
Harvey et al. (32) (2021)	Revue de la littérature (n=1804)	Non précisée	Différence significative sur la récurrence Absence de différence significative sur la survie globale et spécifique	/
Wong et al. (53) (2021)	Série rétrospective (n=2330)	Lit tumoral	<u>Stades I et II</u> Différence significative sur la survie globale à 5 ans pour les patients ayant reçu de la radiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée Absence de différence significative sur la survie globale lorsque le traitement par radiothérapie adjuvante est discordant avec les recommandations NCCN	Respect des recommandations NCCN

Références

1. Fondain M, Dereure O, Uhry Z, Guizard AV, Woronoff AS, Colonna M, et al. Merkel cell carcinoma in France: a registries-based, comprehensive epidemiological survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(8):1292-1296. <https://doi.org/10.1111/jdv.14798>
2. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(3):425-432. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.09.036>
3. Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, Franzini D, Harris B, Copeland EM. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg* 1988;207(2):201-207. <https://doi.org/10.1097/00000658-198802000-00015>
4. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3564-3571. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5266-4>
5. Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992;140(2):427-447.
6. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma. *Science* 2008;319(5866):1096-1100. <https://doi.org/10.1126/science.1152586>
7. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1989-2007. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.110>
8. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:742-774. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0055>
9. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, et al. S2k guidelines for Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin) - update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17(5):562-576. <https://doi.org/10.1111/ddg.13841>
10. Takagishi SR, Marx TE, Lewis C, Tarabackar ES, Juhlin ID, Blom A, et al. Postoperative radiation therapy is associated with a reduced risk of local recurrence among low risk Merkel cell carcinomas of the head and neck. *Adv Radiat Oncol* 2016;1(4):244-251. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2016.10.003>
11. Boccara O, Girard C, Mortier L, Bens G, Saiag P, Guillot B. 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. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138(6-7):475-482. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.01.029>

12. Samimi M, Molet L, Fleury M, Laude H, Carlotti A, Gardair C, et al. Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2016;174(4):813-822. <https://doi.org/10.1111/bjd.14313>.
13. Paulson KG, Iyer JG, Blom A, Warton EM, Sokil M, Yelistratova L, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. *J Invest Dermatol* 2013;133(3):642-646. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.388>
14. Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartín O, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology* 2005;46(6):622-634. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02158.x>
15. Husein-ElAhmed H, Ramos-Pleguezuelos F, Ruiz-Molina I, Civico-Amat V, Solis-García E, Galán-Gutierrez M, et al. Histological Features, p53, c-Kit, and Poliovirus Status and Impact on Survival in Merkel Cell Carcinoma Patients. *Am J Dermatopathol* 2016;38(8):571-579. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000573>
16. Song Y, Zheng C, Shannon AB, Fraker DL, Miura JT, Karakousis GC. Sentinel lymph node positivity and overall survival in immunosuppressed patients with Merkel cell carcinoma: a national cohort study. *Br J Dermatol* 2020;183(3):569-571. <https://doi.org/10.1111/bjd.19021>
17. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, 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(4):819-827. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.028>
18. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T, Joensuu H. Merkel cell polyomavirus infection, large T antigen, retinoblastoma protein and outcome in Merkel cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(14):4806-4813. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3363>
19. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw042. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw042>.
20. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The Role of Adjuvant Therapy in the Management of Head and Neck Merkel Cell Carcinoma: An Analysis of 4815 Patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(2):137-141. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.3052>
21. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1043-1047. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9319>
22. Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA, Hruby G, Thompson JF, Lee S. Merkel Cell Carcinoma: Assessing the Effect of Wide Local Excision, Lymph Node Dissection, and Radiotherapy on Recurrence and Survival in Early-Stage Disease—Results From a Review of

82 Consecutive Cases Diagnosed Between 1992 and 2004. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1943-1952. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9327-y>

23. Hasan S, Liu L, Triplet J, Li Z, Mansur D. The Role of Postoperative Radiation and Chemoradiation in Merkel Cell Carcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Front Oncol* 2013;3:276. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00276>

24. Servy A, Maubec E, Sugier PE, Grange F, Mansard S, Lesimple T, et al. Merkel cell carcinoma: value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy. *Ann Oncol* 2016;27(5):914-919. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw035>

25. Han AY, Patel PB, Anderson M, Diaz MFP, Chin R, John MAS. Adjuvant radiation therapy improves patient survival in early-stage merkel cell carcinoma: A 15-year single-institution study. *Laryngoscope* 2018;128(8):1862-1866. <https://doi.org/10.1002/lary.27031>

26. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg* 1997;174(6):688-693. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(97\)00193-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(97)00193-1).

27. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, Prinzi N, Trevisan F, Dallera P, et al. Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019;134:211-219. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.02.015>

28. Andruska N, Mahapatra L, Brennenman RJ, Huang Y, Paniello RC, Puram SV, et al. Regional lymph node irradiation in locally advanced Merkel cell carcinoma reduces regional and distant relapse and improves disease-specific survival. *Radiother Oncol* 2021;155:246-253. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.003>

29. Strom T, Carr M, Zager JS, Naghavi A, Smith FO, Cruse CW, et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3572-3578. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5293-1>

30. Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol* 2012;23(4):1074-1080. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr318>

31. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant Local Irradiation for Merkel Cell Carcinoma. *Arch Dermatol* 2006;142(6): 693–700. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.6.693>

32. Harvey JA, Mirza SA, Erwin PJ, Chan AW, Murad MH, Brewer JD. Recurrence and mortality rates with different treatment approaches of Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Jul 6]. *Int J Dermatol* 2021;10.1111/ijd.15753. <https://doi.org/10.1111/ijd.15753>

33. Poulsen M, Harvey J. Is there a diminishing role for surgery for merkel cell carcinoma of the skin? A review of current management. *ANZ Journal of Surgery* 2002;72(2):142-146. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1622.2002.02307.x>.

34. Grotz TE, Joseph RW, Pockaj BA, Foote RL, Otley CC, Bagaria SP et al. Negative Sentinel Lymph Node Biopsy in Merkel Cell Carcinoma is Associated with a Low Risk of

Same-Nodal-Basin Recurrences. *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):4060-4066.
<https://doi.org/10.1245/s10434-015-4421-7>

35. Veness MJ, Perera L, McCourt J, Shannon J, Hugues TM, Morgan GJ, et al. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg* 2005;75(5):275-281. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03353.x>

36. Harrington C, Kwan W. Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience. *Ann Surg Oncol* 2016;23(2):573-578. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4812-9>

37. Ghadjar P, Kaanders JH, Poortmans P, Zaucha R, Krengli M, Lagrange JL, et al. The essential role of radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma: a study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e583-e591.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.028>

38. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001;8(3):204-208. <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0204-4>

39. Hui AC, Stillie AL, Seel M, Ainslie J. Merkel Cell Carcinoma: 27-Year Experience at the Peter MacCallum Cancer Centre. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(5):1430-1435.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.061>

40. Meeuwissen JA, Bourne RG, Kearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(2):325-331. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)E0145-A](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)E0145-A)

41. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg* 1999;229(1):97-105. <https://doi.org/10.1097/00000658-199901000-00013>

42. Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, Burgess MA, Silva EG, Roberts D, et al. Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck: Effect of Surgical Excision and Radiation on Recurrence and Survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(2):149-154.
<https://doi.org/10.1001/archotol.127.2.149>

43. Eich HT, Eich D, Staar S, Mauch C, Stützer H, Groth W, et al. Role of Postoperative Radiotherapy in the Management of Merkel Cell Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25(1):50-56. <https://doi.org/10.1097/00000421-200202000-00011>

44. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Cavanaugh SX, Valenzuela F, Herman TS. Treatment of merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27(5):510-515.
<https://doi.org/10.1097/01.coc.0000135567.62750.f4>

45. Güler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, Breuninger H, Garbe C, Eigentler TK. Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2009;161(1):90-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09155.x>

46. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas JS, Pulitzer MP, Allen PJ, et al. Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2012;118(13):3311-3320. <https://doi.org/10.1002/cncr.26626>

47. Balakrishnan V, Berry S, Stew B, Sizeland A. Benefits of combined modality treatment of Merkel cell carcinoma of the head and neck: single institution experience. *J Laryngol Otol* 2013;127(9):908-916. <https://doi.org/10.1017/S0022215113001862>
48. Kim JA, Choi AH. Effect of Radiation Therapy on Survival in Patients With Resected Merkel Cell Carcinoma: A Propensity Score Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *JAMA Dermatol* 2013;149(7):831-838. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.409>
49. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993–2007. *Eur J Cancer* 2011;47(4):579-585. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.002>
50. Jouary T, Kubica E, Dalle S, Pages C, Duval-Modeste A, Guillot B, et al. Sentinel Node Status and Immunosuppression: Recurrence Factors in Localized Merkel Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2015;95(7):835-840. <https://doi.org/10.2340/00015555-2099>
51. Hoeller U, Mueller T, Schubert T, Budach V, Ghadjar P, Brenner W, et al. Regional nodal relapse in surgically staged Merkel cell carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2015;191(1):51-58. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0756-4>
52. Tarabadkar ES, Fu T, Lachance K, Hippe DS, Pulliam T, Thomas H, et al. Narrow excision margins are appropriate for Merkel cell carcinoma when combined with adjuvant radiation: Analysis of 188 cases of localized disease and proposed management algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2021;84(2):340-347. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.079>
53. Wong WG, Stahl K, Olecki EJ, Holguin RP, Pameijer C, Shen C. Survival Benefit of Guideline-Concordant Postoperative Radiation for Local Merkel Cell Carcinoma. *J Surg Res* 2021;266:168-179. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2021.03.062>

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Title: Impact of adjuvant radiation therapy on survival and recurrence in stages I-III

Merkel Cell Carcinoma: a retrospective study of 312 patients

Authors: Cassandre Pottier¹, Antoine Marchand¹, Thibault Kervarrec², Yannick Le Corre³,
Charlée Nardin⁴, François Aubin⁴, Ewa Wierzbicka-Hainaut⁵, Julie Cassecuel⁶, Brigitte Dreno⁶,
Guido Bens⁷, Nathalie Beneton⁸, Delphine Legoupil⁹, Monica Dinulescu¹⁰, Philippe Saiag¹¹,
Astrid Fily-Blom¹¹, Mahtab Samimi¹

¹ CHU Tours, Dermatology Department, Avenue de la République 37170 Tours Cedex, France ;
Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

² CHU Tours, Pathology Department, Avenue de la République 37170 Tours Cedex, France

³ CHU Angers, Dermatology Department, 4 rue Larrey 49100 Angers Cedex, France ; Institut
Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

⁴ CHU Besançon, Dermatology Department, 3 boulevard A. Fleming - 25030 Besançon Cedex

⁵ CHU Poitiers, Dermatology Department, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers Cedex, France ; Institut
Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

⁶ CHU Nantes, Dermatology Department, 5 allée de l'île Gloriette 44093 Nantes Cedex, France ; Institut
Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

⁷ CHR Orléans, Dermatology Department, 14 avenue de l'Hôpital 45067 Orléans Cedex, France ;
Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

⁸ CHR Le Mans, Dermatology Department, 194 avenue Rubillard 72037 Le Mans Cedex, France ;
Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

⁹ CHU Brest, Dermatology Department, 2 avenue Foch, 29609 Brest Cedex, Institut Dermatologique
du Grand Ouest (IDGO)

¹⁰ CHR Rennes, Dermatology Department, 2 rue Henri le Guilloux 35000 Rennes Cedex, France ;
Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

¹¹ AP-HP Ambroise Paré, Dermatology Department, 9 avenue Charles de Gaulle 92100 Boulogne-
Billancourt Cedex, France & EA4340, university of Paris-Saclay-UVSQ, Versailles France

Corresponding author: Mahtab Samimi, Université François Rabelais, Tours, France ; INRA,
UMR 1282, Tours, France ; Department of Dermatology, CHU Tours, Avenue de la
République, 37170 Tours, France ; Phone: +332 47 47 46 25 Fax: +332 34 38 95 15 E-mail:
mahtab.samimi@univ-tours.fr

Abstract word count:325

Capsule summary word count: 60

Word count text:3182

Table count:4

Figure count:5

References count:47

Supplemental Tables and Figures:6

Fundings: This work was supported by La Ligue Contre le Cancer (Indre-et-Loire, France) and HUGO (Hopitaux Universitaires du Grand Ouest). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

IRB statement. The work was approved by the Ethics Committee of Tours, France (N° ID RCB 2009-A01056-51).

Attachments for editor/reviewer reference only: STROBE checklist, IRB approval

CAPSULE SUMMARY

- Adjuvant radiation therapy after local excision is the standard of care for Merkel cell carcinoma, though effect on outcome remains controversial.
- In this retrospective cohort study, tumoral bed adjuvant radiation was associated with improved specific survival and locoregional control in early stages.
- There was no evidence of benefit of adjuvant radiation therapy on lymph node basin, including in node-positive patients.

INTRODUCTION

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare cutaneous neuroendocrine cancer mostly affecting elderly people, whose risk factors are fair skin, ultraviolet exposure and immunosuppression(1). The major prognostic factor is disease stage, defined by the 8th Edition American Joint Committed on Cancer [AJCC] Staging System. MCC is an aggressive cancer with 5-years survival rates of 72.5%, 51.1% and 21.4% for localized, regional and distant disease (2). Therapeutic recommendations for early stages (AJCC I-III) are wide local excision and adjuvant radiation therapy (aRT) on the tumoral bed (except for small tumors without any poor prognostic factors) completed with lymph node (LN) dissection and/or aRT of LN area if clinical or pathological regional disease is detected (3–5). Depending on the baseline stage and radiation site, the impact of aRT on survival and recurrence remains controversial. Several retrospective studies found an impact of aRT on overall survival (OS) across all tumor stages (6–13) whereas this benefit was not evidenced by others (14–22) or was restricted to patients with local disease only (21,23). Two retrospective studies found a positive impact of aRT on disease specific survival (DSS) for patients with regional disease only (24,25). Although most studies suggest that aRT reduces the risk of regional recurrence (8,14,17–20,26–28), this impact was not evidenced by others (29–31) or was found to be restricted to patients with local (32) or regional disease (24) only. The sole randomized trial conducted in this field concluded that prophylactic aRT of the LN basin in patients with clinically localized disease allowed reduction in regional recurrences with no effect on survival, keeping in mind that the trial was stopped prematurely (33). Most studies also suggest that aRT reduces the risk of local recurrence (8,10,14,17–20,26–28) but this benefit was not evidenced by others (29,34) or appeared restricted to patients with narrow excision and histological positive margins (35) or by contrast only to those with negative margins (24). Registry-based studies including large cohorts of patients reported a positive impact of aRT on OS at least for local disease, but such registries lack data such as site of aRT therapy or recurrence outcomes (6,23,36). Similarly, most

retrospective studies lack important baseline confounding factors such as site of aRT (6,8–12,17–24,28,37,38), margin status (9,11,18) or detailed outcomes such as the pattern of recurrences (6,9,11,15,21,23,36) or DSS (6,8–10,13,16,17,21,23,28,36).

The primary objective of this study was to assess whether aRT was associated with MCC specific survival in a multicentric french retrospective cohort of MCC patients taking into account potentially confounding factors. Secondary objectives were to evaluate whether aRT was associated with OS, recurrence-free survival (RFS), and pattern of recurrences including distant metastasis-free survival (DMFS), local recurrence-free survival (L-RFS), in transit recurrence-free survival (IT-RFS), regional recurrence-free survival (R-RFS), according to site of aRT and LN status at baseline.

PATIENTS AND METHODS

Study design, participants and settings

This study was based on an ongoing cohort of MCC cases diagnosed between 1998 and 2021 in the dermatology departments of ten French Hospitals and was approved by the Ethics Committee of Tours, France (N°ID RCB 2009-A01056-51). Patients were included in the cohort if the diagnosis of MCC had been reviewed and confirmed by histological data, as previously described (39–41). Follow-up had been performed as recommended in the National French Guidelines (42).

Inclusion and exclusion criteria

Patients were included if they had been diagnosed with MCC AJCC stage I to III at baseline (43) and received at least primary treatment with conventional surgery. Exclusion criteria were missing baseline or follow up data, AJCC stage IV on diagnosis, spontaneous regression of primary tumor without further treatment, concomitant MCC primary tumors, patients who received adjuvant or neoadjuvant systemic therapy, patients who had received exclusive

radiation therapy and patients with unresectable loco-regional disease who had received upfront systemic therapy or palliative care.

Clinical data

Data were collected on age, sex, AJCC tumor stage (43), primary location, WHO performance status (PS), immunosuppression (organ transplant, current hematological or solid malignancies, HIV infection, immunosuppressive drugs) (44), LN status at baseline (absence or presence of macro or micrometastases), histological margin status (negative or positive) after surgery, aRT (tumoral bed, LN area or both), radiation dose, time from surgery to radiation therapy, delay and pattern of recurrence. Pattern of recurrence was categorized as local (within 2 cm of the primary site); in-transit (>2 cm from the primary site); regional (draining LN basin) or distant (beyond the draining LN basin)(41). Death was categorized as being related to MCC (MCC-specific death) or not (other cause) based on patients' medical files. DSS was defined as the time from the initial confirmed diagnosis of MCC to the date of death related to MCC; OS as the time from diagnosis to the date of death regardless of cause; RFS as the time from diagnosis to the date of a clinical or paraclinical event related to MCC recurrence ; L-RFS, IT-RFS, R-RFS and DMFS as the time from diagnosis to the date of clinical or paraclinical local, in-transit, regional recurrence and distant metastasis, respectively. The database was locked on June 6, 2021.

Outcomes

The primary outcome was DSS in patients treated with surgery alone ("surgery group") compared to those who had received surgery and any type of aRT ("aRT group"). Secondary outcomes were OS, RFS, L-RFS, IT-RFS, R-RFS and DMFS between groups, and pattern of recurrence (proportions of local, in-transit, regional, distant metastases) according to site of aRT and LN status at baseline.

Statistics

Continuous data were described with median, first and third quartiles (Q1–Q3) and categorical data with number (percentage). Patients were classified according to baseline treatment by surgery alone (“surgery group”) or surgery and any aRT therapy (“aRT group”). Qualitative data were compared by two-tailed Fisher’s exact test among patients with available data. Median follow-up, OS, DSS, RFS, L-RFS, IT-RFS, R-RFS and DMFS with 95% confidence intervals (CI) were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis with log-rank tests. Univariate and multivariate Cox proportional hazards analyses were used to identify factors associated with recurrence and death, estimating hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). For DSS, deaths from MCC were considered to be events, deaths from other causes were censored at the day of death, and living patients were censored on the date of last follow-up. Covariates were identified as potential prognostic factors on Cox univariate regression at $p \leq 0.10$ and were included in the multivariate analysis. The proportional hazards assumption was assessed by a non-significant relationship between scaled Schoenfeld residuals and time for each of the covariates and for the global test. Statistical analysis involved using XL-Stat-Life (Addinsoft, Paris, France) and p-values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Patients’ baseline characteristics

Among the 419 patients included in our cohort, 312 met inclusion criteria (**Figure 1**), whose characteristics are presented in **Table I**. At baseline, 65 patients (21.1%) had macroscopic LN metastases. Among the 246 patients without macroscopic LN metastases, 89 underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) procedure, which revealed micrometastases in 18 of them (20.2%). All patients had conventional surgery of their primary tumor (negative pathological margins: 82.1%) and 226 received aRT (“aRT group”) on tumor bed only (n=120), LN basin only (n=22) or both sites (n=78) (unknown site, n=6) (**Figure 1**). Median time between

surgery and aRT was 62 days [Q1-Q3 4.5-86.5]. Among the 145 patients with available data, the dose of aRT on tumor bed was 50 Gys (n=71), between 18 and 50 Gys (n=19) or between 50 and 66 Gys (n=55). Detailed procedures according to AJCC stages at baseline are described in **Supplemental Table I**. Patients who had received aRT were significantly younger ($p=0.001$) and had more frequently underwent SLNB ($p=0.002$) than those from the surgery group (**Table I**). Sex, tumor location, AJCC stages, immunosuppression, PS and margin status did not differ between groups (**Table I**).

DSS and OS according to aRT, any site

Patients had been followed up for a median period of 54.9 months (95% CI 49.7-62.1 months) after diagnosis. Overall, 114 patients had died (36.5%), including 68 due to MCC (59.6%). The median OS of the cohort was 104.4 months (Q1-Q3 77.4-126.7 months) and median DSS was not reached. Patients who had received aRT had significantly longer DSS ($p=0.01$) and OS ($p<0.001$) than those from the surgery group (**Figure 2 A-B**). As such, 5-year DSS rates were 79.6% (95% CI 73.7-85.6) in the aRT group versus 62.8% (95% CI 51.4-74.1) in the surgery group (**Supplemental Table II**). Similarly, 5-year OS rates were 68.9% (95% CI 61.8-75.9) in the aRT group versus 43.5% (95% CI 31.7-55.3) in the surgery group (**Supplemental Table II**). Factors associated with death on univariate and multivariate analysis are represented in **Table II**. On multivariate analysis, age (HR 2.22, 95% CI 1.27-3.88), AJCC stages II (HR 2.97, 95% CI 1.50-5.88) and III (HR 3.59, 95% CI 1.81-7.12), immunosuppression (HR 2.30, 95% CI 1.20-4.40) and positive margins (HR 3.22, 95% CI 1.73-5.97) were independently associated with MCC-specific mortality, whereas aRT was associated with reduced risk of death from MCC (HR 0.53, 95% CI 0.00-0.91). Similarly, aRT was associated with reduced risk of death of any cause (aHR 0.43, 95% CI 0.00-0.64), whereas age (aHR 2.72, 95% CI 1.74-4.24), male sex (aHR 1.57, 95% CI 1.04-2.38), AJCC stages II (aHR 2.33, 95% CI 1.42-3.81) and III (aHR 2.30, 95% CI 1.38-3.85), immunosuppression (aHR 2.49, 95% CI 1.51-

4.10), PS ≥ 2 (aHR 2.09, 95%CI 1.24-3.54) and positive margins (aHR 2.89, 95%CI 1.73-4.81) were independently associated with death from any cause (**Table II**).

Pattern of recurrences according to aRT, any site

Among 305 patients with available data on recurrence outcomes, 123 (40.4%) developed recurrence (median time to recurrence: 7.7 months, Q1-Q3 5.2-14.2 months). Patients who had received aRT had significantly longer RFS ($p < 0.0001$) than those from the surgery group (**Figure 2C**). As such, 5-years RFS rates were 62.1% (95%CI 55.1-69.1) in the aRT group versus 40.8% (95%CI 29.6-52.0) in the surgery group (**Supplemental Table II**). Factors independently associated with recurrence were age (HR 1.78, 95%CI 1.19-2.69), male sex (HR 1.75, 95%CI 1.18-2.61), AJCC stages II (HR 1.75, 95%CI 1.08-2.84) and III (HR 2.25, 95%CI 1.38-3.67) and positive margins (HR 2.96, 95%CI 1.79-4.91) whereas aRT (HR 0.43, 95%CI 0.00-0.64) was associated with reduced risk of recurrence (**Table II**). Regarding recurrence patterns, local, in-transit, regional and distant metastases were observed in 18 (5.9%), 38 (12.6%), 70 (23.2%) and 71 cases (23.5%), respectively (**Supplemental Table II**). Patients who had received aRT had significantly increased L-RFS ($p < 0.0001$) (**Figure 3A**) and R-RFS ($p < 0.0001$) (**Figure 3B**) than those from the surgery group whereas IT-RFS (**Figure 3C**) and DMFS (**Figure 3D**) did not differ between groups. Accordingly, 5-years L-RFS, R-RFS and DMFS rates were 97.5% (95%CI 95.3-99.7), 80.0% (95%CI 74.1-85.9) and 74.6% (95%CI 68.1-81.2) in the aRT group, compared with 82.6% (95%CI 73.8-91.4), 54.9% (95%CI 43.0-66.8) and 64.3% (51.7-76.9) in the surgery group, respectively (**Supplemental Table II**). On multivariate analysis, aRT remained significantly associated with reduced risk of local (HR 0.07, 95%CI 0.00-0.26) and regional recurrence (HR 0.41, 95%CI 0.00-0.68) (**Table III**). Interestingly, margin status was significantly associated with all patterns of recurrence (**Table III**).

Pattern of recurrence and death from disease, according to site of aRT

Overall, 198 patients received aRT on tumoral bed and 100 on LN basin. Patients who had received aRT on tumoral bed were significantly younger ($p=0.016$) and had more frequently undergone SLNB procedure ($p<0.0001$) than those who did not (**Supplemental Table III**). Patients who received aRT on LN basin were more frequently male ($p=0.009$) and were more likely to have macrometastases from occult primary ($p<0.0001$) or any AJCC stage III disease ($p<0.0001$) whereas those who did not receive aRT on LN basin had more frequently head and neck localized MCC ($p<0.0001$), stage I disease ($p<0.0001$) and negative SLNB ($p<0.0001$) (**Supplemental Table III**). Patients who had received aRT on tumoral bed had significantly fewer recurrences on any site (34.3% vs 49.1%, $p=0.014$) including local (2.0 vs 13.0%, $p=0.0001$) and regional recurrences (17.7% vs 33.3%, $p=0.002$) and had less frequently died of MCC (18.2% vs 28.7%, $p=0.036$) during follow up (**Table IV**). Patients who had received aRT on LN area had less frequently regional recurrences (17.0% vs 26.2%) although this was not significant ($p=0.078$). However, they were more likely to develop distant metastases (34.0% vs 18.0% $p=0.001$) and die from MCC (31% vs 17.5% $p=0.008$) during follow up (**Table IV**).

Recurrence and death from disease, according to site of aRT and nodal status at baseline

Among the 305 patients with available data for this analysis, nodal disease at baseline was absent ($n=70$), present (micro or macrometastases) ($n=82$) or undetermined if SLNB was not performed ($n=153$). Patterns of recurrence by nodal status are described in **Figures 4 and 5**. Among the 153 patients with undetermined nodal status, aRT of the tumoral bed remained associated with fewer local ($p<0.0001$) and regional recurrences ($p=0.008$), whereas aRT of LN basin was not associated with outcomes (**Supplemental Table IV**). Among the 82 patients with nodal disease, aRT of LN basin was associated with fewer regional recurrences (15% vs

35%, although this was not significant ($p=0.064$) (**Supplemental Table V**). Among the 70 node-negative patients, aRT of LN basin was provided only in three patients with high-risk disease, of whom two recurred with distant metastases and died of disease (**Supplemental Table VI**).

DISCUSSION

In this retrospective cohort of 312 patients, aRT was independently associated with improved DSS and OS and decreased risk of recurrences, including local and regional recurrences, compared to surgery alone. aRT was not associated with decreased risk of in-transit recurrence and distant metastasis. In the whole study population, aRT on tumoral bed was associated with decreased risk of recurrences, including local and regional recurrences and improved specific and overall survival, although such benefit was not evidenced for aRT of LN area.

aRT has previously been associated with improved OS in MCC (6–13,21,23,28). Data extracted from the National Cancer Data Base found aRT to be associated with improved OS for localized MCC (23) or across all stages for patients with head and neck MCC (6), but this registry does not provide the site of aRT (6,23). Similarly, data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry suggest prolonged OS in patients receiving aRT, without adjustment on margin status or concomitant chemotherapy (9). By contrast, most retrospective studies did not find aRT to be associated with DSS (11,12,15,18–20,22,26,30). To our knowledge, only a few studies found aRT to impact DSS, respectively for any site of aRT (24) and for aRT on LN basin (25) in stage III patients.

In our cohort, aRT was independently associated with decreased risk of recurrence, in line with others (7,10,13,15,16,19,22,24,27,28,32). As previously reported, aRT was associated with lower local and regional recurrence rates (8,14,17–20,24,25,28,33,35), with no impact on in transit recurrence (1,24,30) or distant metastasis (18,28,30). Whereas several previous studies omitted the site of radiation (8,17–20,24,28), our study suggest that aRT on the tumor bed was associated not only with lower local but also regional recurrence rates, with no

significant impact on in-transit or distant metastases. Similarly, aRT on tumor bed has been associated with fewer local recurrences for stage I MCC of head and neck (14) and stages I-III narrowly excised MCC (35,45), respectively. Adversely, some retrospective studies found no association between tumor bed irradiation and local recurrence (29,34). Despite evidence of effect on distant metastases, aRT of tumor bed remained associated with improved OS and DSS. We can hypothesize that controlling locoregional disease might decrease cancer-related deaths, as advanced locoregional MCC may present as a bulky, invasive and fatal disease even in the absence of distant metastases.

By contrast, the impact of aRT of LN basin on outcome remains unclear, in line with previous studies (29–31,46). Although not significant, we observed lower regional recurrence rates in patients who received aRT on LN basin (17.0% vs 26.2%), especially among the 82 node-positive patients (14.5% vs 35%). On the other hand, this did not translate into overall benefit in these high-risk patients, in terms of distant metastases or death from disease. Such data would be in line with the results of the sole randomized trial in this field including 83 patients (33) but not with a recent retrospective study which found LN aRT to be associated not only with lower regional recurrence rates but also increased OS in 72 patients with stage III MCC (25). In our whole cohort, LN aRT was associated with increased risk of distant metastasis and MCC-specific death, likely related to presence of poor prognostic factors (LN macrometastases) which explains in the first place the decision of LN aRT in these high-risk patients. However, we did not observe either any significant overall impact of LN aRT among the high-risk subset of 82 node-positive patients, although the interpretation should be tempered by the heterogeneous disease burden among this group. In the 153 patients who did not receive SLNB procedure, which is close to the study population from the randomized trial conducted in this field(33), “prophylactic” LN aRT was associated with fewer regional

recurrences (20.5 vs 32%) although this was not significant and did not translate into overall benefit.

Interestingly, our multivariate analysis found positive margins as the only variable independently associated with any recurrence pattern and death of disease, in line with previous results from 214 patients from this same cohort (41). Importantly, the proportion of patients with positive margins did not differ between the aRT and the surgery groups. Impact of pathological margins on survival and recurrence is still controversial (6,21,23,35), but results from our cohort support the importance of complete excision and advocate for a re-excision if margins are incomplete (41).

Our investigation is limited by its retrospective nature with the risk of bias in treatment groups. Patients who received aRT on primary tumor bed were younger and more likely to undergo SLNB, which probably indicate a better health condition (24), although this was not evidenced by comparison of PS at baseline. On the other hand, patients who received LN aRT were more likely to have advanced nodal disease and probably distant micrometastatic disease, accounting for impaired prognosis. Although our analysis took into account the respective role of tumor bed and LN area radiation site, we did not compare patients based on the whole therapeutic sequence (type of surgery, CLND, and site of radiation) which remained heterogeneous. Finally, management of MCC had changed from 1998 to 2021, accounting for the low rate of SLNB procedures, which is also related to the accessibility to this procedure in different hospital settings, as previously reported for this cohort (41). Despite this limitation, we decided to retain such patients in the analysis as they provide information transposable in real-life practice – indeed, our results suggest that aRT remains beneficial for these patients when provided on the tumoral bed, but not on LN area.

In conclusion, our study suggests that aRT of tumoral bed in MCC is associated with improved outcome in terms of survival and locoregional recurrence. Although LN aRT might increase

the rate of regional control especially in node-positive patients, we did not evidence further translation in terms of metastases or death in these high-risk patients whose disease is more likely to be controlled by adjuvant systemic therapy, as currently assessed in clinical trials (47).

REFERENCES

1. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(3):425-432. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.09.036>
2. Freeman MB, Holman DM, Qin J, Lunsford NB. Merkel cell carcinoma incidence, trends, and survival rates among adults aged ≥ 50 years from United States Cancer Statistics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):1154-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.045>
3. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51(14):1989-2007. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.110>
4. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:742-774. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0055>
5. Becker JC, Eigentler T, Frerich B, Gambichler T, Grabbe S, Höller U, et al. S2k guidelines for Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin) - update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17(5):562-576. <https://doi.org/10.1111/ddg.13841>
6. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The Role of Adjuvant Therapy in the Management of Head and Neck Merkel Cell Carcinoma: An Analysis of 4815 Patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(2):137-141. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.3052>
7. Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA, Hruby G, Thompson JF, Lee S. Merkel Cell Carcinoma: Assessing the Effect of Wide Local Excision, Lymph Node Dissection, and Radiotherapy on Recurrence and Survival in Early-Stage Disease—Results From a Review of 82 Consecutive Cases Diagnosed Between 1992 and 2004. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1943-1952. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9327-y>
8. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg* 1997;174(6):688-693. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(97\)00193-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(97)00193-1)
9. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1043-1047. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9319>
10. Hasan S, Liu L, Triplet J, Li Z, Mansur D. The Role of Postoperative Radiation and Chemoradiation in Merkel Cell Carcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Front Oncol* 2013;3:276. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00276>
11. Kim JA, Choi AH. Effect of Radiation Therapy on Survival in Patients With Resected Merkel Cell Carcinoma: A Propensity Score Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *JAMA Dermatol* 2013;149(7):831-838. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.409>

12. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993–2007. *Eur J Cancer* 2011;47(4):579-585. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.002>
13. Servy A, Maubec E, Sugier PE, Grange F, Mansard S, Lesimple T, et al. Merkel cell carcinoma: value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy. *Ann Oncol* 2016;27(5):914-919. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw035>
14. Takagishi SR, Marx TE, Lewis C, Tarabaddkar ES, Juhlin ID, Blom A, et al. Postoperative radiation therapy is associated with a reduced risk of local recurrence among low risk Merkel cell carcinomas of the head and neck. *Adv Radiat Oncol* 2016;1(4):244-51. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2016.10.003>
15. Güler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, Breuninger H, Garbe C, Eigentler TK. Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2009;161(1):90-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09155.x>
16. Veness MJ, Perera L, McCourt J, Shannon J, Hugues TM, Morgan GJ, et al. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg* 2005;75(5):275-281. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03353.x>
17. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001;8(3):204-208. <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0204-4>
18. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant Local Irradiation for Merkel Cell Carcinoma. *Arch Dermatol* 2006;142(6): 693–700. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.6.693>
19. Ghadjar P, Kaanders JH, Poortmans P, Zaucha R, Krengli M, Lagrange JL, et al. The essential role of radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma: a study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e583-e591. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.028>
20. Hui AC, Stillie AL, Seel M, Ainslie J. Merkel Cell Carcinoma: 27-Year Experience at the Peter MacCallum Cancer Centre. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(5):1430-1435. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.061>
21. Han AY, Patel PB, Anderson M, Diaz MFP, Chin R, John MAS. Adjuvant radiation therapy improves patient survival in early-stage merkel cell carcinoma: A 15-year single-institution study. *Laryngoscope* 2018;128(8):1862-1866. <https://doi.org/10.1002/lary.27031>
22. Harvey JA, Mirza SA, Erwin PJ, Chan AW, Murad MH, Brewer JD. Recurrence and mortality rates with different treatment approaches of Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Jul 6]. *Int J Dermatol* 2021;10.1111/ijd.15753. <https://doi.org/10.1111/ijd.15753>
23. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw042. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw042>

24. Strom T, Carr M, Zager JS, Naghavi A, Smith FO, Cruse CW, et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3572-3578. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5293-1>
25. Andruska N, Mahapatra L, Brenneman RJ, Huang Y, Paniello RC, Puram SV, et al. Regional lymph node irradiation in locally advanced Merkel cell carcinoma reduces regional and distant relapse and improves disease-specific survival. *Radiother Oncol* 2021;155:246-253. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.003>
26. Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, Burgess MA, Silva EG, Roberts D, et al. Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck: Effect of Surgical Excision and Radiation on Recurrence and Survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(2):149-154. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.2.149>
27. Eich HT, Eich D, Staar S, Mauch C, Stützer H, Groth W, et al. Role of Postoperative Radiotherapy in the Management of Merkel Cell Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25(1):50-56. <https://doi.org/10.1097/00000421-200202000-00011>
28. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, Prinzi N, Trevisan F, Dallera P, et al. Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019;134:211-219. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.02.015>
29. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas JS, Pulitzer MP, Allen PJ, et al. Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2012;118(13):3311-3320. <https://doi.org/10.1002/cncr.26626>
30. Grotz TE, Joseph RW, Pockaj BA, Foote RL, Otley CC, Bagaria SP et al. Negative Sentinel Lymph Node Biopsy in Merkel Cell Carcinoma is Associated with a Low Risk of Same-Nodal-Basin Recurrences. *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):4060-4066. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4421-7>
31. Hoeller U, Mueller T, Schubert T, Budach V, Ghadjar P, Brenner W, et al. Regional nodal relapse in surgically staged Merkel cell carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2015;191(1):51-58. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0756-4>
32. Poulsen M, Harvey J. Is there a diminishing role for surgery for merkel cell carcinoma of the skin? A review of current management. *ANZ Journal of Surgery* 2002;72(2):142-146. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1622.2002.02307.x>
33. Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol* 2012;23(4):1074-1080. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr318>
34. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg*. 1999;229(1):97-105. <https://doi.org/10.1097/00000658-199901000-00013>
35. Harrington C, Kwan W. Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience. *Ann Surg Oncol* 2016;23(2):573-578. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4812-9>

36. Wong WG, Stahl K, Olecki EJ, Holguin RP, Pameijer C, Shen C. Survival Benefit of Guideline-Concordant Postoperative Radiation for Local Merkel Cell Carcinoma. *J Surg Res* 2021;266:168-179. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2021.03.062>
37. Meeuwissen JA, Bourne RG, Kearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(2):325-331. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)E0145-A](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)E0145-A)
38. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Cavanaugh SX, Valenzuela F, Herman TS. Treatment of merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27(5):510-515. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000135567.62750.f4>
39. Samimi M, Molet L, Fleury M, Laude H, Carlotti A, Gardair C, et al. Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2016;174(4):813-822. <https://doi.org/10.1111/bjd.14313>.
40. Kervarrec T, Zaragoza J, Gaboriaud P, Le Gouge A, Beby-Defaux A, Le Corre Y, et al. Differentiating Merkel cell carcinoma of lymph nodes without a detectable primary skin tumor from other metastatic neuroendocrine carcinomas: The ELECTHIP criteria. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(5):964-972.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.037>
41. Jaouen F, Kervarrec T, Caille A, Le Corre Y, Dreno B, Esteve E, et al. Narrow resection margins are not associated with mortality or recurrence in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2021;84(4):921-929. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.038>
42. Boccara O, Girard C, Mortier L, Bens G, Saiag P, Guillot B. 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. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138(6-7):475-482. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.01.029>
43. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3564-3571. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5266-4>
44. Paulson KG, Iyer JG, Blom A, Warton EM, Sokil M, Yelistratova L, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. *J Invest Dermatol* 2013;133(3):642-646. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.388>
45. Tarabadkar ES, Fu T, Lachance K, Hippe DS, Pulliam T, Thomas H, et al. Narrow excision margins are appropriate for Merkel cell carcinoma when combined with adjuvant radiation: Analysis of 188 cases of localized disease and proposed management algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2021;84(2):340-347. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.079>
46. Balakrishnan V, Berry S, Stew B, Sizeland A. Benefits of combined modality treatment of Merkel cell carcinoma of the head and neck: single institution experience. *J Laryngol Otol* 2013;127(9):908-916. <https://doi.org/10.1017/S0022215113001862>

47. Marchand A, Kervarrec T, Bhatia S, Samimi M. Pembrolizumab and other immune checkpoint inhibitors in locally advanced or metastatic Merkel Cell Carcinoma: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020;20(12):1093-1106.
<https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1835477>

TABLES

Table I. Baseline characteristics of the 312 patients included, according to primary treatment

	All (N,%) (n=312)	Surgery and aRT (N,%) (n=226)	Surgery (N,%) (n=86)	<i>P-value (Fisher's exact test)</i>
Age				
< 77.2 years	157 (50.3)	127 (56.2)	30 (34.9)	0.001
≥ 77.2 years	155 (49.7)	99 (43.8)	56 (65.1)	
Sex				
Male	149 (47.8)	111 (49.1)	38 (44.2)	0.45
Female	163 (52.2)	115 (50.9)	48 (55.8)	
Primary location (N, %)				
Lumb	174 (55.8)	131 (58.0)	43 (50.0)	0.36
Head and neck	106 (34.0)	70 (31.0)	36 (41.9)	
Trunk	8 (2.5)	6 (2.6)	2 (2.3)	
Occult	23 (7.4)	18 (8.0)	5 (5.8)	
<i>Unknown</i>	<i>1 (0.3)</i>	<i>1 (0.4)</i>	<i>0 (0)</i>	
Performans Status				
0-1	261 (83.6)	194 (85.8)	67 (77.9)	0.07
2-3	28 (9.0)	16 (7.1)	12 (14.0)	
<i>Unknown</i>	<i>23 (7.4)</i>	<i>16 (7.1)</i>	<i>7 (8.1)</i>	
Immunosuppression				
Present	44 (14.1)	34 (15.0)	10 (11.6)	0.58
Absent	268 (85.9)	192 (85.0)	76 (88.4)	
Macroscopic lymph node invasion				
Present	65 (20.8)	48 (21.2)	17 (19.8)	0.76
Absent	246 (78.9)	177 (78.3)	69 (80.2)	
<i>Unknown</i>	<i>1 (0.3)</i>	<i>1 (0.5)</i>	<i>0 (0)</i>	
Sentinel lymph node biopsy(*)				
Not done	155 (63.0)	100 (56.5)	55 (79.7)	0.002
Negative	71 (28.9)	58 (32.8)	13 (18.8)	
Positive	18 (7.3)	17 (9.6)	1 (1.5)	
<i>Unknown</i>	<i>2 (0.8)</i>	<i>2 (1.1)</i>	<i>0 (0)</i>	
AJCC stage				
I	127 (40.7)	88 (38.9)	39 (45.3)	0.33
IIA	75 (24.0)	52 (23.0)	23 (26.7)	
IIB	15 (4.8)	11 (4.9)	4 (4.7)	
IIIA	41 (13.2)	35 (15.5)	6 (7.0)	
IIIB	49 (15.7)	36 (15.9)	13 (15.1)	
<i>Unknown</i>	<i>5 (1.6)</i>	<i>4 (1.8)</i>	<i>1 (1.2)</i>	
Margin status				
Negative	256 (82.1)	188 (83.2)	68 (79.1)	0.23
Positive	35 (11.2)	22 (9.7)	13 (15.1)	
<i>Unknown</i>	<i>21 (6.7)</i>	<i>16 (7.1)</i>	<i>5 (5.8)</i>	

(*) among the 246 patients with no macroscopic lymph node metastases; aRT, adjuvant radiation therapy

Table II. Univariate and multivariate Cox proportional hazard analysis for MCC related death, death from any cause et MCC recurrence (any site)

Covariate	Specific survival				Overall survival				MCC Recurrence (any site)			
	Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis		Multivariate analysis		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	aHR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	aHR (95% CI)	p
Age (years) >77,2 vs ≤ 77,2	2.02 (1.23-3.30)	0.005	2.22 (1.27-3.88)	0.005	2.61 (1.77-3.86)	<0.0001	2.72 (1.74-4.24)	<0.0001	1.82 (1.27-2.61)	0.001	1.78 (1.19-2.69)	0.005
Sex male vs female	1.57 (0.97-2.54)	0.063	1.46 (0.85-2.50)	0.17	1.49 (1.03-2.15)	0.036	1.57 (1.04-2.38)	0.031	1.86 (1.30-2.67)	0.001	1.75 (1.18-2.61)	0.006
AJCC II vs I III vs II	3.32 (1.75-6.31) 3.32 (1.77-6.25)	0.0002 0.0002	2.97 (1.50-5.88) 3.59 (1.81-7.12)	0.002 0.0002	2.37 (1.51-3.73) 1.96 (1.23-3.11)	0.0002 0.0044	2.33 (1.42-3.81) 2.30 (1.38-3.85)	0.001 0.001	2.11 (1.35-3.29) 1.98 (1.26-3.09)	0.001 0.003	1.75 (1.08-2.84) 2.25 (1.38-3.67)	0.023 0.001
Immunosuppression present vs absent	1.80 (1.00-3.24)	0.05	2.30 (1.20-4.40)	0.012	2.03 (1.30-3.17)	0.002	2.49 (1.51-4.10)	0.0003	1.18 (0.72-1.93)	0.50	1.47 (0.87-2.49)	0.14
Performance status 2-3 vs 0-1	2.54 (1.32-4.87)	0.005	1.59 (0.77-3.29)	0.21	3.18 (1.97-5.15)	<0.0001	2.09(1.24-3.54)	0.006	1.91 (1.13-3.24)	0.016	1.41 (0.80-2.50)	0.239
aRT (any site) present vs absent	0.53 (0.00-0.87)	0.012	0.53 (0.00-0.91)	0.021	0.45 (0.00-0.65)	<0.0001	0.43 (0.00-0.64)	<0.0001	0.47 (0.00-0.68)	<0.0001	0.43 (0.00-0.64)	<0.0001
Margin status positive vs negative	4.01 (2.27-7.07)	<0.0001	3.22 (1.73-5.97)	0.0002	3.33 (2.11-5.26)	<0.0001	2.89 (1.73-4.81)	<0.0001	3.23 (2.03-5.12)	<0.0001	2.96 (1.79-4.91)	<0.0001

aRT, adjuvant radiation therapy, HR, Hazard Ratio, aHR, adjusted HR ; CI, confidence interval ; MCC, Merkel Cell Carcinoma

Table III. Multivariate Cox proportional hazard analysis for local, in transit, regional recurrence and distant metastasis free survival

Covariate	Multivariate analysis							
	Local recurrence-free survival		In transit recurrence-free survival		Regional recurrence-free survival		Distant metastasis free survival	
	aHR (95% CI)	p	aHR (95% CI)	p	aHR (95% CI)	p	aHR (95% CI)	p
Age (years) >77,2 vs ≤ 77,2	1.87 (0.58-6.04)	0.29	2.69 (1.19-6.08)	0.017	2.02 (1.17-3.47)	0.012	1.43 (0.84-2.42)	0.185
Sex male vs female	0.75 (0.26-2.16)	0.60	2.95 (1.34-6.53)	0.007	1.08 (0.65-1.80)	0.77	1.76 (1.03-3.00)	0.039
AJCC stge II vs I III vs I	1.01 (0.22-4.66) 2.74 (0.69-10.8)	0.99 0.15	1.73 (0.64-4.67) 3.15 (1.26-7.92)	0.28 0.01	1.75 (0.96-3.20) 1.45 (0.74-2.84)	0.07 0.28	2.40 (1.20-4.80) 4.01 (2.07-7.75)	0.013 <0.0001
Immunosuppression present vs absent	3.73 (1.08-12.91)	0.037	2.47 (1.07-5.71)	0.03	1.64 (0.84-3.18)	0.15	1.39 (0.68-2.84)	0.36
Performance status 2-3 vs 0-1	1.71 (0.44-6.56)	0.43	2.52 (1.01-6.33)	0.05	1.04 (0.48-2.24)	0.92	1.51 (0.71-3.21)	0.28
aRT (any site) present vs absent	0.07 (0.00-0.26)	<0.0001	0.59 (0.27-1.25)	0.17	0.41 (0.00-0.68)	0.001	0.66 (0.39-1.16)	0.148
Margin status positive vs negative	7.20 (2.09-24.87)	0.002	2.83 (1.22-6.54)	0.015	2.74 (1.44-5.22)	0.002	2.77 (1.47-5.21)	0.002

HR, Hazard Ratio; aHR, adjusted HR; CI, confidence interval; aRT, adjuvant radiation therapy

Table IV. Pattern of recurrence and mortality rates, according to site of adjuvant radiation therapy

Event (*)	All (N,%) (n=306)	Tumoral bed aRT			Lymph node area aRT		
		Yes (N%) (n=198)	No (N,%) (n=108)	P-value (Fisher's test)	Yes (N,%) (n=100)	No (N,%) (n=206)	P-value (Fisher's test)
Local recurrence	18 (5.9)	4 (2.0)	14 (13.0)	0.0001	/	/	/
In-transit recurrence	38 (12.4)	23 (11.6)	15 (13.9)	0.550	/	/	/
Regional recurrence	71 (23.2)	35 (17.7)	36 (33.3)	0.002	17 (17.0)	54 (26.2)	0.078
Distant recurrence	71 (23.2)	41 (20.7)	30 (27.8)	0.174	34 (34.0)	37 (18.0)	0.001
Any Recurrence	121 (39.5)	68 (34.3)	53 (49.1)	0.014	42 (42.0)	79 (38.3)	0.450
Death of disease	67 (21.9)	36 (18.2)	31 (28.7)	0.036	31 (31.0)	36 (17.5)	0.008

(*) analysis was performed on the 305 patients with available data regarding site of administration of aRT (tumoral bed, lymph node area). aRT, adjuvant radiation therapy
aRT, adjuvant radiation therapy

FIGURES

Figure 1. Flow chart diagram.

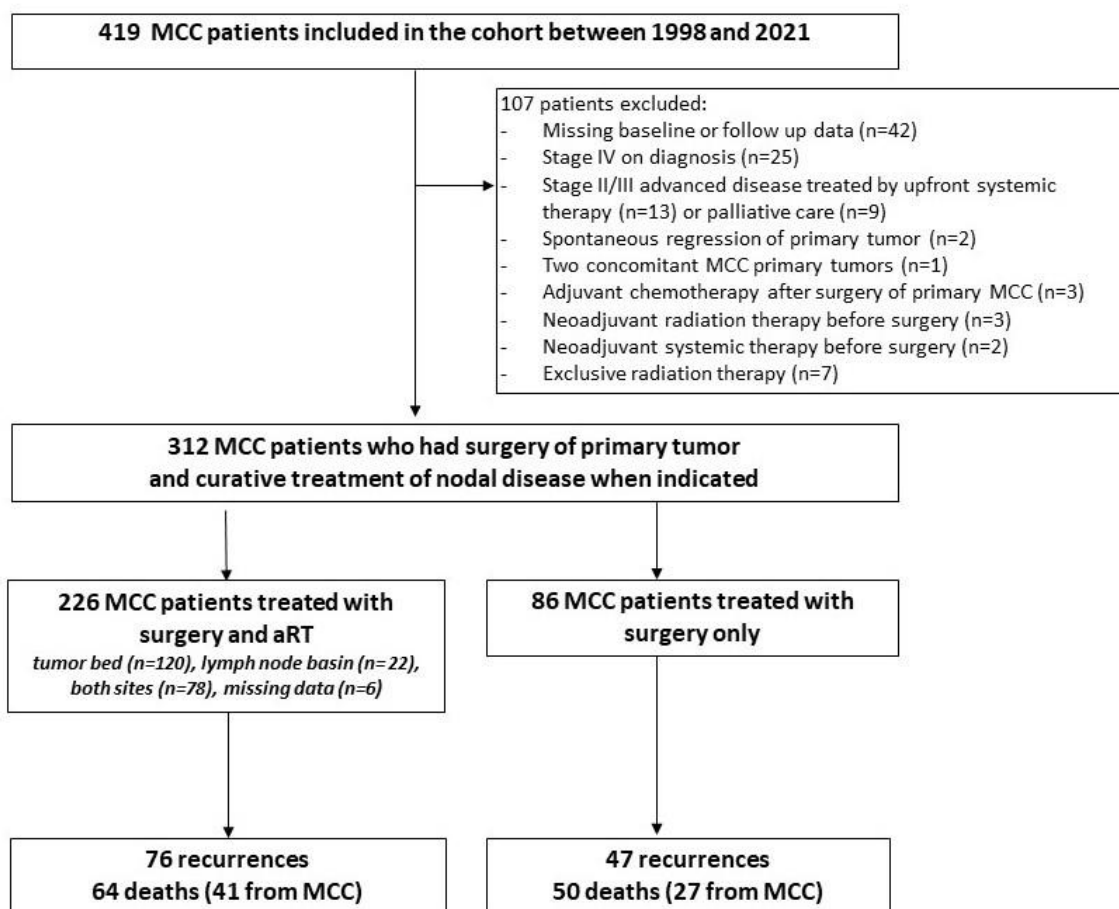


Figure 2. A, MCC-specific survival according to treatment. B, Overall survival according to treatment. C, Recurrence-free survival according to treatment.

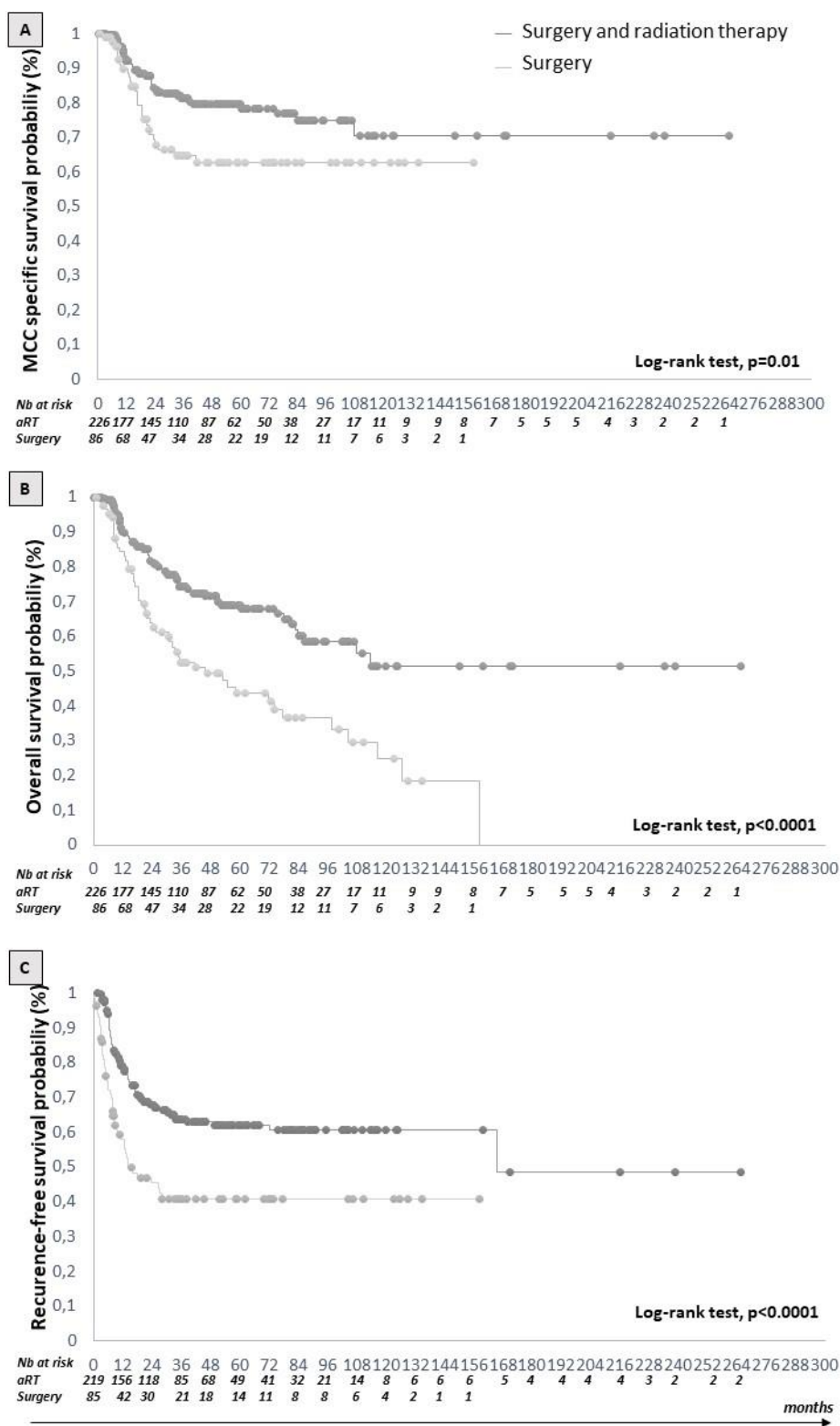
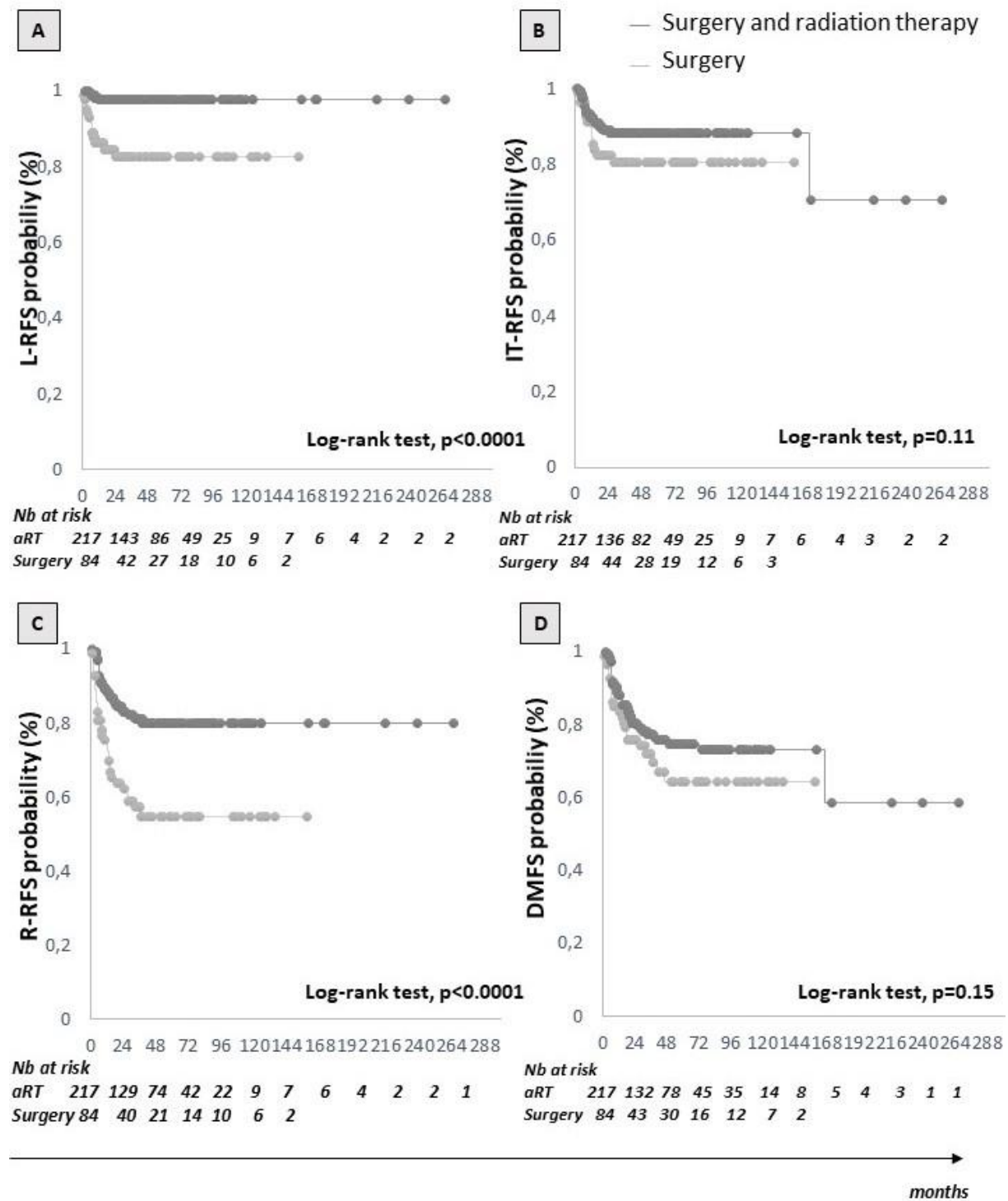


Figure 3. A, L-RFS according to treatment. B, IT-RFS according to treatment. C, R-RFS according to treatment. D, DMFS according to treatment.



One patient had a recurrence with no available data on delay of event, and was excluded from the KM analysis

Figure 4. Pattern of recurrence according to RT on tumor bed, by nodal status

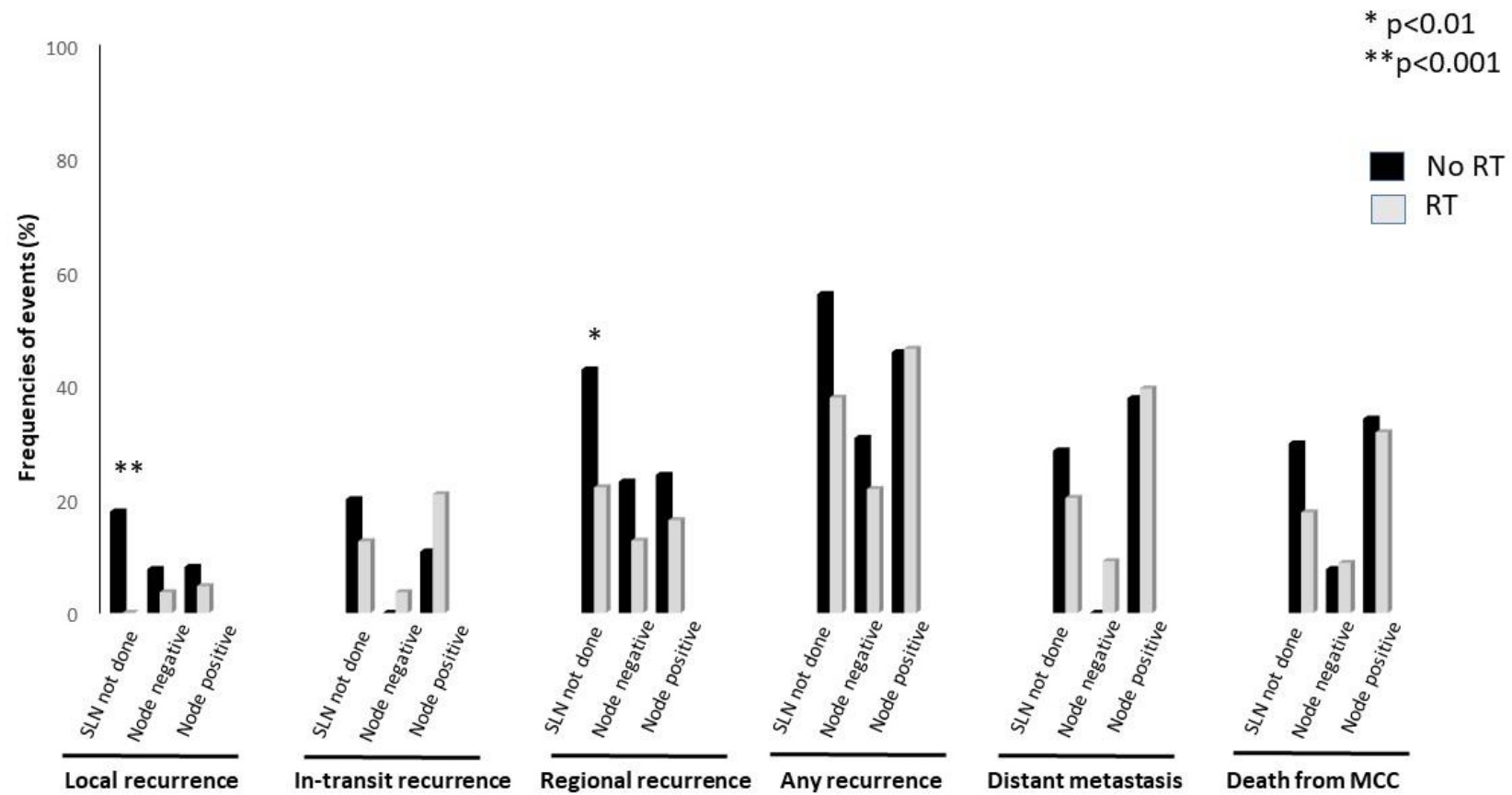
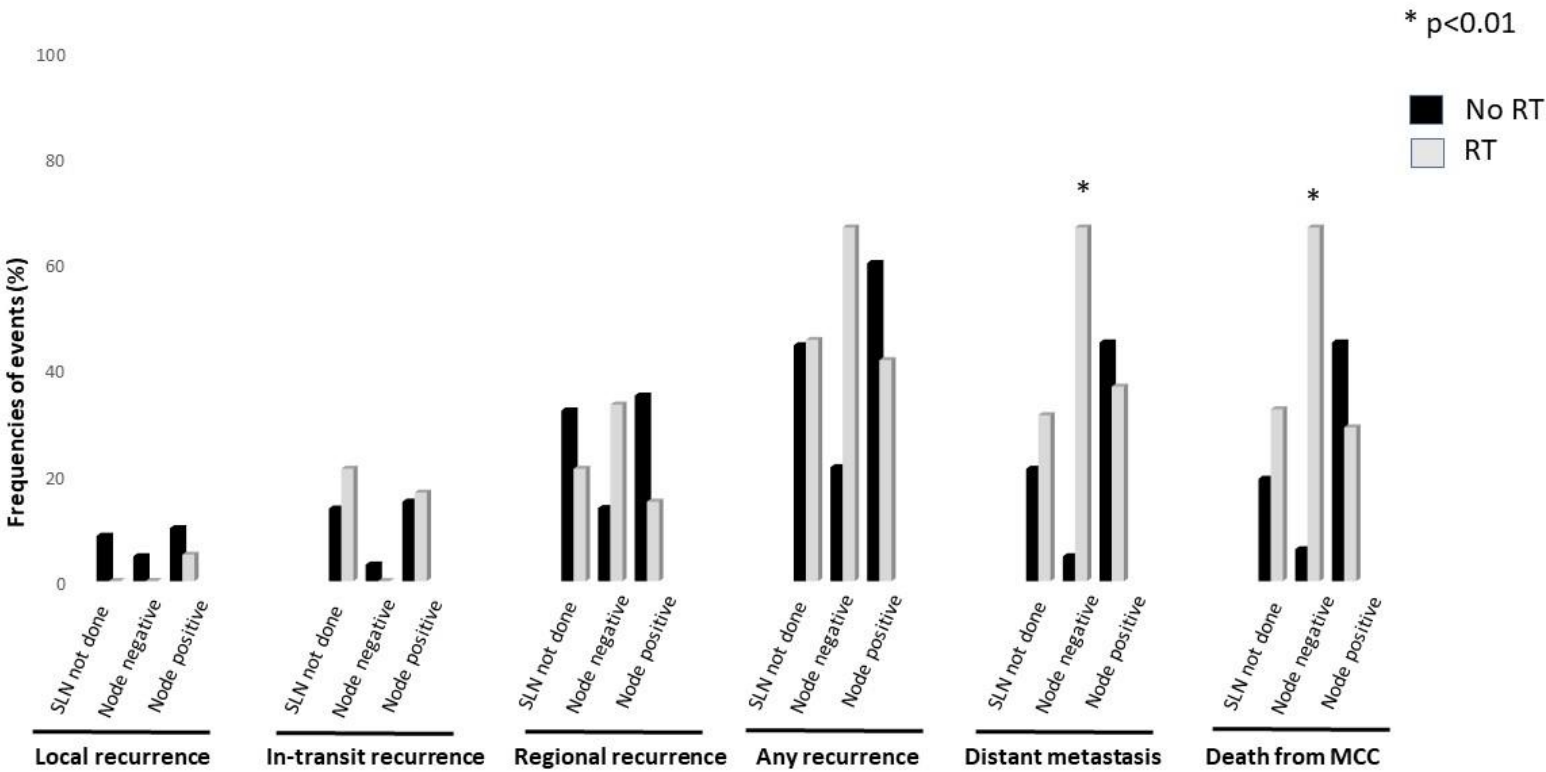


Figure 5. Pattern of recurrence according to regional RT, by nodal status.



ANNEXES

Supplemental Table I. Baseline treatment and pattern of recurrence, according to nodal status at baseline

Primary and Nodal status at baseline	Type of baseline treatment (N,%)	Local recurrence	In transit recurrence	Regional recurrence	Distant recurrence	Total number of recurring patients(**)
Cutaneous primary tumor, no LNM, SLNB not done (n=155) (in-transit mets, n=4)	Local excision + aRT tumor bed (n=61, 39.4%)	0	5	14	9	21
	Local excision (n=55, 35.5%)	10	12	24	16	32
	Local excision + aRT both sites (n=31, 20.0%)	0	7	7	9	14
	Local excision + CLND + aRT tumor bed (n=3, 1.9%)	0	0	0	0	0
	Local excision + aRT LN (n=2, 1.3%)	0	0	0	0	0
	Local excision + aRT (unknown site) (n=2, 1.3%)	0	0	0	0	1
	Local excision + CLND+ aRT both sites (n=1, 0.6%)	0	0	0	1	1
Cutaneous primary tumor, no LNM, SLNB negative (n=71) (in-transit mets, n=2)	Local excision + aRT tumor bed (n=51, 71.9%)	2	2	6	3	10
	Local excision (n=11, 15.5%)	1	0	3	0	4
	Local excision + CLND + aRT tumor bed (n=3, 4.2%)	0	0	0	0	0
	Local excision + aRT both sites (n=2, 2.8%)	0	0	1	1	1
	Local excision + CLND (n=2, 2.8%)	0	0	0	0	0
	Local excision + CLND + aRT both sites (n=1, 1.4%)	0	0	0	1	1
	Local excision + aRT (unknown site) (n=1, 1.4%)	0	0	0	0	0
Cutaneous primary tumor, no LNM, SLNB positive (n=18)	Local excision + CLND + aRT both sites (n=9, 50.0%)	1	1	0	2	2
	Local excision + aRT both sites (n=8, 44.4%)	0	0	1	1	1
	Local excision (n=1, 5.6%)	1	0	0	0	1
Cutaneous primary tumor, LNM (n=42)	Local excision + CLND + aRT both sites (n=18, 42.9 %)	0	3	4	9	11
	Local excision + aRT both sites (n=8, 19.0%)	1	5	2	4	5
	Local excision + CLND (n=8, 19.0%)	0	1	4	4	5
	Local excision (n=4, 9.5%)	1	2	1	2	2
	Local excision + aRT tumor bed (n=2, 4.8%)	0	0	0	1	1
	Local excision + aRT LN (n=1, 2.4%)	0	0	0	0	0
	Local excision + CLND + aRT LN (n=1, 2.4%)	0	0	1	1	1
Occult primary, LNM (n=23)	CLND + aRT LN (n=16, 69.6%)	0	0	1	3	3
	CLND (n=5, 21.7%)	0	0	2	2	3
	Incomplete LND + aRT LN (n=2, 8.7%)	1	1	0	2	2
Cutaneous primary, undetermined nodal status(*) (n=3)	Local excision + aRT (unknown site) (n=3)	0	0	0	1	1
TOTAL		18	39	71	72	123**

(*) Unavailable data regarding node status at baseline (unavailable data on clinical node status n=1; absence of nodal macroscopic disease but unavailable data regarding SLNB procedure n=2)

(**) One patient may have had several (concomitant or consecutive) pattern of recurrences; all recurrences are depicted.

(**) One patient had a in-transit, regional and distant recurrence but with no available data regarding the delay of recurrence and was excluded from the Kaplan-Meier analysis.

aRT, adjuvant radiation therapy ; LNM, lymph node macrometastases; CLND, complete lymph node dissection; SLNB, sentinel lymph node biopsy

Supplemental Table II. Survival estimates at 1, 3 and 5 years, according to primary treatment (surgery vs surgery and aRT).

Survival outcome*	Treatment groups	Number of events	1 year estimates (95%CI)	3 years estimates (95%CI)	5 years estimates (95%CI)	P-value Log-rank test
L-RFS(n=301)	Surgery and aRT (n=217)	5	97.5 (95.3-99.7)	97.5 (95.3-99.7)	97.5 (95.3-99.7)	<0.0001
	Surgery (n=84)	13	86.1 (78.5-93.8)	82.6 (73.8-91.4)	82.6 (73.8-91.4)	
IT-RFS(n=301)	Surgery and aRT (n=217)	24	92.3 (88.6-95.9)	88.1 (83.6-92.7)	88.1 (83.6-92.7)	0.11
	Surgery (n=84)	14	88.1 (80.8-95.4)	80.3 (70.9-89.7)	80.3 (70.9-89.7)	
R-RFS(n=302)	Surgery and aRT (n=218)	37	88.3 (84.0-92.7)	80.9 (75.1-86.6)	80.0 (74.1-85.9)	<0.0001
	Surgery (n=84)	33	73.9 (64.2-83.5)	54.9 (43.0-66.8)	54.9 (43.0-66.8)	
DMFS(n=301)	Surgery and aRT (n=217)	48	88.3 (83.9-92.7)	77.3 (71.2-83.3)	74.6 (68.1-81.2)	0.15
	Surgery (n=84)	23	83.4 (75.1-91.7)	69.7 (58.4-81.0)	64,3 (51.7-76.9)	
Any RFS(n=304)	Surgery and aRT (n=219)	76	78.0 (72.4-83.7)	63.8 (57.0-70.5)	62,1 (55.1-69.1)	< 0.0001
	Surgery (n=85)	46	56.6 (45.7-67.5)	40.8 (29.6-52.0)	40,8 (29.6-52.0)	
DSS(n=312)	Surgery and aRT (n=226)	41	92.1 (88.3-95.8)	81.2 (75.5-86.9)	79,6 (73.7-85.6)	0.01
	Surgery (n=86)	27	88.6 (81.6-95.6)	64.8 (53.8-75.8)	62,8 (51.4-74.1)	
OS(n=312)	Surgery and aRT (n=226)	64	90.2 (86.1-94.3)	74.4 (68.1-80.7)	68,9 (61.8-75.9)	<0.0001
	Surgery (n=86)	50	83.0 (74.9-91.1)	52.5 (41.3-63.8)	43,5 (31.7-55.3)	

*analyzed in patients with available data (delay and pattern of recurrence) regarding the outcome, as indicated in brackets.

aRT, adjuvant radiation therapy ; CI, confidence intervals; L-RFS, Local-Recurrence Free Survival; IT-RFS, In transit-Recurrence Free survival; R-RFS, Regional-Recurrence Free Survival; DMFS, Distant Metastasis Free Survival; RFS, Recurrence Free Survival; DSS, Disease Specific Survival; OS, Overall Survival

Supplemental Table III. Clinical characteristics at baseline, according to tumoral bed and lymph node adjuvant radiation therapy

Characteristics	All (N,%) (n=305)*	aRT on tumor bed			aRT on lymph node area		
		No (N,%) (n=108)	Yes (N,%) (n=198)	P-value (Fisher' exact test)	No (N,%) (n=206)	Yes (N,%) (n=100)	P-value (Fisher' exact test)
Age							
≤ 77.2 years	153 (50.0)	44 (40.2)	109 (55.2)	0.016	97 (47.1)	56 (56.0)	0.143
> 77.2 years	153 (50.0)	64 (59.8)	89 (44.8)		109 (52.9)	44 (44.0)	
Sex							
male	148 (48.4)	51 (47.2)	97 (49.0)	0.767	89 (43.2)	59 (59.0)	0.009
female	158 (51.6)	57 (52.8)	101 (51.0)		117 (56.8)	41 (41.0)	
Primary location**							
Limb	170 (55.6)	44 (51.8)	126 (63.7)	0.124	113 (54.9)	57 (57.0)	<0.0001
Head and neck	104 (34.0)	39 (45.9)	65 (32.8)		83 (40.3)	21 (21.0)	
Trunk	8 (2.6)	2 (2.3)	6 (3.0)		4 (1.9)	4 (4.0)	
Occult**	23 (7.5)	NA**	NA**		5 (2.4)	18 (18.0)	
Unknown	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)		1 (0.5)	0 (0)	
Performans status							
0-1	258 (84.3)	88 (81.5)	170 (85.9)	0.291	171 (83.0)	87 (87.0)	0.968
2-3	27 (8.8)	12 (11.1)	15 (7.6)		18 (8.7)	9 (9.0)	
Unknown	21 (6.9)	8 (7.4)	13 (6.5)		17 (8.3)	4 (4.0)	
Immunosuppression							
present	42 (13.7)	12 (11.1)	30 (15.2)	0.320	28 (13.6)	14 (14.0)	0.923
absent	264 (86.3)	96 (88.9)	168 (84.8)		178 (86.4)	86 (86.0)	
Sentinel lymph node biopsy							
Not done	211 (69.0)	92 (85.2)	119 (60.1)	<0.0001(***)	136 (66.0)	75 (75.0)	<0.0001
Negative	74 (24.2)	14 (13.0)	60 (30.3)		68 (33.0)	6 (6.0)	
Positive	20 (6.5)	2 (1.8)	18 (9.1)		2 (1.0)	18 (18.0)	
Unknown	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.5)		0 (0)	1 (1.0)	
AJCC stages							
I	125 (40.8)	39 (36.1)	86 (43.4)	0.119	114 (55.4)	11 (11.0)	<0.0001
II	89 (29.1)	29 (26.9)	60 (30.3)		63 (30.6)	26 (26.0)	
III	88 (28.8)	39 (36.1)	49 (24.8)		26 (12.6)	62 (62.0)	
Unknown	4 (1.3)	1 (0.9)	3 (1.5)		3 (1.4)	1 (1.0)	
Margin status							
negative	252 (82.4)	77 (71.3)	175 (88.4)	0.152	178 (86.4)	74 (74.0)	0.210
positive	35 (11.4)	15 (13.9)	20 (10.1)		21 (10.2)	14 (14.0)	
Unknown	19 (6.2)	16 (14.8)	3 (1.5)		7 (3.4)	12 (12.0)	

(*) analysis was performed on the 306 patients with available data regarding site of administration of aRT (tumoral bed, lymph node area).

(**) proportional analysis assessing aRT of tumoral bed according to tumor primary location was done among the 282 patients with cutaneous primary MCC (limb, trunk, head and neck), excluding occult primary cases.

aRT, adjuvant radiation therapy; NA, not applicable.

(***) (**) analysis remained significant when excluding patients with occult primary (p=0.002)

Supplemental Table IV. Recurrence patterns in 153 patients without sentinel lymph node biopsy procedure, according to site of aRT

Outcome	All (N,%) (n=153)	aRT on tumor bed			aRT on lymph node area		
		No (N,%) (n=57)	Yes (N,%) (n=96)	P-value (Fisher's exact test)	No (N,%) (n=119)	Yes (N,%) (n=34)	P-value (Fisher's exact test)
Local recurrence							
No	141 (92.2)	46 (80.7)	95 (99.0)	0.0001	108 (90.8)	33 (97.0)	0.024
Yes	10 (6.5)	10 (17.6)	0 (0)		10 (8.4)	0 (0)	
Unknown status	2 (1.3)	1 (1.7)	1 (1.0)		1 (0.8)	1 (3.0)	
In transit recurrence							
No	127 (83.0)	44 (77.2)	83 (86.5)	0.234	101 (84.9)	26 (76.5)	0.304
Yes	23 (15.0)	11 (19.3)	12 (12.5)		16 (13.4)	7 (20.5)	
Unknown status	3 (2.0)	2 (3.5)	1 (1.0)		2 (1.7)	1 (3.0)	
Regional recurrence							
No	106 (69.3)	32 (56.1)	74 (77.1)	0.008	80 (67.2)	26 (76.5)	0.211
Yes	45 (29.4)	24 (42.1)	21 (21.9)		38 (32.0)	7 (20.5)	
Unknown status	2 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.0)		1 (0.8)	1 (3.0)	
Any recurrence							
No	84 (54.9)	25 (43.9)	59 (61.5)	0.027	66 (55.5)	18 (52.9)	0.925
Yes	68 (44.4)	32 (56.1)	36 (37.5)		53 (44.5)	15 (44.1)	
Unknown status	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.0)		0 (0)	1 (3.0)	
Distant metastasis							
No	115 (75.1)	40 (70.2)	75 (78.1)	0.246	93 (78.2)	22 (64.7)	0.244
Yes	35 (22.9)	16 (28.0)	19 (19.8)		25 (21.0)	10 (29.4)	
Unknown status	3 (2.0)	1 (1.8)	2 (2.1)		1 (0.8)	2 (5.9)	
MCC related death							
No	119 (77.8)	40 (70.2)	79 (82.3)	0.08	96 (80.7)	23 (67.7)	0.118
Yes	34 (22.2)	17 (29.8)	17 (17.7)		23 (19.3)	11 (32.3)	

aRT, adjuvant radiation therapy ; MCC, Merkel cell carcinoma

Supplemental Table V. Recurrence pattern in 82 patients with positive sentinel lymph node biopsy or macroscopic lymph node metastasis, according to site of adjuvant radiation therapy

Outcome	All (N,%) (n=82)	aRT on tumor bed			aRT on lymph node area		
		No (N,%) (n=38)	Yes (N,%) (n=44)	P-value (Fisher's exact test)	No (N,%) (n=20)	Yes (N,%) (n=62)	P-value (Fisher's exact test)
Local recurrence							
No	75 (91.5)	34 (89.5)	41 (93.2)	0.524	18 (90.0)	57 (91.9)	0.446
Yes	5 (6.1)	3 (7.9)	2 (4.5)		2 (10.0)	3 (4.9)	
Unknown status	2 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.3)		(0)	2 (3.2)	
In transit recurrence							
No	67 (81.7)	33 (86.9)	34 (77.3)	0.215	17 (85.0)	50 (80.7)	0.86
Yes	13 (15.9)	4 (10.5)	9 (20.4)		3 (15.0)	10 (16.1)	
Unknown status	2 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.3)		(0)	2 (3.2)	
Regional recurrence							
No	64 (78.0)	28 (73.7)	36 (81.8)	0.37	13 (65.0)	51 (82.3)	0.064
Yes	16 (19.6)	9 (23.7)	7 (15.9)		7 (35.0)	9 (14.5)	
Unknown status	2 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.3)		0 (0)	2 (3.2)	
Any recurrence							
No	43 (52.5)	20 (52.6)	23 (52.3)	0.96	8 (40)	35 (56.5)	0.154
Yes	37 (45.1)	17 (44.8)	20 (45.4)		12 (60.0)	25 (40.3)	
Unknown status	2 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.3)		0 (0)	2 (3.2)	
Distant metastasis							
No	49 (59.8)	23 (60.5)	26 (59.1)	0.877	11 (55.0)	38 (61.3)	0.51
Yes	31 (37.8)	14 (36.9)	17 (38.6)		9 (45.0)	22 (35.5)	
Unknown status	2 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.3)		0 (0)	2 (3.2)	
MCC related death							
No	55 (67.1)	25 (65.8)	30 (68.2)	0.818	11 (55.0)	41 (66.1)	0.193
Yes	27 (32.9)	13 (34.2)	14 (31.8)		9 (45.0)	21 (33.9)	

aRT, adjuvant radiation therapy ; MCC, Merkel cell carcinoma

Supplemental Table VI. Recurrence pattern in 70 patients with negative sentinel lymph node biopsy, according to site of adjuvant radiation therapy

Outcome	All (N,%) (n=70)	aRT on tumor bed			aRT on lymph node area		
		No (N,%) (n=13)	Yes (N,%) (n=57)	P-value (Fisher's exact test)	No (N,%) (n=67)	Yes (N,%) (n=3)	P-value (Fisher's exact test)
Local recurrence							
No	65 (92.9)	12 (92.3)	53 (93.0)	0.550	62 (92.5)	3 (100.0)	0.599
Yes	3 (4.3)	1 (7.7)	2 (3.5)		3 (4.5)	0 (0)	
Unknown status	2 (2.8)	0 (0)	2 (3.5)		2 (3.0)	0 (0)	
In transit recurrence							
No	66 (94.2)	13 (100.0)	53 (93.0)	0.353	63 (94.0)	3 (100.0)	0.669
Yes	2 (2.9)	0 (0)	2 (3.5)		2 (3.0)	0 (0)	
Unknown status	2 (2.9)	0 (0)	2 (3.5)		2 (3.0)	0 (0)	
Regional recurrence							
No	58 (82.8)	10 (76.9)	48 (84.2)	0.366	56 (83.6)	2 (66.7)	0.406
Yes	10 (14.3)	3 (23.1)	7 (12.3)		9 (13.4)	1 (33.3)	
Unknown status	2 (2.9)	0 (0)	2 (3.5)		2 (3.0)	0 (0)	
Any recurrence							
No	52 (74.3)	9 (69.2)	43 (75.4)	0.504	51 (76.1)	1 (33.3)	0.103
Yes	16 (22.8)	4 (30.8)	12 (21.1)		14 (20.9)	2 (66.7)	
Unknown status	2 (2.9)	0 (0)	2 (3.5)		2 (3.0)	0 (0)	
Distant metastasis							
No	63 (90.0)	13 (100.0)	50 (87.7)	0.137	62 (92.5)	1 (33.3)	0.006
Yes	5 (7.1)	0 (0)	5 (8.8)		3 (4.5)	2 (66.7)	
Unknown status	2 (2.9)	0 (0)	2 (3.5)		2 (3.0)	0 (0)	
MCC related death							
No	64 (91.4)	12 (92.3)	52 (91.2)	0.899	63 (94.0)	1 (33.3)	0.009
Yes	6 (8.6)	1 (7.7)	5 (8.8)		4 (6.0)	2 (66.7)	

aRT, adjuvant radiation therapy; MCC, Merkel cell carcinoma

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Samir', followed by a large, stylized, sweeping flourish that extends diagonally downwards and to the right.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

POTTIER Cassandre

64 pages – 5 tableaux – 5 figures – 6 annexes

Résumé : Introduction. Le traitement des carcinomes de Merkel stades I-III repose sur l'exérèse de la tumeur primitive et d'éventuelles métastases ganglionnaires. La radiothérapie adjuvante est recommandée en cas de facteurs de risque de récurrence, mais son impact sur le pronostic est controversé. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'impact de la RTa sur la survie, la fréquence et le type de récurrences.

Méthodes. Les patients issus d'une cohorte française multicentrique historico-prospective (1998-2021) étaient inclus s'ils avaient eu un carcinome de Merkel stades I à III traité par chirurgie seule (groupe « chirurgie ») ou associée à une RTa (groupe « chirurgie et RTa »). Les survies globale, spécifique et sans récurrence (toutes récurrences / locales / en transit / régionale / à distance) étaient comparées par analyse uni et multivariée entre les groupes. Les analyses de survie étaient réalisées également selon le site de RTa (lit tumoral/aire ganglionnaire) et le statut ganglionnaire (micro/macrométastatique, ganglion sentinelle négatif, ganglion sentinelle non réalisé)

Résultats. Les patients du groupe « chirurgie et RTa » (n=226, 72,4%) étaient plus jeunes (p=0,0001) et avaient plus fréquemment eu une analyse de ganglion sentinelle (p=0,0002), que ceux du groupe « chirurgie » (n=86, 27,6%) tandis que l'indice de performance de l'OMS ne différait pas entre les groupes. En analyse uni et multivariée, la RTa était associée à une augmentation des survies spécifique, globale et sans récurrence, y compris locale et régionale, sans impact sur la récurrence à distance. En analyse uni et multivariée, la RTa du lit tumoral était associée à une augmentation des survies spécifique, globale et sans récurrence, y compris locale et régionale, sans impact sur la récurrence à distance. Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de la RTa ganglionnaire, y compris pour les patients stades III. En analyse multivariée, seules les marges histologiques négatives (R0) étaient associées à une amélioration de tous les critères de jugement (survie globale, spécifique et tout type de récurrences, y compris à distance).

Discussion. L'ajustement pour les facteurs confondants permet de conforter l'impact de la RTa du lit tumoral sur le contrôle loco-régional de la maladie et sur la survie. L'effet sur la survie spécifique, sans effet sur les métastases à distance, pourrait s'expliquer par le caractère létal des formes locorégionales avancées.

Conclusion. La RTa est associée à une amélioration de la survie et une diminution des récurrences locales et régionales dans cette cohorte rétrospective de carcinomes de Merkel.

Mots clés : carcinome de Merkel – radiothérapie adjuvante – tumeur cutanée – thérapeutique – pronostic

Jury :

Président du Jury :	Professeur Laurent Machet
Directeur de thèse :	Professeur Mahtab Samimi
Membres du Jury :	Docteur Emmanuelle Le Bidre, Docteur Sophie Chapet, Docteur Juliette Robert

Date de soutenance : le 15 octobre 2021