

Année 2022/2023

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Claire COQUELLE**

Né(e) le 11/09/1995 à ARRAS (62)

---

#### TITRE

**Devenir des patients après une première récurrence de carcinome de Merkel :  
une étude rétrospective de 159 cas**

---

Présentée et soutenue publiquement le 21/09/2023 devant un jury composé de :

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

Membres du Jury :

Docteur Jacques Lulin, Dermatologie – Vendôme

Docteur Yannick LE CORRE, Dermatologie-Vénéréologie, PH, CHU – Angers

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

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

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 VOUREC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

**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 Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Luc FAVARD  
Pr Bernard FOUQUET  
Pr Yves GRUEL  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Loïc VAILLANT

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – 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 – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – 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                                                     |
| BACLE Guillaume.....                  | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| BAKHOS David .....                    | Oto-rhino-laryngologie                                          |
| BALLON Nicolas.....                   | Psychiatrie ; addictologie                                      |
| BARBIER François.....                 | Médecine intensive et réanimation                               |
| 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 Frédéric.....        | 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                                                     |
| CAILLE Agnès .....                    | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
| CALAIS Gilles.....                    | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| CAMUS Vincent.....                    | Psychiatrie d'adultes                                           |
| CORCIA Philippe.....                  | Neurologie                                                      |
| COTTIER Jean-Philippe .....           | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| DEQUIN Pierre-François.....           | Thérapeutique                                                   |
| DESMIDT Thomas .....                  | Psychiatrie                                                     |
| DESOUBEAUX Guillaume.....             | Parasitologie et mycologie                                      |
| DESTRIEUX Christophe .....            | Anatomie                                                        |
| DI GUISTO Caroline .....              | Gynécologie obstétrique                                         |
| DIOT Patrice.....                     | Pneumologie                                                     |
| DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....  | Anatomie & cytologie pathologiques                              |
| DUCLUZEAU Pierre-Henri.....           | Endocrinologie, diabétologie, et nutrition                      |
| EHRMANN Stephan .....                 | Médecine intensive – réanimation                                |
| EL HAGE Wissam.....                   | Psychiatrie adultes                                             |
| ELKRIEF Laure.....                    | Hépatologie – gastroentérologie                                 |
| ESPITALIER Fabien.....                | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence              |
| FAUCHIER Laurent .....                | Cardiologie                                                     |
| FOUGERE Bertrand .....                | Gériatrie                                                       |
| FRANCOIS Patrick.....                 | Neurochirurgie                                                  |
| FROMONT-HANKARD Gaëlle .....          | Anatomie & cytologie pathologiques                              |
| GATAULT Philippe.....                 | Néphrologie                                                     |
| GAUDY-GRAFFIN Catherine.....          | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière                   |
| GOUPILLE Philippe .....               | Rhumatologie                                                    |
| GUERIF Fabrice.....                   | Biologie et médecine du développement et de la reproduction     |
| GUILLON Antoine.....                  | Médecine intensive – réanimation                                |
| GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention               |
| 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                                  |

|                               |                                                                 |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| LEGRAS Antoine.....           | Chirurgie thoracique                                            |
| LESCANNE Emmanuel.....        | Oto-rhino-laryngologie                                          |
| LEVESQUE Éric.....            | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| 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                                                       |
| MOREL Baptiste.....           | Radiologie pédiatrique                                          |
| 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                                             |
| 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                               |
| SAUTENET-BIGOT Bénédicte..... | Thérapeutique                                                   |
| THOMAS-CASTELNAU Pierre.....  | Pédiatrie                                                       |
| TOUTAIN Annick.....           | Génétique                                                       |
| 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

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

|                                      |                                                    |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|
| AUDEMARD-VERGER Alexandra.....       | Médecine interne                                   |
| BISSON Arnaud .....                  | Cardiologie (CHRO)                                 |
| BRUNAUT Paul .....                   | Psychiatrie d'adultes, addictologie                |
| CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo .....    | Rhumatologie (au 01/10/2021)                       |
| CLEMENTY Nicolas .....               | Cardiologie                                        |
| DOMELIER Anne-Sophie .....           | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière      |
| DUFOUR Diane .....                   | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....     | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| GARGOT Thomas .....                  | Pédopsychiatrie                                    |
| GOUILLEUX Valérie.....               | Immunologie                                        |
| HOARAU Cyrille.....                  | Immunologie                                        |
| KERVARREC Thibault .....             | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| LE GUELLEC Chantal.....              | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| LEDUCQ Sophie .....                  | Dermatologie                                       |
| LEFORT Bruno .....                   | Pédiatrie                                          |
| LEJEUNE Julien .....                 | Hématologie, transfusion                           |
| LEMAIGNEN Adrien .....               | Maladies infectieuses                              |
| MACHET Marie-Christine .....         | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| MOUMNEH Thomas .....                 | Médecine d'urgence                                 |
| PARE Arnaud.....                     | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie          |
| PIVER Éric.....                      | Biochimie et biologie moléculaire                  |
| ROUMY Jérôme .....                   | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie ..... | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| STEFIC Karl .....                    | Bactériologie                                      |
| TERNANT David.....                   | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| VAYNE Caroline.....                  | Hématologie, transfusion                           |
| 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

---

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| AUMARECHAL Alain .....      | Médecine Générale |
| BARBEAU Ludivine.....       | Médecine Générale |
| CHAMANT Christelle .....    | Médecine Générale |
| ETTORI-AJASSE Isabelle..... | Médecine Générale |
| LAMARRE Valérie.....        | Médecine Générale |
| LE GALLOU Laurence .....    | Médecine Générale |
| PAUTRAT Maxime .....        | 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        |
| BOUTIN Hervé.....             | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253        |
| BRIARD Benoit.....            | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| CHALON Sylvie .....           | Directrice 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             |
| GOMOT Marie.....              | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |
| GOUILLEUX Fabrice .....       | Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001  |
| GUEGUINOU Maxime.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069           |
| 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 .....     | Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253        |
| LE MERRER 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 .....        | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100        |
| RAOUL William .....           | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069           |
| SECHER Thomas.....            | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| SI TAHAR Mustapha .....       | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100        |
| SUREAU Camille .....          | Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259 |
| TANTI Arnaud .....            | Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253           |
| WARDAK Claire.....            | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### *Pour l'éthique médicale*

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

### *Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale*

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

### *Pour l'orthophonie*

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste  
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste  
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste  
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste  
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste  
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste  
SIZARET Eva.....Orthophoniste

### *Pour l'orthoptie*

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes  
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 aux indigents,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

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

## **REMERCIEMENTS**

Au président du Jury,

**Monsieur le Professeur Laurent MACHET**, merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour votre sagesse et votre bienveillance tout au long de cet internat. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A ma directrice de thèse,

**Madame la Professeure Mahtab SAMIMI**, à l'origine de ce projet, qui a su m'accompagner et m'aider pour la rédaction de cette thèse. Merci pour ta disponibilité, ton enseignement, et ta bonne humeur en toutes circonstances. C'est un honneur de travailler à tes côtés.

Aux membres du jury,

**Monsieur le Docteur Yannick LE CORRE**, c'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver, à travers ce travail, l'expression de ma plus grande estime.

**Monsieur le Docteur Jacques LULIN**, merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Tu as su amplifier mon goût pour la chirurgie dermatologique et relevé le défi de me faire apprécier la gériatrie. Merci infiniment pour ta confiance et ton enseignement.

Merci à toute l'**équipe Orléanaise** de m'avoir accueillie et formée quand je n'étais qu'un bébé interne. Merci à toute l'**équipe de dermatologie du CHU** pour votre enseignement, votre patience et votre bienveillance.

Merci à **Jacques, Marion, Agnès et Jean Paul** de m'avoir fait découvrir le joyeux monde de la dermatologie libérale et toutes ses variétés. Vous aurez su inspirer mon métier futur !

Merci à mes co-internes de promo et amies, **Raphaëlle, Claire et Margueritte**, de m'avoir accompagnée pour toutes les étapes de cet internat, et pour toutes les prochaines ! Merci **Claire** pour les heures de train partagées et tous les dossiers épluchés ensemble.

Merci à **Raphaëlle, Margueritte, Cléa, Areti** d'avoir rendu mon arrivée à Orléans plus douce. Merci **Raphaëlle** pour nos fous rires en infectiologie, et à Mme Mille d'y avoir contribué, on se retrouve très vite à Orléans. Merci à **Claire S** d'être venue découvrir la dermatologie et ses merveilleux ulcères et d'avoir ponctué ce semestre de joie et de rires.

Merci à **Areti** pour la vie à tes côtés, ton épaule bienveillante. Un jour on trouvera un sport dans lequel on fera plus de 2 entraînements !

Merci à mes super colocos Martines, **Wafa, Jessica, Alexia, Anaïs**, de m'avoir supportée pendant la rédaction de cette thèse et d'avoir rendu ce semestre si joyeux.

**Anne, Louise, Jean Mii**, merci d'avoir été là dans les moments les plus compliqués comme les plus joyeux de ces années médecine. Pourvu que je vous garde toujours près de moi.

Anne, on aura tout traversé ensemble, depuis ce coup de foudre amical en 2<sup>ème</sup> année, tu es un pilier sur lequel m'appuyer. Louise, tu es un modèle de détermination, merci d'être ce petit rayon de soleil dans ma vie. Jean Mii, merci pour ton humour et ton amitié. **Victoire, Agathe, Camille, Flora, Constance**, merci pour votre bonne humeur et les fous rires qu'on a pu avoir. Les moments et les vacances passés avec vous, bien que peu intelligents, comptent parmi les meilleurs de ces années médecine.

**Nicolas**, depuis l'époque de MSN et nos parties de bowling, merci d'être là depuis plus de 15 ans.

A ma plus vieille amie, **Manon**, merci pour ton soutien à toute épreuve, merci pour ta folie, merci d'écouter toutes mes plaintes, parce qu'on râle beaucoup mais finalement on est toujours contentes d'être ensemble.

**Ludovic**,

Je ne pensais pas remercier un jour la ville d'Orléans qui a permis notre rencontre. Merci pour ta confiance en moi, ton soutien dans tout ce que j'entreprends et pour ton amour. Tu es la plus belle personne que j'ai rencontrée. Merci pour tous les moments passés ensemble, et tous ceux à venir.

**A ma famille**, merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir su me donner l'ambition d'entreprendre ces études et de m'avoir portée jusqu'ici.

**Maman**, tu es mon meilleur soutien, merci pour les innombrables heures d'écoute au téléphone.

**Papa**, merci d'être toujours disponible, même quand il s'agit de changer une roue à 10 000 km de chez nous.

**Papi et Mamie France**, merci pour l'air admiratif que vous portiez à mes notes de dictée et pour les heures passées à me confectionner des petits plats.

Merci à **Marion et Pierre** de m'avoir supportée depuis toute petite. Merci **Simon** pour ton humour, **Joséphine** pour ta bonne humeur communicative, et d'être entrés dans cette famille.

**Marion**, merci d'être une épaule sur laquelle me reposer, merci pour ta positivité et tes bons conseils. Merci à **Gauthier, Thibault, Maxime et Hector** pour la joie que vous apportez à ma vie.

**Valentin, Vincent et Antoine**, merci pour les jolis souvenirs d'enfance.

## **TABLE DES MATIERES**

|                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>RESUME.....</b>                                                            | <b>12</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                         | <b>14</b>  |
| <b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>                                            | <b>155</b> |
| 1.LE CARCINOME A CELLULES DE MERKEL, GENERALITES.....                         | 15         |
| 1.1. ÉPIDEMIOLOGIE .....                                                      | 155        |
| 1.2. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE .....                                | 155        |
| 1.3. ROLE DU POLYOMAVIRUS DE MERKEL (MCPYV).....                              | 155        |
| 1.4. BILAN D'EXTENSION ET STADE TUMORAL AJCC 2017 .....                       | 166        |
| 1.5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....                                      | 166        |
| 2.RECIDIVE DE CCM : FREQUENCE ET FACTEURS DE RISQUE .....                     | 17         |
| 2.1. RISQUE DE RECIDIVE ET MODALITES DE SURVEILLANCE .....                    | 177        |
| 2.2. FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE.....                                      | 188        |
| 3.QUEL EST LE DEVENIR DES PATIENTS APRES UNE PREMIERE RECIDIVE DE CCM ? ..... | 188        |
| 3.1. SURVIE APRES UNE PREMIERE RECIDIVE DE CCM.....                           | 188        |
| 3.2. RISQUE DE DEUXIEME RECIDIVE .....                                        | 19         |
| 3.3. TRAITEMENT DES RECIDIVES.....                                            | 199        |
| 3.4. FACTEURS PRONOSTIQUES APRES RECIDIVE .....                               | 20         |
| 4.CONTEXTE DE L'ETUDE .....                                                   | 20         |
| REFERENCES .....                                                              | 26         |
| <b>ARTICLE SCIENTIFIQUE .....</b>                                             | <b>288</b> |
| INTRODUCTION .....                                                            | 30         |
| MATERIALS AND METHODS.....                                                    | 31         |
| RESULTS .....                                                                 | 322        |
| DISCUSSION .....                                                              | 344        |
| REFERENCES .....                                                              | 3737       |
| TABLES ET FIGURES.....                                                        | 39         |
| SUPPLEMENTAL DATA .....                                                       | 4747       |

## **RESUME**

**Introduction.** Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est un cancer neuroendocrine cutané primitif rare et agressif. Le risque de récurrence est estimé entre 27 et 77 % tous stades confondus. Les facteurs de risque de développer un CCM ont été antérieurement décrits, alors qu'il existe peu de données sur le devenir des patients après une première récurrence. L'objectif principal était d'évaluer la survie spécifique après une première récurrence de CCM. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les facteurs de risque de décès après une première récurrence.

**Matériels et méthodes.** Cette étude se base sur une cohorte historico-prospective de CCM issus de 10 hôpitaux français entre 1998 et 2023. Les patients inclus avaient un CCM de stade AJCC I à III et ayant reçu un traitement initial à visée curative. Les courbes de survie ont été analysées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées selon le test du Log-Rank. Un modèle de régression de Cox univarié et multivarié a été utilisé pour identifier les facteurs de risque de décès.

**Résultats.** Parmi les 498 patients inclus dans la cohorte, 387 patients étaient éligibles dans cette étude dont 159 (41,1 %) avaient récidivé pendant le suivi. La survie spécifique médiane après une première récurrence était de 18,3 mois (IC 95% 12,8-75,3). La survie spécifique médiane après une récurrence à distance était de 10,0 mois (IC 95% 8,1-14,9) contre 75,3 mois (IC 95% 20,5-122,8) après une récurrence locorégionale (log-rank,  $p=0,001$ ). Les patients ayant présenté une récurrence « précoce » (dans les 6 mois après la fin du traitement initial) avaient une survie spécifique médiane de 10,8 mois (IC 95% 9,3-17,2) contre 76,3 mois (IC 95% 22,9-122,8) pour les patients présentant une récurrence plus tardive (log-rank,  $p=0,002$ ). En analyse multivariée, l'immunosuppression (HR 2,36, IC 95% 1,31-4,22) et la survenue d'une « récurrence précoce » (HR 1,88, IC 95% 1,15-3,05) étaient associées à un risque plus élevé de décès lié au CCM, alors que la radiothérapie (HR 0,51, IC 95% 0,00-0,96) ou l'immunothérapie (HR 0,37, 0,00-0,75) comme modalités thérapeutiques de la première récurrence étaient associées à une diminution du risque de décès lié au CCM.

**Discussion.** Dans cette cohorte rétrospective de 498 patients, 159 patients soit 41,1 % ont présenté une récurrence, proportion similaire à celles antérieurement décrites dans d'autres cohortes. La survie spécifique post-récurrence était significativement diminuée après une récurrence à distance (versus une récurrence locorégionale), mais nous n'avons pas mis en évidence de différence pronostique après une récurrence locale, en transit ou régionale. Nos résultats pourront avoir un impact clinique : les patients immunodéprimés ou ceux ayant une « récurrence précoce » (dans les 6 mois après la fin du traitement) sont ceux le plus à risque de décès, justifiant d'une surveillance rapprochée après leur première récurrence et/ou d'un traitement systémique précoce par immunothérapie.

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Merkel Cell Carcinoma (MCC) is a rare and aggressive primitive neuroendocrine carcinoma of the skin. The overall risk of recurrence is estimated between 27 % and 77 % across all stages. Risk factors for developing MCC are well known, whereas there is limited data on the outcomes of patients after a first recurrence. The primary objective was to assess the disease-specific survival (DSS) of MCC patients after a first disease recurrence. The secondary objectives were to assess risk factors of MCC-specific death after a first recurrence.

**Materials and methods.** This study was based on an ongoing cohort of MCC cases (1998-2023) from ten French Hospitals. Inclusion criteria for the current study were patients diagnosed with MCC AJCC stage I to III at baseline who had completed initial treatment by surgery and/or radiation therapy. DSS was analyzed by Kaplan-Meier methods with log-rank tests. Univariate and multivariate Cox proportional hazards analyses were used to identify factors associated with death, estimating hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs).

**Results.** Among the 498 MCC patients included in the cohort, 387 patients were eligible in the analysis, of whom 159 (41.1%) had recurred during follow up. Median DSS after first recurrence was 18.3 months (95% CI 12.8-75.3). Median DSS after a distant recurrence was 10.0 months (95% CI 8.1-14.9) compared to 75.3 months (95% CI 20.5-122.8) after a locoregional recurrence (log-rank  $p=0.001$ ). Patients who had “early” recurrence (within 6 months after completion of baseline treatment) had a median DSS of 10.8 months (95% CI 9.3-17.2) compared to 76.3 months (95% CI 22.9-122.8) in patients who recurred later during disease course (log-rank  $p=0.002$ ). On multivariate analysis, immunosuppression (HR 2.36, 95% CI 1.31-4.22) and “early recurrence” (HR 1.88, 95% CI 1.15-3.05) were associated with increased MCC-specific mortality, while use of radiation therapy (HR 0.51, 95% CI 0.00-0.96) or immune checkpoint inhibitors (HR 0.37, 0.00-0.75) as part of recurrence treatment were associated with decreased risk of death.

**Discussion.** In this retrospective cohort of 498 MCC patients, 159 (41.1 %) experienced a recurrence, s a proportion similar to previously reported cohorts. Post-recurrence DSS was significantly decreased after a distant recurrence compared to locoregional recurrence, but we did not evidence significant difference in outcomes between local,in-transit or regional recurrences. These findings may impact clinical practice, as MCC patients with immunosuppression and/or “early” recurrence (within 6 months after completion of treatment) were identified as having the highest risk of death after first recurrence, leading to close monitoring and early systemic treatment with immunotherapy after a first recurrence.

## **INTRODUCTION GENERALE**

### **1. Le carcinome à cellules de Merkel, généralités**

#### **1.1. Épidémiologie**

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est un carcinome neuroendocrine cutané primitif rare représentant moins d'1 % des cancers cutanés. Son incidence est en augmentation et est estimée à environ 300 nouveaux cas par an en France, avec une tendance à l'augmentation ces dernières décennies [1]. Les facteurs de risque sont l'âge élevé, l'exposition aux rayonnements ultraviolets et l'immunodépression (transplantation d'organe, pathologie hématologique chronique, infection par le VIH) [2], [3]. Le CCM est un cancer agressif avec un potentiel métastatique élevé. La survie à 5 ans est estimée à 51 % pour les formes localisées (stades I et II de la classification AJCC), 35 % en cas d'extension ganglionnaire (stade III) et 14 % au stade métastatique (stade IV) [4].

#### **1.2. Diagnostic clinique et histologique**

Le CCM se présente sous la forme d'un nodule cutané ou sous-cutané, indolore, érythémato-violacé, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, à croissance rapide [5]. Il survient surtout en zone photo-exposée, avec une prédilection pour la tête et le cou (46 %), puis les membres (40 %) et le tronc [1]. Il est révélé par des métastases ganglionnaires sans primitif cutané dans 5 à 10 % des cas, probablement en lien avec des phénomènes de régression [6].

Le diagnostic de certitude est établi par l'étude histologique et immunohistochimique. La tumeur est le plus souvent dermo-hypodermique, constituée de petites cellules rondes basophiles avec un gros noyau lobulé et un cytoplasme peu abondant. L'étude immunohistochimique de la tumeur est indispensable pour porter un diagnostic de certitude. Le CCM est caractérisé par l'expression de marqueurs épithéliaux : la cytokératine 20, présent dans plus de 90 % des CCM et de marqueurs neuro-endocrines : Neuron Specific Enolase (NSE), chromogranine, synaptophysine [7].

#### **1.3. Rôle du Polyomavirus de Merkel (MCPyV)**

En 2008, le génome d'un polyomavirus jusqu'alors non décrit a été identifié dans le génome des échantillons de CCM, constituant la première description du polyomavirus de Merkel [8]. Il s'agit d'un virus ubiquitaire, dont la primo-infection a lieu dans l'enfance, avant d'établir une infection latente asymptomatique dans un réservoir inconnu, probablement cutané. L'hypothèse

actuelle est que l'immunodépression / immunosénescence conduit à une réactivation de la réplication virale, puis de façon exceptionnelle à l'intégration du génome viral dans une cellule hôte non identifiée, très probablement épithéliale. L'intégration et la survenue systématique de mutations du génome viral entraînent la perte des capacités répliquatives et la surexpression des oncoprotéines virales (les antigènes T), qui à leur tour induisent une dérégulation des mécanismes de prolifération cellulaire, d'apoptose, d'autophagie. Ce mécanisme oncogène viro-induit est décrit pour 80% des CCM. Les CCM viro-négatifs représentent 20 % des CCM et sont liés à des mutations induites par le rayonnement UV [9].

#### **1.4. Bilan d'extension et stade tumoral AJCC 2017**

Le bilan d'extension repose sur un examen clinique complet, une échographie des aires ganglionnaires de drainage, et une imagerie corps entier ; le TEP-FDG étant le plus sensible pour la détection des métastases de CCM [10]. En l'absence de métastase, une analyse du ganglion sentinelle est préconisée au moment de la chirurgie de la tumeur primitive [11], retrouvant des micrométastases dans 1/3 des cas [12]. Le stade de la maladie repose sur la 8<sup>ème</sup> classification AJCC de 2017 (**Tableau 1**) se basant sur les données du registre national américain du cancer (US National Cancer DataBase) contenant 9 387 patients [4].

#### **1.5. Prise en charge thérapeutique**

Les recommandations actuelles reposent principalement sur des avis d'experts et des études rétrospectives, en fonction du stade AJCC et des particularités du patient (âge, comorbidités, localisation de la tumeur...) [10], [11].

*Aux stades localisés* (stades AJCC I et II), la prise en charge repose sur une exérèse de la tumeur avec des marges d'au moins 1 cm, associée à une radiothérapie adjuvante du lit tumoral dans les 8 semaines suivant la chirurgie. Le ganglion sentinelle est réalisé de façon systématique en l'absence d'atteinte ganglionnaire ou de métastase à distance à l'imagerie.

*En cas d'atteinte ganglionnaire micrométastatique* (stade AJCC IIIA), le traitement de la lésion primitive est associé à une radiothérapie adjuvante de l'aire ganglionnaire atteinte (50-55 Gy), seule ou en association avec un curage de l'aire ganglionnaire.

*En cas d'atteinte ganglionnaire macrométastatique* (stade AJCC IIIB), un curage ganglionnaire est recommandé, et une radiothérapie adjuvante doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), et est surtout recommandée en cas d'atteinte ganglionnaire multiple ou d'extension extracapsulaire.

**Tableau 1. Stade tumoral AJCC 2017 du CCM**

| Stade                     |              | T (Tumeur)                                                    | N (atteinte ganglionnaire)                                                                      | M (métastase) | Survie globale à 5 ans (%) |
|---------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|
| <b>Stade localisé</b>     |              |                                                               |                                                                                                 |               |                            |
| <b>0</b>                  |              | In situ                                                       | Négatif                                                                                         | Négatif       |                            |
| <b>I</b>                  | Clinique     | T1 ≤ 2cm                                                      | Négatif – examen clinique                                                                       | Négatif       | 45,0                       |
|                           | Histologique | T1 ≤ 2cm                                                      | Négatif – examen histologique                                                                   | Négatif       | 62,8                       |
| <b>IIA</b>                | Clinique     | 2cm < T2 ≤ 5cm<br>T3 > 5cm                                    | Négatif - examen clinique                                                                       | Négatif       | 30,9                       |
|                           | Histologique | 2cm < T2 ≤ 5cm<br>T3 > 5cm                                    | Négatif - examen histologique                                                                   | Négatif       | 54,6                       |
| <b>IIB</b>                | Clinique     | T4 – envahissement osseux, musculaire, du fascia ou cartilage | Négatif - examen clinique                                                                       | Négatif       | 27,3                       |
|                           | Histologique | T4 – envahissement osseux, musculaire, du fascia ou cartilage | Négatif - examen histologique                                                                   | Négatif       | 34,8                       |
| <b>Stade locorégional</b> |              |                                                               |                                                                                                 |               |                            |
| <b>III</b>                | Clinique     | Tout T                                                        | Positif – examen clinique uniquement                                                            | Négatif       |                            |
| <b>IIIA</b>               | Histologique | Tout T                                                        | Positif – examen histologique uniquement (biopsie du ganglion sentinelle)                       | Négatif       | 39,7                       |
|                           |              | Pas de tumeur primitive (“occulte”)                           | Positif – examens clinique et histologique                                                      | Négatif       | 42,2                       |
| <b>IIIB</b>               | Histologique | Tout T                                                        | Positif (métastase ganglionnaire régionale et/ou en transit) – examens clinique et histologique | Négatif       | 26,8                       |
| <b>Stade métastatique</b> |              |                                                               |                                                                                                 |               |                            |
| <b>IV</b>                 |              | Tout T                                                        | Tout N                                                                                          | Positif       | 13,5                       |

*Au stade métastatique (stade AJCC IV), le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne repose sur l’immunothérapie par un anticorps anti-PD-1/PD-L1 (avelumab, nivolumab, pembrolizumab dans les recommandations américaines ; avelumab dans les recommandations européennes), puis sur une chimiothérapie avec des combinaisons de sels de platine, étoposide, taxanes et anthracyclines.*

## **2. Récidive de CCM : fréquence et facteurs de risque**

### **2.1. Risque de récurrence et modalités de surveillance**

Le risque de récurrence après prise en charge thérapeutique initiale est de 40 % tous stades confondus, avec un risque élevé durant la première année : 11 % pour les stades I, 33 % pour les stades IIA et IIB, 30 % pour les stades IIIA, 45 % pour les stades IIIB, et 58 % pour les

stades IV. Il est estimé que 95 % des récurrences surviennent dans les 3 ans suivant le diagnostic [13]. Les recommandations européennes et américaines s'accordent sur une surveillance clinique et échographique locorégionale tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis un TDM corps entier ou un TEP-FDG tous les 3 à 6 mois selon le stade [10], [11].

## **2.2. Facteurs de risque de récurrence**

Les facteurs pronostiques du CCM (risque de récurrence, risque de décès) ont été largement étudiés dans la littérature. Les principaux facteurs pronostiques rapportés sont le stade AJCC [4], les critères histologiques tels que l'épaisseur tumorale, l'envahissement lymphatique et vasculaire, la présence d'embolies [14], l'immunodépression à type de défaut d'immunité cellulaire T [15], des facteurs liés au traitement comme une exérèse initiale incomplète [16]. Les CCM viropositifs seraient de meilleur pronostic que les CCM vironégatifs [17].

## **3. Quel est le devenir des patients après une première récurrence de CCM ?**

La fréquence des récurrences et les facteurs de risque de récurrence sont bien décrits dans la littérature. Toutefois, il existe peu de données sur le devenir des patients après une première récurrence de leur CCM après la prise en charge thérapeutique initiale. Les études dont une partie des résultats décrit le devenir des patients CCM après une première récurrence sont synthétisées dans le **Tableau 2**. La plupart de ces études incluent des patients métastatiques après récurrence mais également des patients métastatiques d'emblée [18]–[20]. Les principales données issues de ces études sont décrites ci-dessous : survie globale/spécifique après une première récurrence ; survie selon le pattern de récurrences ; traitement des récurrences ; facteurs pronostiques après une première récurrence.

### **3.1. Survie après une première récurrence de CCM**

#### ***Survie globale (toutes récurrences confondues)***

Dans l'étude rétrospective de Eng TY et al de 2004 [19] (n = 46), la survie globale après une première récurrence de CCM (toutes récurrences confondues) était de 37 % à 15 mois, mais ce chiffre comporte à la fois des patients ayant récidivé et des patients ayant progressé d'emblée après la prise en charge initiale (non répondeurs).

### ***Survie spécifique (toutes récurrences confondues)***

Dans une étude rétrospective de 51 patients ayant récidivé après un CCM de la tête et du cou résécable chirurgicalement, le taux de survie spécifique après récurrence (tous stades confondus) à 5 ans était de 40 % [21].

### ***Survie selon le type de récurrence (locale, locorégionale, à distance)***

La majorité des études ont évalué ce paramètre, dont les résultats sont globalement cohérents : la survie dépend du type de récurrence (locale / locorégionale ou à distance). Dans l'étude de Eng et al. comprenant 46 patients dont 35 récurrences, la médiane de survie globale après une récurrence locale (n=11) était de 32 mois ; après une récurrence ganglionnaire (n=6) de 44 mois ; et après une récurrence à distance (n=11) de 12 mois [19]. Ces données sont cohérentes avec une étude de Lewis et al. comportant 215 patients (194 patients avec récurrence métastatique à distance, et 21 patients métastatiques d'emblée) : la médiane de survie spécifique après métastase à distance était de 359 jours, correspondant à une survie spécifique à 1, 3 et 5 ans, respectivement, de 45 %, 22 % et 18 % [20]. De même, dans l'étude de Grotz TE et al. (70 patients avec récurrence locorégionale : 25 récurrences locales, 18 récurrences en transit et 27 récurrences ganglionnaires régionales), la survie globale à 1, 2 et 3 ans après cette première récurrence locorégionale était respectivement de 72 %, 48 % et 39 % [22]. Dans l'étude de Tieniber et al. (420 patients présentant un CCM de stade I et II, dont 81 ayant récidivé), le taux de survie spécifique à 5 ans était plus important après une récurrence locorégionale (75,9 %) qu'après une récurrence à distance (54,9%) [23]. Pour les CCM de la tête et du cou (Gillenwater et al, 51 patients), le taux de survie spécifique était de 47 % après une récurrence locale, 48 % après une locorégionale et 12 % après une récurrence à distance [21].

### **3.2. Traitement des récurrences**

Dans l'étude de Eng et al. (46 patients), les traitements des 11 récurrences locales reposait en 1<sup>er</sup> lieu sur un traitement combiné chirurgie +/- radiothérapie et/ou chimiothérapie (6 patients), une chirurgie seule (3 patients), ou radiothérapie et/ou chimiothérapie (3 patients). Les traitements des 6 récurrences locorégionales reposaient sur un traitement combiné chirurgie +/- radiothérapie et/ou chimiothérapie (5 patients) ou une radiothérapie seule (1 patient). Le traitement des récurrences à distance ou combinées (18 patients) reposait sur les soins de confort exclusifs en 1<sup>er</sup> lieu (10 patients), un traitement combiné chirurgie +/- radiothérapie et/ou chimiothérapie (6 patients), une radiothérapie seule (1 patient), une chimiothérapie seule (1 patient). Aucune différence significative d'efficacité sur la survie n'a pu être mise en évidence sur les traitements

en raison du faible effectif [19]. Dans l'étude de Grotz et al. (70 patients ayant présenté une récurrence locorégionale), le traitement de ces récurrences locorégionales était en majorité une chirurgie associée à une radiothérapie (52,9 %), une chirurgie seule (25,7 %), une radiothérapie seule (7,1 %) +/- associée à une chimiothérapie, une chimiothérapie seule (4,3 %) et 10 % des patients n'ont pas eu de traitement (10 %) [22]. Les autres études n'ont pas décrit les traitements des récurrences.

### **3.3. Facteurs pronostiques après récurrence**

Dans l'étude de Gillenwater et al. (66 patients), les facteurs de risque de décès après récurrence étaient la survenue de plusieurs récurrences successives et la présence d'une récurrence comportant plusieurs métastases à distance [21]. Dans l'étude de Grotz et al. comportant 70 patients ayant présenté une récurrence locorégionale, les facteurs de risque de décès après la première récurrence locorégionale étaient : l'âge élevé, l'atteinte ganglionnaire initiale (stade AJCC III), l'absence de traitement par radiothérapie de la première récurrence, un délai court entre la 1<sup>ère</sup> chirurgie et la 1<sup>ère</sup> récurrence [22]. Les autres études n'ont pas évalué les facteurs pronostiques après récurrence.

## **4. Contexte de l'étude**

En 2008, une cohorte de patients atteints d'un CCM a été créée à partir d'un réseau multicentrique de cliniciens et d'anatomopathologistes au sein de la région Grand Ouest. 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 actuellement environ 500 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.

Les patients inclus dans cette thèse présentaient un CCM aux stades AJCC I à III au diagnostic, ayant eu un traitement complet (chirurgie, radiothérapie ou combinaison chirurgie et radiothérapie). Les critères d'exclusion étaient les patients présentant un stade III avancé (non résécable chirurgicalement et/ou par radiothérapie) et les patients présentant un stade IV au

diagnostic, ou les patients ayant trop de données manquantes. La récurrence de CCM était définie par la réapparition de la maladie après la fin du traitement initial.

L'objectif principal de notre étude était de décrire le devenir des patients après une première récurrence de CCM, en termes de survie spécifique. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs pronostiques de survie spécifique après une première récurrence de CCM, en particulier selon le type de récurrence, le délai de récurrence et les traitements de récurrence.

**Tableau 2. Synthèse des études décrivant le devenir des patients après une 1<sup>ère</sup> récurrence**

| Auteur, année                          | Type d'études, effectif                           | Patients inclus                                                                                                                                                               | Résultats principaux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gillenwater et al, 2001</b><br>[21] | Étude rétrospective<br><i>Population : n = 66</i> | Patients présentant un CCM de la tête et du cou résécable<br><br>dont 51 récurrences                                                                                          | Données de survie spécifique (décès liés à la maladie) selon le type de récurrence :<br><br>⇒ Parmi toutes récurrences confondues : 60 % de décès (31/51)<br>⇒ Parmi les patients ayant récidivé 1 fois : 53 % de décès (10/19)<br>⇒ Parmi les patients ayant récidivé plusieurs fois : 66 % de décès (21/32)<br>⇒ Parmi les patients ayant une récurrence locale : 53 % de décès (9/17)<br>⇒ Parmi les patients ayant une récurrence locorégionale ganglionnaire : 52 % de décès (13/25)<br>⇒ Parmi les patients avec métastases à distance : 88 % de décès (21/24)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Eng TY et al, 2004</b> [19]         | Étude rétrospective<br><i>Population : n = 46</i> | CCM tous stades confondus dont :<br><br>- 35 récurrences (locales n=11, régionales n=6, à distance n=11, combinées n=7)<br>- 11 « persistance locale » de la tumeur primitive | ⇒ Taux de survie globale après récurrence ou progression : 37 % à 15 mois<br><br>⇒ Traitements de récurrence reçus selon le type de récurrence :<br>- Locale (n = 11) : chirurgie seule (3), combinaison chirurgie +/- radiothérapie et/ou chimiothérapie (6), radiothérapie et/ou chimiothérapie (2)<br>- Locorégionale (n = 6) : combinaison chirurgie +/- radiothérapie et/ou chimiothérapie (5), radiothérapie seule (1)<br>- A distance ou combinée (n = 18) : combinaison chirurgie +/- radiothérapie et/ou chimiothérapie (6), radiothérapie seule (1), chimiothérapie seule (1), soins de confort exclusifs (10)<br><br>Pas de différence significative mise en évidence en termes d'efficacité entre les différents traitements<br><br>⇒ Durée médiane de survie globale après une récurrence locale : 32 mois ; après une récurrence ganglionnaire : 44 mois ; après une récurrence à distance : 12 mois ; après une maladie « persistante » : 8 mois<br><br>⇒ Survie cumulée après une 1 <sup>ère</sup> récurrence significativement meilleure pour les stades initiaux locaux versus locorégionaux et à distance (p = 0,0014) |

|                                             |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Grotz TE et al, 2012</b><br/>[22]</p> | <p>Étude rétrospective<br/><i>Population : n = 70</i></p> | <p>CCM de stade initial I, II et III présentant une récurrence locorégionale après traitement initial</p> <p>En cas de récurrences multiples, la récurrence était définie par le site le plus avancé (régional &gt; en transit &gt; locale)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 récurrences locales</li> <li>- 18 récurrences en transit</li> <li>- 27 récurrences ganglionnaires régionales</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Traitement de la récurrence : chirurgie + irradiation (52,9 %), chirurgie seule (25,7 %), irradiation seule (7,1 %) (+/-) chimiothérapie, chimiothérapie seule (4,3 %), pas de traitement (10 %)</li> <li>⇒ Survie globale à 1, 2 et 3 ans après la 1<sup>ère</sup> récurrence locorégionale : 72 %, 48 %, 39 %</li> <li>⇒ Survie sans récurrence à 1 et 3 ans après la 1<sup>ère</sup> récurrence LR : 59% et 48%</li> <li>⇒ Survie sans récurrence LR à 1 et 3 ans après la 1<sup>ère</sup> récurrence LR : 82 et 75%</li> <li>⇒ Survie sans récurrence à distance à 1 et 3 ans après la 1<sup>ère</sup> récurrence LR : 73 et 56%</li> <li>⇒ Pas de différence significative en termes de survie globale entre les 3 types de récurrences locorégionales (locale, en transit, ganglionnaire régionale)</li> <li>⇒ Risque de 2<sup>ème</sup> récurrence locorégionale : 17 % (12 patients), délai médian de 5 mois après 1<sup>ère</sup> récurrence locorégionale (IQR 3 – 10 mois)<br/>Facteurs prédictifs de 2<sup>ème</sup> récurrence locorégionale : sexe masculin, type de récurrence (en transit &gt; régionale ou locale)</li> <li>⇒ Risque de 2<sup>ème</sup> récurrence à distance : 37 % (26 patients), délai médian de 8 mois après 1<sup>ère</sup> récurrence locorégionale (IQR 2 – 21 mois)<br/>Facteurs prédictifs péjoratifs : localisation de la récurrence sur le tronc ou les fesses, <b>atteinte ganglionnaire initiale</b>, délai court entre 1<sup>ère</sup> chirurgie et 1<sup>ère</sup> récurrence locorégionale, type de 1<sup>ère</sup> récurrence : ganglionnaire par rapport aux récurrences locales ou en transit</li> <li>⇒ Médiane de survie globale après 1<sup>ère</sup> récurrence locorégionale : 15 mois (IQR 5-30 mois)<br/>Facteurs prédictifs péjoratifs : âge élevé, <b>atteinte ganglionnaire initiale</b>, absence de traitement par radiothérapie de la 1<sup>ère</sup> récurrence, délai court entre 1<sup>ère</sup> chirurgie et 1<sup>ère</sup> récurrence</li> </ul> |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                             |                                                            |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Lewis CW et al, 2019</b><br/>[20]</p> | <p>Étude rétrospective<br/><i>Population : n = 215</i></p> | <p>CCM de stade IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 21 patients d'emblée métastatiques</li> <li>- 194 récidives à distance</li> </ul>                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Survie spécifique à partir du diagnostic de métastase à distance (critère de jugement principal) : à 1, 3 et 5 ans : 45 %, 22 %, 18 %, médiane de 359 jours</li> <li>⇒ Facteurs pronostiques de décès : sites multiples métastatiques, métastase hépatique ou ganglionnaire, immunodépression, sexe masculin</li> <li>⇒ Pronostic en terme de survie non significativement différent entre les CCM au stade IV d'emblée et les récidives sous forme métastatique (HR 0.76, CI 0.44-1.29)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Mc Evoy AM et al, 2022</b> [13]</p>   | <p>Étude prospective<br/><i>Population : n = 618</i></p>   | <p>Tout patient présentant un CCM, dont 223 récidives</p> <p>En cas de récidives multiples, la récidive était définie par le site le plus avancé (distance &gt; régional &gt; en transit &gt; locale)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Taux de récidive tous stades confondus à 5 ans : 40 % (95% CI 36-43%)</li> <li>⇒ Taux de récidive par stade durant la 1<sup>ère</sup> année suivant le diagnostic : 11 % pour les stades I, 33 % pour les stades IIA et IIB, 30 % pour les stades IIIA, 45 % pour les stades IIIB, et 58 % pour les stades IV</li> <li>⇒ Analyse de survie spécifique, incluant les variables stade au diagnostic / site de récidive (local / non local) :<br/>Survie à 5 ans après récidive locale versus récidive à distance : 95% versus 41%</li> </ul> <p>Pour les CCM stades I-II au diagnostic initial :<br/>Survie spécifique après une 1<sup>ère</sup> récidive significativement plus courte après une récidive non locale (survie de 85 % à 5 ans pour les récidives locales ; 45 % à 5 ans pour les récidives non locales) (p = 0,04)</p> <p>Pour les CCM stades III-IV au diagnostic initial :<br/>Pas de différence significative de survie spécifique après une 1<sup>ère</sup> récidive locale versus non locale (p = 0,89)</p> |

|                                  |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tieniber et al, 2023 [23]</b> | <p>Etude rétrospective</p> <p><i>Population : n = 420</i></p> | <p>Patients présentant un CCM de stade I et II, dont 81 récurrences :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17 récurrences locales</li> <li>- 42 récurrences régionales</li> <li>- 12 récurrences à distance</li> <li>- 10 récurrences multiples</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Taux de récurrence : 19,3 % (81 patients) dont : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17 récurrences locales</li> <li>- 42 récurrences régionales</li> <li>- 12 récurrences à distance</li> <li>- 10 sites multiples de récurrence</li> </ul> </li> <li>⇒ Délai médian de récurrence : 7,5 mois (IQ 3,5-11,5) pour les récurrences locorégionales, 14 mois (IQ 7-21) pour les récurrences à distance</li> <li>⇒ Taux de survie spécifique à 5 ans après une récurrence locorégionale 75,9 %, après une récurrence à distance 54,9 % (p &lt; 0,05)</li> </ul> |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Références

- [1] M. Fondain *et al.*, « Merkel cell carcinoma in France: a registries-based, comprehensive epidemiological survey », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 32, n° 8, p. 1292-1296, août 2018, doi: 10.1111/jdv.14798.
- [2] T. I. Tarantola *et al.*, « Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 68, n° 3, p. 425-432, mars 2013, doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.036.
- [3] E. A. Engels, M. Frisch, J. J. Goedert, R. J. Biggar, et R. W. Miller, « Merkel cell carcinoma and HIV infection », *The Lancet*, vol. 359, n° 9305, p. 497-498, févr. 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)07668-7.
- [4] K. L. Harms *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.*, vol. 23, n° 11, p. 3564-3571, oct. 2016, doi: 10.1245/s10434-016-5266-4.
- [5] M. Heath *et al.*, « Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the “AEIOU” features », 2008.
- [6] A. Bertolotti *et al.*, « Merkel Cell Carcinoma: Complete Clinical Remission Associated With Disease Progression », *JAMA Dermatol.*, vol. 149, n° 4, p. 501, avr. 2013, doi: 10.1001/jamadermatol.2013.2596.
- [7] T. Kervarrec *et al.*, « Histogenesis of Merkel Cell Carcinoma: A Comprehensive Review », *Front. Oncol.*, vol. 9, p. 451, juin 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00451.
- [8] H. Feng, M. Shuda, Y. Chang, et P. S. Moore, « Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma », *Science*, vol. 319, n° 5866, p. 1096-1100, févr. 2008, doi: 10.1126/science.1152586.
- [9] R. Houben, B. Celikdemir, T. Kervarrec, et D. Schrama, « Merkel Cell Polyomavirus: Infection, Genome, Transcripts and Its Role in Development of Merkel Cell Carcinoma », *Cancers*, vol. 15, n° 2, p. 444, janv. 2023, doi: 10.3390/cancers15020444.
- [10] « NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel Cell Carcinoma, 2023 ».
- [11] M.-L. Gauci *et al.*, « Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022 », *Eur. J. Cancer*, vol. 171, p. 203-231, août 2022, doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.043.
- [12] S. G. Gupta, L. C. Wang, S. J. Lee, et P. Nghiem, « Sentinel Lymph Node Biopsy for Evaluation and Treatment of Patients With Merkel Cell Carcinoma », *ARCH DERMATOL*, vol. 142, 2006.
- [13] A. M. McEvoy *et al.*, « Recurrence and Mortality Risk of Merkel Cell Carcinoma by Cancer Stage and Time From Diagnosis », *JAMA Dermatol.*, vol. 158, n° 4, p. 382, avr. 2022, doi: 10.1001/jamadermatol.2021.6096.
- [14] B. Llombart *et al.*, « Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers », *Histopathology*, vol. 46, n° 6, p. 622-634, juin 2005, doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02158.x.
- [15] Y. Song, C. Zheng, A. B. Shannon, D. L. Fraker, J. T. Miura, et G. C. Karakousis, « Sentinel lymph node positivity and overall survival in immunosuppressed patients with Merkel cell carcinoma: a national cohort study », *Br. J. Dermatol.*, vol. 183, n° 3, p. 569-571, sept. 2020, doi: 10.1111/bjd.19021.
- [16] I. Mattavelli *et al.*, « Prognostic factors in Merkel cell carcinoma patients undergoing sentinel node biopsy », *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*, vol. 43, n° 8, p. 1536-1541, août 2017, doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.013.
- [17] A. S. Moshiri *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.*, vol. 137, n° 4, p. 819-827, avr. 2017, doi: 10.1016/j.jid.2016.10.028.
- [18] M. Kouzmina, V. Koljonen, J. Leikola, T. Böhlting, et E. Lantto, « Frequency and locations of systemic metastases in Merkel cell carcinoma by imaging », *Acta Radiol. Open*, vol. 6, n° 3, p. 205846011770044, mars 2017, doi: 10.1177/2058460117700449.
- [19] T. Y. Eng, M. Naguib, C. D. Fuller, W. E. Jones, et T. S. Herman, « Treatment of Recurrent Merkel Cell Carcinoma: An Analysis of 46 Cases », *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 6, p. 576-583, déc. 2004, doi: 10.1097/01.coc.0000135926.93116.c7.
- [20] C. W. Lewis *et al.*, « Patterns of distant metastases in 215 Merkel cell carcinoma patients: Implications for prognosis and surveillance », *Cancer Med.*, vol. 9, n° 4, p. 1374-1382, févr. 2020, doi: 10.1002/cam4.2781.
- [21] « Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck Effect of Surgical Excision and Radiation on Recurrence and Survival », *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG*, vol. 127, p. 6, 2001.
- [22] T. E. Grotz, T. I. Tarantola, C. C. Otley, A. L. Weaver, M. E. McGree, et J. W. Jakub, « Natural History of Merkel Cell Carcinoma Following Locoregional Recurrence », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, n° 8, p. 2556-2562, août 2012, doi: 10.1245/s10434-011-2161-x.
- [23] A. D. Tieniber *et al.*, « Patterns of recurrence and prognosis in pathologic stage I and II Merkel cell carcinoma: A multicenter, retrospective cohort analysis », *J. Am. Acad. Dermatol.*, p.

- S0190962222008131, mai 2022, doi: 10.1016/j.jaad.2022.05.019.
- [24] J. C. Becker *et al.*, « Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEC », *Cancer Immunol. Immunother.*, vol. 67, n° 3, p. 341-351, mars 2018, doi: 10.1007/s00262-017-2099-3.
- [25] on behalf of the International Workshop on Merkel Cell Carcinoma Research (IWMCC) Working Group *et al.*, « The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 12, p. 763-776, déc. 2018, doi: 10.1038/s41571-018-0103-2.
- [26] M. C. Soult, E. C. Feliberti, M. L. Silverberg, et R. R. Perry, « Merkel cell carcinoma: high recurrence rate despite aggressive treatment », *J. Surg. Res.*, vol. 177, n° 1, p. 75-80, sept. 2012, doi: 10.1016/j.jss.2012.03.067.
- [27] P. J. Allen, W. B. Bowne, D. P. Jaques, M. F. Brennan, K. Busam, et D. G. Coit, « Merkel Cell Carcinoma: Prognosis and Treatment of Patients From a Single Institution », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 10, p. 2300-2309, avr. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.02.329.
- [28] J. A. Santamaria-Barria, G. M. Boland, B. Y. Yeap, V. Nardi, D. Dias-Santagata, et J. C. Cusack, « Merkel Cell Carcinoma: 30-Year Experience from a Single Institution », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 20, n° 4, p. 1365-1373, avr. 2013, doi: 10.1245/s10434-012-2779-3.
- [29] F. Jaouen *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.*, vol. 84, n° 4, p. 921-929, avr. 2021, doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.038.
- [30] K. G. Paulson *et al.*, « Systemic Immune Suppression Predicts Diminished Merkel Cell Carcinoma–Specific Survival Independent of Stage », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 133, n° 3, p. 642-646, mars 2013, doi: 10.1038/jid.2012.388.
- [31] C. Pottier *et al.*, « Impact of adjuvant radiation therapy on survival and recurrence in patients with stage I-III Merkel cell carcinoma: A retrospective study of 312 patients », *J. Am. Acad. Dermatol.*, p. S0190962223010794, juin 2023, doi: 10.1016/j.jaad.2023.04.071.

## **ARTICLE SCIENTIFIQUE**

**Title: Outcomes of Merkel Cell Carcinoma patients after a first recurrence: a retrospective study of 159 patients**

**Authors:** Claire Coquelle<sup>1</sup>, Claire David<sup>1</sup>, Yannick Le Corre<sup>2</sup>, Julie Cassecuel<sup>3</sup>, Brigitte Dreno<sup>3</sup>, Charlée Nardin<sup>4</sup>, François Aubin<sup>4</sup>, Guido Bens<sup>5</sup>, Nathalie Beneton<sup>6</sup>, Ewa Wierzbicka-Hainaut<sup>7</sup>, Monica Dinulescu<sup>8</sup>, Thibault Kervarrec<sup>9</sup>, Philippe Saiag<sup>10</sup>, Astrid Fily-Blom<sup>10</sup>, Mahtab Samimi<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>CHU Angers, Dermatology Department, 4 rue Larrey 49100 Angers Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

<sup>3</sup>CHU Nantes, Dermatology Department, 5 allée de l'île Gloriette 44093 Nantes Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

<sup>4</sup>CHU Besançon, Dermatology Department, 3 boulevard A. Fleming - 25030 Besançon Cedex

<sup>5</sup>CHR Orléans, Dermatology Department, 14 avenue de l'Hôpital 45067 Orléans Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

<sup>6</sup>CHR Le Mans, Dermatology Department, 194 avenue Rubillard 72037 Le Mans Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

<sup>7</sup>CHU Poitiers, Dermatology Department, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

<sup>8</sup>CHR Rennes, Dermatology Department, 2 rue Henri le Guilloux 35000 Rennes Cedex, France ; Institut Dermatologique du Grand Ouest (IDGO)

<sup>9</sup>CHU Tours, Pathology Department, Avenue de la République 37170 Tours Cedex, France

<sup>10</sup>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](mailto:mahtab.samimi@univ-tours.fr)

**Abstract word count:** 418

**Word count text:** 2668

**Table count:** 3

**Figure count:** 5

**References count:** 24

**Supplemental Tables and Figures:** 3

**Fundings:** none

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

## **INTRODUCTION**

Merkel Cell Carcinoma (MCC) is a rare primitive neuroendocrine carcinoma of the skin, whose incidence is increasing, with 2500 new MCC cases per year within the European Union [1]. In 2008, Feng et al. identified Merkel cell polyomavirus (MCPyV) integration into the host genome as the main oncogenic event in approximately 80 % of MCCs [2], while 20 % of cases are driven by UV-induced mutations [3]. Risk factors for developing MCC are mostly older age, immunosuppression (organ transplantation, chronic hematological disorders, HIV infection) and exposure to ultraviolet radiation [4]–[6], whereas the main prognosis factor is the disease extent based on the AJCC stage [7]. Overall, MCC is an aggressive cancer, with 5-years survival rates estimated at 51 % for localized forms (stages I and II), 35 % in case of regional lymph nodes (stage III) and 14 % for patients with distant metastases (stage IV) [7]. For patients with localized disease (stage I-II), treatment is based on surgical excision of the primary tumor followed by adjuvant radiotherapy of the tumor bed. A sentinel lymph node biopsy should be ideally done at time of surgical excision of the primary tumor. Lymph node dissection and/or radiation therapy of the lymph node area are recommended in case of regional disease (stage III) [8], [9]. Checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-PDL-1 molecules) are currently the standard of care in patients with advanced unresectable stage III-IV disease, allowing durable responses compared to conventional cytotoxic chemotherapy [8], [9]. After baseline treatment, the overall risk of recurrence is estimated between 27 % and 77 % across all stages [10]–[13], 90% of recurrences occurring within the first 2 years of follow up [6]. Risk factors for recurrence have previously been identified as baseline AJCC stage [7], histological criteria such as tumor thickness, lymphatic and vascular invasion [14], immunosuppression [15] or treatment-related factors such as incomplete initial excision [16]. On the other hand, there is limited data on the outcomes of patients after a first recurrence [6], [12], [17]–[19]. Survival rates after a first recurrence have been reported [6], [17], [18] but few studies have investigated the prognostic factors for survival after a first recurrence [17], [19]. Indeed, a retrospective study reported risk factors for death after first locoregional recurrence in 70 MCC patients [17]. A retrospective cohort of 215 MCC patients described risk factors for death after a distant metastasis but included both patients with *de novo* metastatic disease and patients with distant recurrences [19]. Similarly, few data are available on MCC outcomes according to the treatment of recurrences, and there are no specific recommendations on optimal treatments for MCC recurrence [17], [18].

The primary objective of this study was to assess the disease-specific survival (DSS) of MCC patients after a first disease recurrence. The secondary objectives were to assess risk factors of

MCC-specific death after a first recurrence, especially regarding the pattern of recurrence, time-to-recurrence and treatments of recurrence.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study design, participants and settings**

This study was based on an ongoing cohort of MCC cases (1998-2023) from ten French Hospitals which 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 [20].

### **Inclusion and exclusion criteria**

Patients were included in the current study if they had been diagnosed with MCC AJCC stage I to III at baseline and had completed treatment by either surgery, radiation therapy or both, with available follow up data. Exclusion criteria were patients with advanced stage III disease not eradicable by surgery and/or radiation therapy; patients with stage IV disease; missing baseline or follow-up data.

### **Clinical data**

Data were collected on age, sex, AJCC tumor stage [7], primary location, WHO performance status (PS), immunosuppression (organ transplant, current haematological or solid malignancies, HIV infection, immunosuppressive drugs) [21], lymph node status at baseline (macro or micrometastases), baseline treatment (surgery, radiation therapy, adjuvant systemic therapy). MCC recurrence was defined as reappearance of disease after complete initial treatment. Pattern of recurrence was categorized as local (within 2 cm of the primary site); in-transit (> 2 cm from the primary site); regional (draining lymph node basin) or distant (beyond the draining lymph node basin) [20]. If more than one recurrence location was detected simultaneously, that recurrence event was classified by the most advanced site involved (distant > regional > in-transit > local-only MCC) [6], [17]. If locoregional mets had occurred before completion of baseline treatment while still being amenable to surgery/radiation therapy, this event was not considered as a recurrence but led to an upgrade of baseline staging. If distant mets had occurred before completion of baseline treatment, patients were upgraded to stage IV and excluded from the study. Time-to-recurrence was defined as the delay between baseline treatment completion (day of surgery if surgery only was performed; last day of radiation / chemotherapy if performed in the adjuvant setting) and the date of clinical or paraclinical diagnosis of first recurrence. According to previous findings [17], a short time-to-recurrence

(within 6 months after baseline treatment completion) was assessed as a prognostic factor for death. Death was categorized as being related to MCC (MCC-specific death) based on patients' medical files. DSS was defined as the time from first recurrence of MCC to the date of death related to MCC. Database was locked on 01/30/2023.

## **Statistics**

Continuous data were described with median, first and third quartiles (Q1–Q3) and categorical data with number (percentage). Qualitative data were compared by two-tailed Fisher's exact test among patients with available data. Median follow-up and DSS 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 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**

### **Recurrence rates and characteristics of MCC patients with recurrence**

Among the 498 MCC patients included in the cohort between 1998 and 2023 (median follow up from date of diagnosis to last follow up or death 33.8 months, Q1-Q3 13.4-64.2), 387 patients were eligible in the analysis, of which 159 (41.1 %) had recurred during follow up (**Figure 1**). Among the eligible patients (n=387), the overall one, three and five-year cumulative recurrence rates were 28.7 % (95% CI 24.4-33.7), 42.9 % (95% CI 38.0-48.5) and 44.9 % (95% CI 39.8-50.7), respectively (**Supp Fig 1**). Overall, 143 (89.9 %) and 151 (95.0%) patients had recurred within 2 and 3 years after completion of baseline treatment, respectively. Recurrence rates according to AJCC stage on diagnosis ranged between 32.7 % (stage I) to 59.0 % (stage IIIB) (**Supp Table 1**). Characteristics of the 159 patients who developed recurrence are provided in **Table 1**. Regarding nodal status at baseline, 53 patients had macroscopic lymph node mets (without skin primary, n=12) including 8 patients with in-transit mets, and 3 patients had in-transit mets only. The median time from completion of baseline treatment to first recurrence

was 5.6 months (Q1-Q3 2.0-9.9). The most advanced site of first recurrence was locoregional (87 patients, 55.1 %) (local n=11, in-transit n=14, regional lymph nodes n=62) or distant (71 patients, 44.7%) (**Figure 2**). Treatments of first recurrence were available for 152 patients (**Table 2**). Briefly, such treatment was local only for 66 patients (including surgery=15, radiation therapy n=16, both n=35), systemic only for 55 patients (including immune checkpoint inhibitors n=23, chemotherapy n=21, other regimen n=11), combined local and systemic therapy (n=16) and supportive care only (n=15).

### **DSS after first recurrence**

After a median follow up of 46.1 months (95% CI 28.4-56.2) after first recurrence, 95 patients (60.5 %) had died, including 84 deaths from MCC (one unknown cause of death). Median DSS after first recurrence was 18.3 months (95% CI 12.8-75.3). The one and five-year DSS after first recurrence were 59.8 % (95% CI 51.8-67.8) and 41.8 % (95% CI 32.8-50.9), respectively (**Figure 3**). Median DSS after a distant recurrence was 10.0 months (95% CI 8.1-14.9) compared to 75.3 months (95% CI 20.5-122.8) after a locoregional recurrence (log-rank  $p=0.001$ ) (**Figure 4A**). As such, 1 and 5-year DSS after locoregional recurrence were 72.5 % (95% CI 62.7-82.3) and 52.8 % (95% CI 41.0-64.7) compared to 44.6 % (95% CI 32.3-56.9) and 33.7% (95% CI 21.7-45) after distant recurrence (**Supp Table 2**). On the other hand, we did not evidence difference in survival outcomes between local, in-transit or regional lymph node recurrence (**Figure 4B / Supp Table 2**). Patients who had recurrence within 6 months after completion of baseline treatment had a median DSS of 10.8 months (95% CI 9.3-17.2) compared to 76.3 months (95% CI 22.9-122.8) in patients with recurrences occurring later during disease course (log-rank  $p=0.002$ ) (**Figure 5**). On multivariate analysis, immunosuppression (HR 2.36, 95% CI 1.31-4.22) and occurrence of first recurrence within 6 months after completion of baseline treatment (HR 1.88, 95% CI 1.15-3.05) were associated with increased MCC-specific mortality, while use of radiation therapy (HR 0.51, 95% CI 0.00-0.96) or ICI (HR 0.37, 0.00-0.75) as part of recurrence treatment were associated with decreased risk of death (**Table 3**).

## **DISCUSSION**

In this retrospective cohort of 498 MCC patients over two decades, we observed a recurrence rate of 41.1 % among 387 patients with baseline AJCC I-III stages after completion of baseline treatment (including surgery/radiation therapy/adjuvant chemotherapy). Such results are in line with the recently published results from the Seattle cohort reporting recurrence rate of 38 % among 578 patients with baseline AJCC I-III stages [6]. In our cohort, 95 % of recurrences had occurred within 3 years after initial treatment, in line with the Seattle cohort where 94 % of recurrences had occurred within the same timeframe [6]. The proportion of distant metastases (45%) was lower in our cohort (AJCC stages I-III patients) compared to the Seattle cohort (60% of distant metastases) constituted of patients with more advanced baseline disease (AJCC stages I-IV) [6].

Risk factors of recurrence have previously been reported [6], [16], [22] and the purpose of the current study was to focus on the outcomes of patients after first recurrence, which were otherwise poorly reported previously. In our cohort, the five-year DSS after a first recurrence was 41.8 % for the whole study population. Similarly, the 5-year DSS after a first recurrence (including locoregional and distant) was estimated at 40 % in a previous study reporting 51 MCC patients with recurring disease [12]. DSS in our cohort was significantly higher after a locoregional recurrence (1 and 5-year DSS, 72.5 % and 52.8 %) compared to a distant recurrence (1 and 5-year DSS, 44.6 % and 33.7 %). Previous studies reported heterogenous survival rates after first recurrence. In one recent study involving 6 centres from USA (420 stage I-II MCC patients of whom 81 had recurred), the 5-year DSS was higher after a locoregional than a distant recurrence (75.9 % versus 54.9 %) [23]. In this study involving baseline stage I-II MCC patients, outcomes were overall more favourable than in our cohort constituted of baseline stages I-III patients. In a retrospective study from the Mayo Clinic describing 70 MCC patients (AJCC stages I-III) with locoregional recurrence, DSS were not reported but the 1 and 3-year overall survival were estimated at 72 % and 39 %, respectively [17]. In the Seattle cohort, the 1 and 5-year DSS rates among 215 MCC stage IV patients (including 21 with distant metastases on diagnosis and 195 recurring patients) were estimated at 45 % and 18 %, respectively [19]. Such discrepancies in survival rates may be related to heterogenous baseline AJCC stages on diagnosis across studies. Indeed, in another study from the Seattle cohort (223 recurring patients, baseline AJCC stages I-IV), 5-year DSS was significantly higher after a local versus a non-local recurrence (85 % vs 45 %) only in the subgroup of patients with baseline AJCC stages I-II disease [6]. By contrast with the Seattle

cohort, we did not observe any difference in survival outcomes between local and non-local recurrences, which may be related to the low number of local recurrences in our study (n=11). Overall, we did not evidence any difference in outcome between local, in-transit or regional recurrence.

Regarding risk of death after a first recurrence, distant versus locoregional recurrence was identified as a risk factor of death in our univariate analysis, not confirmed in the multivariate analysis. Patient-related risk factors for death were immunosuppression and short time-to-recurrence (within 6 months after completion of baseline treatment). In one study from the Mayo Clinic involving 70 MCC patients with locoregional recurrences, patient-related risk factors for death after recurrence were age, baseline AJCC III, and a short time-to-recurrence (defined as the delay between surgery and first recurrence [17]. We did not confirm the association between presence of macrometastases and/or in-transit mets at baseline and risk of death after first recurrence [17]. Immune status was not assessed as a prognostic factor in the Mayo Clinic study but the unfavorable impact of immunosuppression in our cohort is not surprising given the impaired prognosis already demonstrated in immunosuppressed MCC patients [5], [21]. Interestingly, our study confirms that the kinetics of recurrence represents an important prognostic factor, as a surrogate for the aggressiveness of the disease. Overall, these findings may impact clinical practice, as MCC patients with immunosuppression and/or “early” recurrence (within 6 months after completion of treatment) might benefit from close monitoring through whole body imaging and early systemic treatment with immunotherapy.

Indeed, therapeutic modalities of recurrences are also expected to impact patients’ outcome. There are no recommendations regarding the optimal treatment of recurrences, for instance whether locoregional recurrences should be treated by a local approach only (including either surgery, radiation therapy or both) or lead to systematic introduction of systemic therapy. In our cohort, most locoregional recurrences were treated by a local treatment only (surgery and/or radiation therapy) whereas patients with distant recurrences mostly received a systemic treatment. Given the low number of patients in each subgroup and heterogeneity of treatment protocols, we cannot conclude on the optimal regimens for treating recurrences. However, our multivariate analysis evidenced that use of radiation therapy (HR 0.51, 95% CI 0.00-0.96) and immune checkpoint inhibitors (HR 0.37, 0.00-0.75) were associated with decreased risk of death. Treatment of recurrences were rarely described in previous cohorts, and such studies were reported before the era of immunotherapy [17], [18]. To note, the study from the Mayo Clinic involving patients with locoregional recurrences had evidenced that treatment of first recurrence with radiation therapy was associated with decreased risk of death [17].

Our study has several limitations, which are related to the retrospective design, heterogeneity of patients and regimens over two decades. Especially, we had previously underlined the low rates of SLNB procedures in our cohort, which leads to an underestimation of disease stages at baseline [20], [24]. As such, we did not confirm the "excellent" prognosis of stage I and II patients with a local recurrence [6], which might also be explained by the low number of isolated local recurrences in our cohort.

To conclude, the pattern of the first recurrence, immunosuppression and a recurrence occurring 6 months within the completion of initial treatment are prognostic factors associated with death from MCC after a first recurrence. By contrast, treatment of recurrence with radiation therapy and immune checkpoint inhibitors appear to be associated with improved prognosis. Such data could help to identify treatment regimens which should be prioritized in recurring patients, and those who may benefit from early systemic treatment with immune checkpoint inhibitors.

## **REFERENCES**

- [1] J. C. Becker *et al.*, « Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMECC », *Cancer Immunol. Immunother.*, vol. 67, n° 3, p. 341-351, mars 2018, doi: 10.1007/s00262-017-2099-3.
- [2] H. Feng, M. Shuda, Y. Chang, et P. S. Moore, « Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma », *Science*, vol. 319, n° 5866, p. 1096-1100, févr. 2008, doi: 10.1126/science.1152586.
- [3] on behalf of the International Workshop on Merkel Cell Carcinoma Research (IWMCC) Working Group *et al.*, « The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 12, p. 763-776, déc. 2018, doi: 10.1038/s41571-018-0103-2.
- [4] E. A. Engels, M. Frisch, J. J. Goedert, R. J. Biggar, et R. W. Miller, « Merkel cell carcinoma and HIV infection », *The Lancet*, vol. 359, n° 9305, p. 497-498, févr. 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)07668-7.
- [5] T. I. Tarantola *et al.*, « Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 68, n° 3, p. 425-432, mars 2013, doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.036.
- [6] A. M. McEvoy *et al.*, « Recurrence and Mortality Risk of Merkel Cell Carcinoma by Cancer Stage and Time From Diagnosis », *JAMA Dermatol.*, vol. 158, n° 4, p. 382, avr. 2022, doi: 10.1001/jamadermatol.2021.6096.
- [7] K. L. Harms *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.*, vol. 23, n° 11, p. 3564-3571, oct. 2016, doi: 10.1245/s10434-016-5266-4.
- [8] M.-L. Gauci *et al.*, « Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022 », *Eur. J. Cancer*, vol. 171, p. 203-231, août 2022, doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.043.
- [9] « NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel Cell Carcinoma, 2023 ».
- [10] M. C. Soult, E. C. Feliberti, M. L. Silverberg, et R. R. Perry, « Merkel cell carcinoma: high recurrence rate despite aggressive treatment », *J. Surg. Res.*, vol. 177, n° 1, p. 75-80, sept. 2012, doi: 10.1016/j.jss.2012.03.067.
- [11] P. J. Allen, W. B. Bowne, D. P. Jaques, M. F. Brennan, K. Busam, et D. G. Coit, « Merkel Cell Carcinoma: Prognosis and Treatment of Patients From a Single Institution », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 10, p. 2300-2309, avr. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.02.329.
- [12] « Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck Effect of Surgical Excision and Radiation on Recurrence and Survival », *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG*, vol. 127, p. 6, 2001.
- [13] J. A. Santamaria-Barria, G. M. Boland, B. Y. Yeap, V. Nardi, D. Dias-Santagata, et J. C. Cusack, « Merkel Cell Carcinoma: 30-Year Experience from a Single Institution », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 20, n° 4, p. 1365-1373, avr. 2013, doi: 10.1245/s10434-012-2779-3.
- [14] B. Llombart *et al.*, « Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers », *Histopathology*, vol. 46, n° 6, p. 622-634, juin 2005, doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02158.x.
- [15] Y. Song, C. Zheng, A. B. Shannon, D. L. Fraker, J. T. Miura, et G. C. Karakousis, « Sentinel lymph node positivity and overall survival in immunosuppressed patients with Merkel cell carcinoma: a national cohort study », *Br. J. Dermatol.*, vol. 183, n° 3, p. 569-571, sept. 2020, doi: 10.1111/bjd.19021.

- [16] I. Mattavelli *et al.*, « Prognostic factors in Merkel cell carcinoma patients undergoing sentinel node biopsy », *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*, vol. 43, n° 8, p. 1536-1541, août 2017, doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.013.
- [17] T. E. Grotz, T. I. Tarantola, C. C. Otley, A. L. Weaver, M. E. McGree, et J. W. Jakub, « Natural History of Merkel Cell Carcinoma Following Locoregional Recurrence », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, n° 8, p. 2556-2562, août 2012, doi: 10.1245/s10434-011-2161-x.
- [18] T. Y. Eng, M. Naguib, C. D. Fuller, W. E. Jones, et T. S. Herman, « Treatment of Recurrent Merkel Cell Carcinoma: An Analysis of 46 Cases », *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 6, p. 576-583, déc. 2004, doi: 10.1097/01.coc.0000135926.93116.c7.
- [19] C. W. Lewis *et al.*, « Patterns of distant metastases in 215 Merkel cell carcinoma patients: Implications for prognosis and surveillance », *Cancer Med.*, vol. 9, n° 4, p. 1374-1382, févr. 2020, doi: 10.1002/cam4.2781.
- [20] F. Jaouen *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.*, vol. 84, n° 4, p. 921-929, avr. 2021, doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.038.
- [21] K. G. Paulson *et al.*, « Systemic Immune Suppression Predicts Diminished Merkel Cell Carcinoma-Specific Survival Independent of Stage », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 133, n° 3, p. 642-646, mars 2013, doi: 10.1038/jid.2012.388.
- [22] A. S. Moshiri *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.*, vol. 137, n° 4, p. 819-827, avr. 2017, doi: 10.1016/j.jid.2016.10.028.
- [23] A. D. Tieniber *et al.*, « Patterns of recurrence and prognosis in pathologic stage I and II Merkel cell carcinoma: A multicenter, retrospective cohort analysis », *J. Am. Acad. Dermatol.*, p. S0190962222008131, mai 2022, doi: 10.1016/j.jaad.2022.05.019.
- [24] C. Pottier *et al.*, « Impact of adjuvant radiation therapy on survival and recurrence in patients with stage I-III Merkel cell carcinoma: A retrospective study of 312 patients », *J. Am. Acad. Dermatol.*, p. S0190962223010794, juin 2023, doi: 10.1016/j.jaad.2023.04.071.

**Table 1. Characteristics of the 159 MCC patients with recurrent disease**

| Characteristics                                   | All patients (N, %) |
|---------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Age</b>                                        |                     |
| < median 78.0 years                               | 71 (44.7)           |
| ≥ median 78.0 years                               | 88 (55.3)           |
| <b>Sex</b>                                        |                     |
| Male                                              | 93 (58.5)           |
| Female                                            | 66 (41.5)           |
| <b>Location of primary tumor</b>                  |                     |
| Head and neck                                     | 51 (32.1)           |
| Limb                                              | 78 (49.1)           |
| Trunk / buttocks                                  | 18 (11.3)           |
| Occult                                            | 12 (7.5)            |
| <b>Performance status</b>                         |                     |
| 0-1                                               | 132 (83.0)          |
| 2-3                                               | 17 (10.7)           |
| Missing data                                      | 10 (6.3)            |
| <b>Immunodepression</b>                           |                     |
| Absent                                            | 135 (84.9)          |
| Present                                           | 24 (15.1)           |
| <b>LN macrometastases at baseline</b>             |                     |
| No                                                | 105 (66.0)          |
| Yes                                               | 53 (33.3)           |
| Missing data                                      | 1 (0.6)             |
| <b>In-transit metastases at baseline</b>          |                     |
| No                                                | 147 (92.5)          |
| Yes                                               | 11 (6.9)            |
| Missing data                                      | 1 (0.6)             |
| <b>SLNB*</b>                                      |                     |
| Not done                                          | 74 (69.8)           |
| Negative                                          | 25 (23.6)           |
| Positive                                          | 6 (5.7)             |
| Missing data                                      | 1 (0.9)             |
| <b>AJCC stage at baseline</b>                     |                     |
| I                                                 | 49 (30.8)           |
| II                                                | 46 (28.9)           |
| IIIA                                              | 18 (11.3)           |
| IIIB                                              | 44 (27.7)           |
| Missing data                                      | 2 (1.3)             |
| <b>Baseline treatment</b>                         |                     |
| Surgery and RT                                    | 93 (58.5)           |
| Surgery only                                      | 53 (33.3)           |
| RT only                                           | 9 (5.7)             |
| Surgery and/or RT and adjuvant CT                 | 4 (2.5)             |
| <b>Time-to-recurrence</b>                         |                     |
| < 6 months after completion of baseline treatment | 85 (53.5)           |
| > 6 months after completion of baseline treatment | 72 (45.3)           |
| Missing data                                      | 2 (1.3)             |
| <b>Treatment of first recurrence included RT</b>  |                     |
| Yes                                               | 64 (40.3)           |
| No                                                | 89 (56.0)           |
| Missing data                                      | 6 (3.8)             |
| <b>Treatment of first recurrence included ICI</b> |                     |
| Yes                                               | 35 (22.0)           |
| No                                                | 118 (74.2)          |
| Missing data                                      | 6 (3.8)             |

\* among the 106 patients with no LN macrometastases

LN, lymph nodes; SLNB, sentinel lymph node biopsy; RT, radiation therapy; CT, chemotherapy; ICI, immune checkpoint inhibitor

**Table 2. Treatment of recurrences, according to the most advanced site of first recurrence (n=152 patients)**

| Most advanced site of recurrence | Type of treatment                        | Detailed treatment                                                                                                        |
|----------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Local (n=10)</b>              | <b>Local (n=8)</b>                       | Surgery + RT (n=6)<br>Surgery (n=1)<br>RT (n=1)                                                                           |
|                                  | <b>Combined (local + systemic) (n=2)</b> | Surgery + CT (n=1)<br>RT + CT (n=1)                                                                                       |
| <b>In-transit (n=13)</b>         | <b>Local (n=5)</b>                       | RT (n=4)<br>Surgery + RT (n=1)                                                                                            |
|                                  | <b>Systemic (n=4)</b>                    | ICI (n=4)                                                                                                                 |
|                                  | <b>Combined (local + systemic) (n=4)</b> | RT + CT (n=2)<br>RT + TT (n=1)<br>Surgery, RT, TT (n=1)                                                                   |
| <b>Regional LN (n=59)</b>        | <b>Local (n=44)</b>                      | Surgery + RT (n=27)<br>Surgery (n=10)<br>RT (n=7)                                                                         |
|                                  | <b>Systemic (n=10)</b>                   | ICI (n=3)<br>CT (n=4)<br>TT (n=3)                                                                                         |
|                                  | <b>Combined (local + systemic) (n=2)</b> | Surgery, RT, CT (n=1)<br>Surgery, RT, ICI (n=1)                                                                           |
|                                  | <b>None (palliative care) (n=3)</b>      |                                                                                                                           |
| <b>Distant (n=70)</b>            | <b>Local (n=9)</b>                       | Surgery (n=4)<br>RT (n=4)<br>Surgery and RT (n=1)                                                                         |
|                                  | <b>Systemic (n=41)</b>                   | CT (n=17)<br>ICI (n=16)<br>TT (n=7)<br>CI + ICI (n=1)                                                                     |
|                                  | <b>Combined (local + systemic) (n=8)</b> | RT + CT (n=2)<br>RT + ICI (n=2)<br>RT + TT (n=1)<br>Surgery + CT (n=1)<br>Surgery + ICI (n=1)<br>Surgery + RT + ICI (n=1) |
|                                  | <b>None (palliative care) (n=12)</b>     |                                                                                                                           |

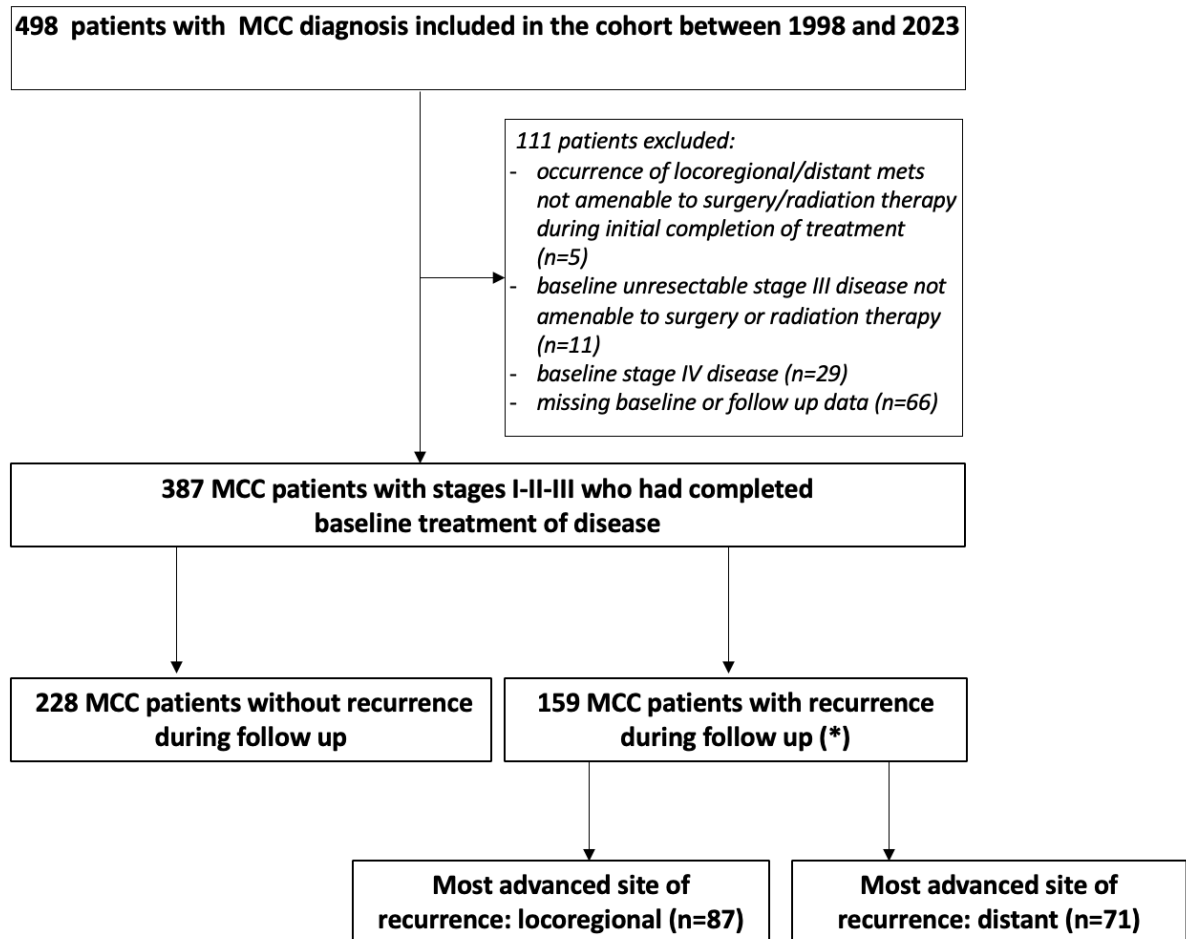
*LN, lymph node; RT, radiotherapy; CT, chemotherapy (platin salts and etoposide ; oral etoposide ; liposomal doxorubicin ; paclitaxel) ; ICI, immune checkpoint inhibitor (avelumab, pembrolizumab, nivolumab,) ; TT, targeted therapy (somatostatin analog lanreotide, C-KIT inhibitor imatinib)*

**Table 3. Univariate and multivariate Cox proportional hazard analysis for MCC-related death after first recurrence**

| Covariate                                                                                                          | MCC related death after first recurrence |              |                               |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|
|                                                                                                                    | Univariate analysis                      |              | Multivariate analysis         |              |
|                                                                                                                    | HR (95% CI)                              | p            | HR (95% CI)                   | p            |
| <b>Age</b><br>< median 78.0 years<br>≥ median 78.0 years                                                           | Reference<br>1.25 (0.81-1.94)            | 0.31         |                               |              |
| <b>Sex</b><br>Female<br>Male                                                                                       | Reference<br>0.90 (0.58-1.39)            | 0.63         |                               |              |
| <b>Macrometastases and/or in-transit mets</b><br>Absence<br>Presence                                               | Reference<br>1.27 (0.81-1.98)            | 0.29         |                               |              |
| <b>Immunosuppression</b><br>Absence<br>Presence                                                                    | Reference<br>2.25 (1.31-3.86)            | <b>0.003</b> | Reference<br>2.36 (1.31-4.22) | <b>0.004</b> |
| <b>Performance status</b><br>0-1<br>2-3                                                                            | Reference<br>2.12 (1.11-4.04)            | <b>0.023</b> | Reference<br>1.91 (0.92-3.92) | 0.079        |
| <b>Type of recurrence</b><br>Distant<br>Locoregional                                                               | Reference<br>0.47 (0.00-0.73)            | <b>0.001</b> | Reference<br>0.56 (0.30-1.04) | 0.068        |
| <b>Delay before first recurrence</b><br>> 6 months after baseline treatment<br>< 6 months after baseline treatment | Reference<br>2.00 (1.27-3.14)            | <b>0.003</b> | Reference<br>1.88 (1.15-3.05) | <b>0.011</b> |
| <b>Radiation treatment of recurrence</b><br>No<br>Yes                                                              | Reference<br>0.50 (0.00-0.79)            | <b>0.003</b> | Reference<br>0.51 (0.00-0.96) | <b>0.038</b> |
| <b>ICI therapy for recurrence</b><br>No<br>Yes                                                                     | Reference<br>0.50 (0.00-0.87)            | <b>0.017</b> | Reference<br>0.37 (0.00-0.75) | <b>0.006</b> |

### Figure 1. Flow Chart Diagram

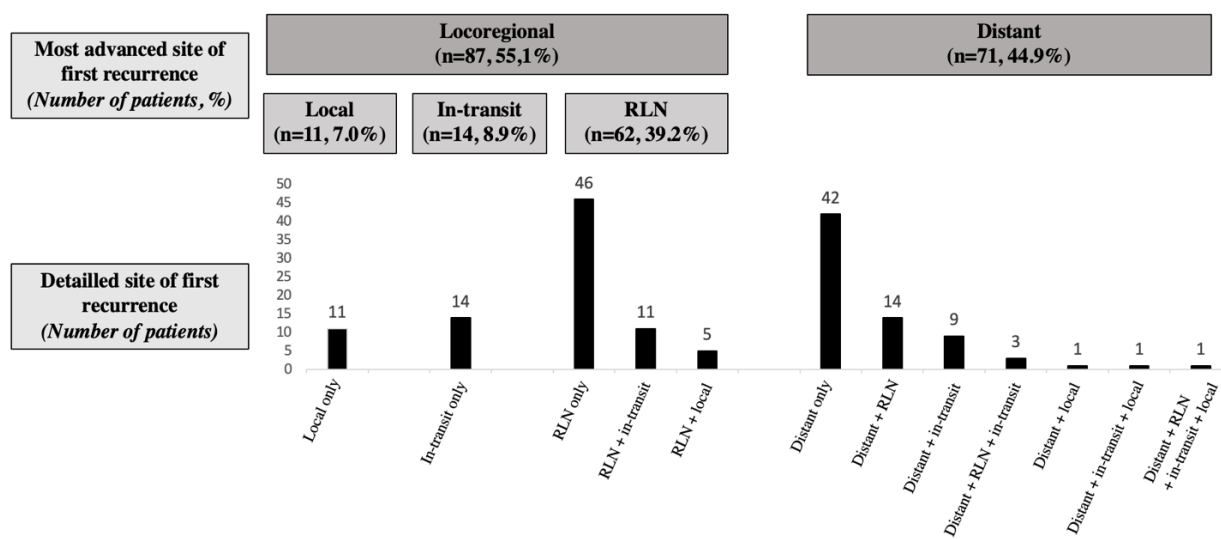
Among 387 MCC patients with stages I-II-III MCC who had completed baseline treatment of disease, 159 had recurrence during follow up (most advanced site of recurrence: locoregional n=87, distant n=71, unspecified n=1)



(\*) one patient with missing data on the site of recurrence

**Figure 2. Pattern of first recurrence.**

This analysis included 158 patients (one patient with unknown site of recurrence)



*RLN: regional lymph nodes*

### Figure 3. Disease-specific survival after first recurrence

This analysis included 158 patients (one patient with unknown cause of death). Dotted lines represent 95% confidence intervals.

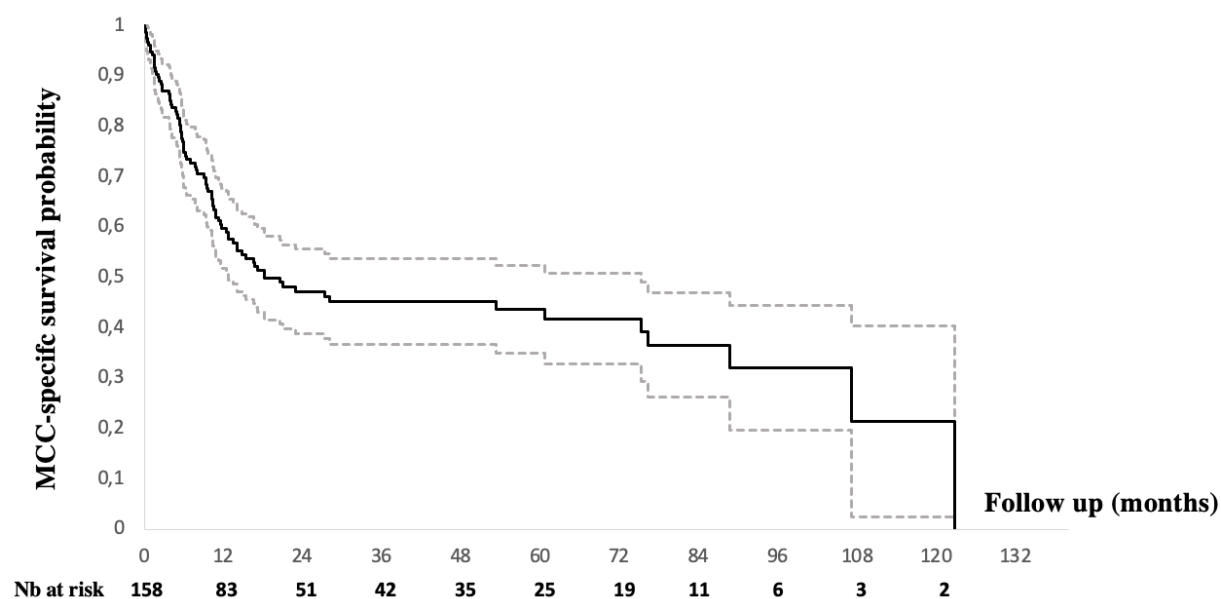
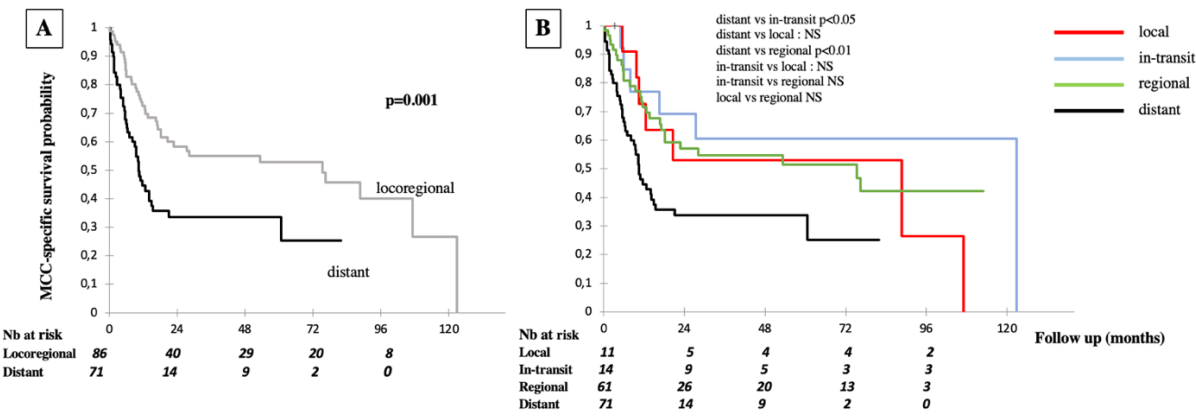
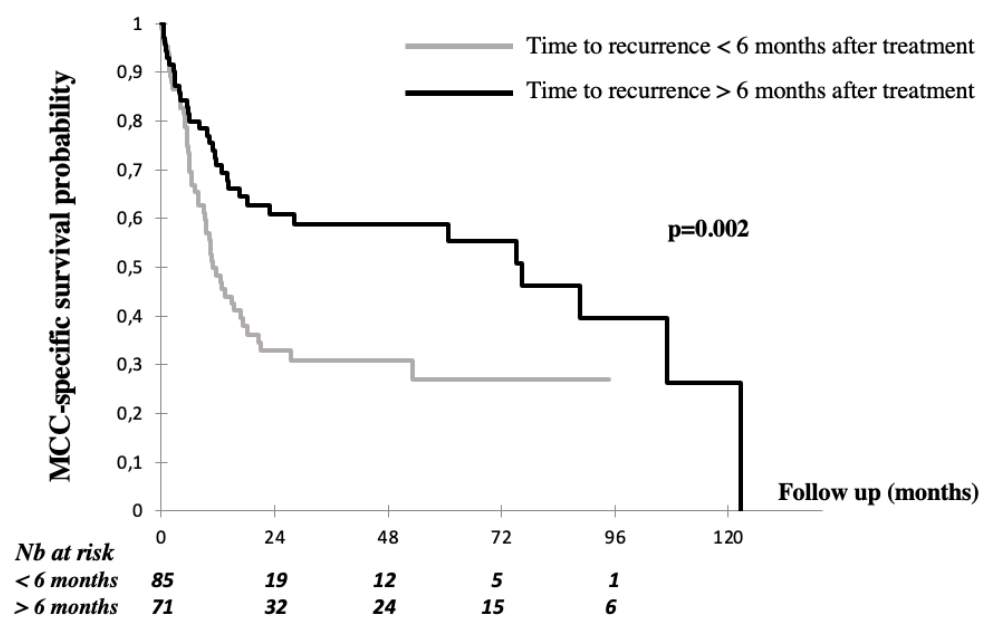


Figure 4. Disease-specific survival after first recurrence according to pattern of recurrence



**Figure 5. Disease-specific survival after first recurrence according to time-to-recurrence**



### **Supplemental data**

**Supplemental Table 1. Recurrence rates according to AJCC stage on diagnosis**

| <b>AJCC stage at baseline</b> | <b>Number of patients*</b> | <b>Recurrence rates (95%CI)</b> |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Stage I                       | 150                        | 32.7 (25.2-40.2))               |
| Stage II                      | 106                        | 43.4 (34.0-52.8)                |
| Stage IIIA                    | 48                         | 33.3 (20.0-46.7)                |
| Stage IIIB                    | 78                         | 59.0 (48.1-69.9)                |

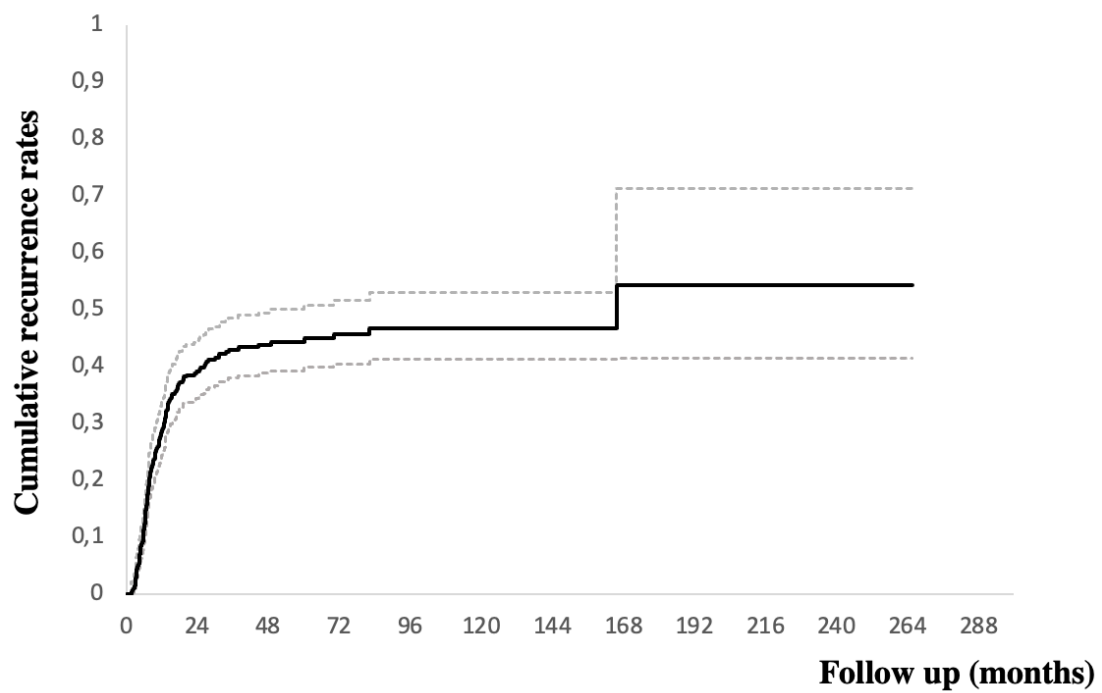
\* stage on diagnosis could not be determined for 5 patients

**Supplemental Table 2. DSS according to the pattern of first recurrence**

| <b>Pattern of first recurrence</b>                            | <b>1-year DSS</b> | <b>3-years DSS</b> | <b>5-years DSS</b> |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Local (n=11)</b>                                           | 72.7 (46.4-99.0)  | 53.0 (22.7-83.4)   | 53.0 (22.7-83.4)   |
| <b>In-transit (n=14)</b>                                      | 76.9 (54.0-99.8)  | 60.6 (33.5-87.0)   | 60.6 (33.5-87.7)   |
| <b>Regional LN (n=61)</b>                                     | 71.5 (59.6-83.3)  | 54.7 (41.6-68.4)   | 51.5 (37.2-65.7)   |
| <b>Locoregional (local, in-transit or regional LN) (n=86)</b> | 72.5 (62.7-82.3)  | 55.1 (43.7-66.6)   | 52.8 (45.0-64.6)   |
| <b>Distant (n=71)</b>                                         | 44.6 (32.3-56.9)  | 33.7 (21.7-45.7)   | 33.7 (21.7-45.7)   |

LN, lymph node ; CI, confidence interval ; DSS, disease-specific survival

**Supplemental Figure 1. Cumulative recurrence rates in the cohort.** Dotted lines represent 95% confidence intervals.



**Vu, le Directeur de Thèse**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Sami', followed by a large, stylized, elongated oval flourish.

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

**COQUELLE Claire**

51 pages – 5 tableaux – 4 figures – 3 annexes

**Résumé : Introduction.** Le carcinome de Merkel (CCM) est un cancer de mauvais pronostic, dont le risque de récurrence est estimé à 40 %. Les facteurs de risque de récurrence sont essentiellement le stade tumoral au diagnostic et l'immunodépression. Cependant, peu de données sont disponibles sur le devenir des patients après une première récurrence. Notre objectif était d'étudier le devenir des patients après une première récurrence de Merkel.

**Matériel et méthodes.** Nous avons inclus les patients ayant un CCM stades I-II-III (local ou régional) ayant eu une prise en charge initiale à visée curative et ayant présenté une récurrence de CCM, à partir d'une cohorte historico-prospective de patients CCM (1998-2023). Le critère de jugement principal était la survie spécifique après une première récurrence de CCM. Les critères de jugement secondaires étaient la survie spécifique en fonction des caractéristiques de la récurrence, dont le pattern de récurrence (local/en-transit/régional/à distance) et le délai de survenue de la récurrence après la fin du traitement initial (délai de récurrence < 6 mois : « progressateurs rapides »). Les courbes de survie ont été analysées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées selon le test Log rank.

**Résultats.** Parmi les 498 patients de la cohorte, 387 avaient eu un CCM stades I-II-III avec traitement à visée curative, dont 159 (41,1%) ont par la suite présenté une récurrence. Après un suivi médian de 46 mois (IC95 % 28.4-56.2) post-récurrence, 95 patients (60,5 %) sont décédés, dont 84 liés au CCM. La survie spécifique médiane post-récurrence était de 18.3 mois (IC 95% 12.8-75.3). La survie spécifique post-récurrence était significativement plus courte pour les récurrences à distance (médiane 10,4 mois, IC 95% 8,1-14,9) que pour les récurrences locales (médiane 88,6 mois, IC 95% 10,4-107,1), en transit (médiane 122,8 mois, IC 95% 16,5-122,8) et régionale (médiane 75,3 mois IC 95% 18,2-non atteint) (log-rank,  $p=0,007$ ). La survie spécifique post-récurrence était significativement diminuée pour les « progressateurs rapides » (survie médiane 7,9 mois, IC 95% 5,9-12,8) par rapport à ceux présentant une récurrence plus tardive (survie médiane 75,3 mois, IC 95% 22,9-107,1) ( $p<0,0001$ ).

**Conclusion.** Le pattern de la première récurrence et le délai entre la fin du traitement initial et la survenue de la récurrence sont des éléments pronostiques associés à la survie spécifique dans le CCM après une première récurrence.

**Mots clés : carcinome de Merkel – tumeur cutanée – récurrence – pronostic**

**Jury :**

Président du Jury : Professeur Laurent MACHET

Directeur de thèse : Professeur Mahtab SAMIMI

Membres du Jury : Docteur Jacques LULIN

Docteur Yannick LE CORRE

Date de soutenance : 21/09/2023