



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



OPINION D'EXPERT

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

Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma

O. Boccara^{a,*}, C. Girard^b, L. Mortier^c, G. Bens^d,
P. Saiag^a, B. Guillot^b, groupe de cancérologie
cutanée de la Société française de dermatologie

^a Service de dermatologie, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulles, 92100 Boulogne, France

^b Service de dermatologie, hôpital Saint-Éloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France

^c Service de dermatologie, clinique de dermatologie, CHU de Lille, 1 place de Verdun, 59037 Lille cedex, France

^d Service de dermatologie, hôpital Porte-Madeleine, CHR d'Orléans, BP 2439 45032 Orléans cedex 1, France

Reçu le 21 juillet 2010 ; accepté le 14 janvier 2011

Disponible sur Internet le 10 mars 2011

MOTS CLÉS

Carcinome à cellules de Merkel ;
Ganglion sentinelle ;
Radiothérapie ;
Surveillance

Résumé

Introduction. — Le carcinome à cellules de Merkel est une tumeur neuroendocrine cutanée rare et agressive du sujet âgé, favorisée par le soleil et l'immunodépression. La littérature étant pauvre, la prise en charge diagnostique et thérapeutique est controversée et donc hétérogène.

Objectifs. — Proposer des recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome à cellules de Merkel afin d'homogénéiser les pratiques en France.

Méthodes. — Les données de la littérature ont été analysées et les recommandations existantes, allemandes et américaines, ont fait l'objet d'une étude comparative. Les attitudes faisant l'objet d'un consensus entre les deux recommandations ont été adoptées. Pour les autres situations, un consensus formalisé d'experts a été élaboré. Le texte a été rédigé par un groupe de pilotage restreint, puis validé par le groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivia.boccara@apr.aphp.fr (O. Boccara).

Résultats. – Les recommandations ont été rédigées selon trois niveaux de preuve : a : points consensuels entre les deux recommandations existantes ; b : consensus formalisé d'experts ; c : avis du groupe de pilotage basé sur les données de la littérature. Ces recommandations portent sur les modalités du diagnostic histologique, la classification pronostique, le traitement chirurgical, la place de la technique du ganglion sentinelle, les indications de la radiothérapie et de la chimiothérapie, ainsi que la surveillance.

Conclusion. – Nous proposons des recommandations françaises pour le diagnostic et le traitement du carcinome à cellules de Merkel afin d'en homogénéiser la prise en charge.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma;
Sentinel lymph node biopsy;
Radiotherapy;
Follow-up

Summary

Background. – Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare neuroendocrine carcinoma that originates in the skin. Epidemiological factors strongly associated with MCC are: age over 65 years, fair skin, history of extensive sun exposure and chronic immune suppression. The literature is sparse and many questions currently remain unanswered regarding optimal treatment of MCC.

Objective. – To provide clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of MCC.

Methods. – Literature data were analysed and the existing German and American practice guidelines were compared. Where German and US guidelines were identical, the recommendations in question were adopted. Regarding discordant points, a formalized consensus process was devised. The guidelines were then written by an editorial group and validated by the cutaneous oncology group of the French Society of Dermatology.

Results. – The guidelines were drawn up according to three levels of scientific evidence: a: complete agreement between the German and American guidelines; b: results of the formalized consensus process; c: expert opinion of the steering group based on available evidence. Our guidelines present up-to-date recommendations on clinical and pathological procedures for diagnosis, staging, surgical treatment, sentinel lymph node biopsy, radiotherapy and follow-up.

Conclusion. – We created a set of diagnostic and treatment guidelines in order to standardize management of MCC, which may be not optimal throughout France.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est une tumeur cutanée appartenant au groupe des carcinomes neuroendocrines. C'est une tumeur rare, pour laquelle il n'existe pas de chiffres d'incidence dans la population française. Il s'agit d'une tumeur non seulement agressive sur le plan locorégional, mais incluant surtout un risque élevé de métastases à distance. En effet, plusieurs revues ont évalué le risque de récurrence locale entre 25 et 33 % de tous les CCM, et le risque de métastases à distance de l'ordre de 33 % [1,3]. Le taux de mortalité du CCM est plus élevé que celui du mélanome [4], avec une survie à cinq ans allant de 30 à 64 % [5,6]. Les principaux facteurs de risque de CCM sont l'âge avancé, l'exposition solaire et l'immunodépression [7]. Très récemment, il a été montré qu'un virus, désormais appelé *Merkel cell polyomavirus*, était impliqué dans la pathogénie du CCM [8].

Le CCM étant une maladie très rare, il n'y a pas d'essais randomisés publiés dans la littérature. Il n'existait pas non plus à ce jour de recommandations françaises pour sa prise en charge, qui repose actuellement sur le jugement du praticien, en fonction des ses habitudes et de sa formation. Elle est, de ce fait, très hétérogène. Il existe, cependant, des recommandations américaines [9] et allemandes [10] fondées sur la littérature et l'avis d'experts.

L'objectif du groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie, sous l'égide de l'Institut national du cancer, est de proposer un texte de recommandations françaises pour la prise en charge du CCM.

Méthodes

La méthode utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la suivante (article en préparation) : les recommandations allemandes [10] et américaines [9] ont fait l'objet d'une étude comparative permettant d'identifier les points de convergence et les points de divergences explicites. Un consensus formalisé d'experts (CFE) pluridisciplinaire et de pratiques différentes (activités libérale, hospitalière, universitaire) a été obtenu selon la méthode recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) [11]. Douze praticiens incluant sept dermatologues, reconnus compétents en cancérologie par le conseil national de l'ordre des médecins, trois radiothérapeutes et deux chirurgiens plasticiens, tous ayant une expérience reconnue dans la prise en charge de cette tumeur, ont répondu à un questionnaire standardisé. Un consensus fort a été retenu lorsque tous les experts, sauf deux au maximum, étaient d'accord sur la réponse proposée. Ainsi, le texte repose, d'une part, sur l'analyse des données scientifiques actuelles (littérature et recommandations américaines et allemandes), d'autre part, sur un CFE représentatifs de l'ensemble des disciplines impliquées dans la prise en charge de ce cancer. La synthèse des éléments convergents des recommandations américaines et allemandes et du CFE a servi de base pour la rédaction du texte par un groupe de pilotage restreint. En l'absence de consensus, le comité de pilotage prenait position.

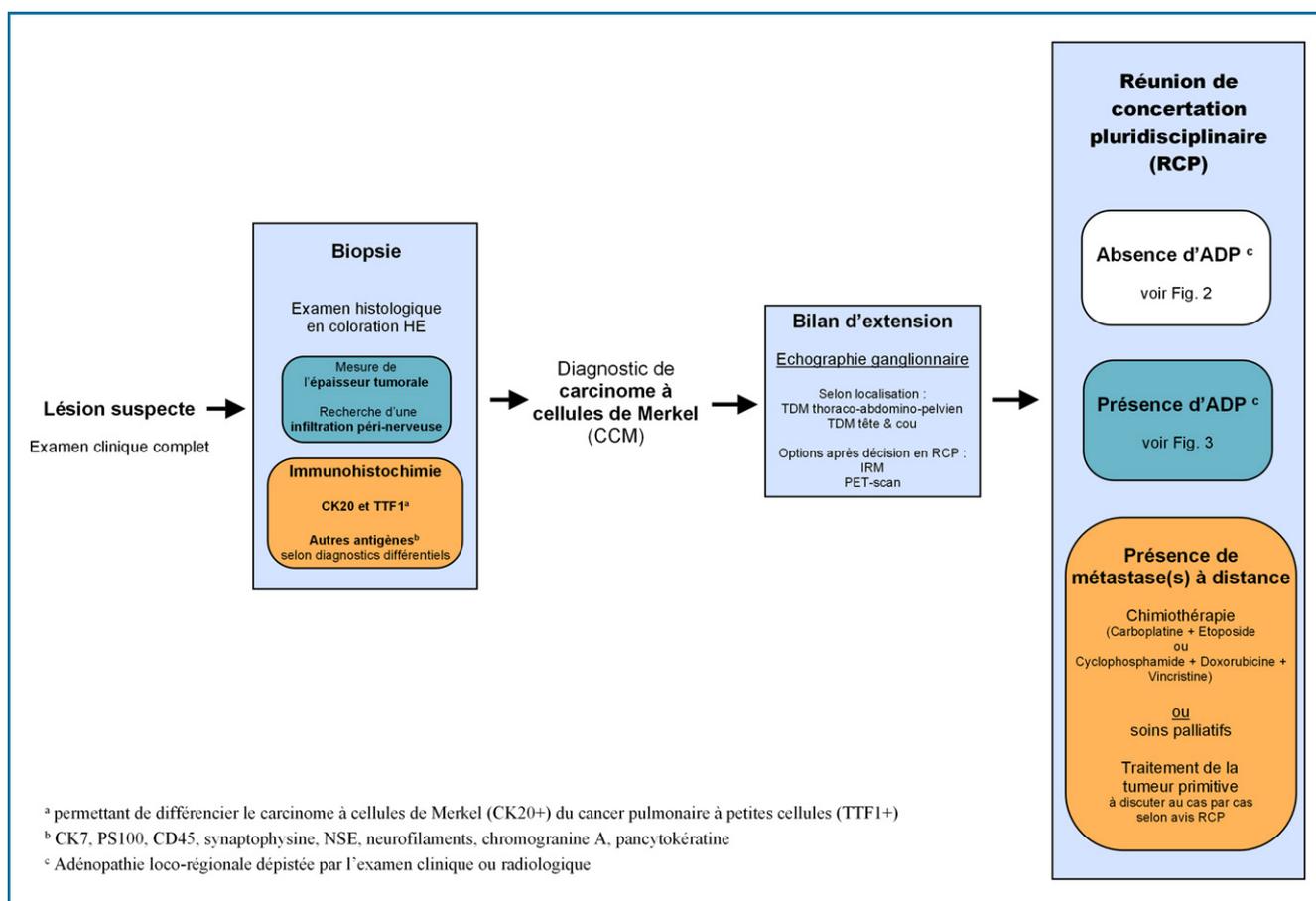


Figure 1. Prise en charge initiale du carcinome à cellules de Merkel.

Les différents points ont été classés selon trois niveaux de recommandation : convergence des deux recommandations existantes (a) ; CFE (b) ; propositions du groupe de pilotage basées sur les données actuelles de la littérature en l'absence de convergence des recommandations existantes et de consensus des experts interrogés (c).

Résultats : recommandations françaises pour la prise en charge du carcinome à cellules de Merkel

Diagnostic et bilan initial

Diagnostic

La présentation clinique du CCM n'est pas spécifique ; le diagnostic positif de CCM repose sur l'analyse histologique d'une biopsie ou d'une exérèse de la tumeur (Fig. 1). Le principal diagnostic différentiel histologique est la métastase cutanée du cancer pulmonaire à petites cellules.

L'analyse morphologique après coloration à l'hématoxyline-éosine doit systématiquement être complétée par l'analyse du profil immunohistochimique des cellules tumorales, comprenant au minimum l'étude de l'expression de la cytokératine 20 (CK20), dont la positivité permet d'affirmer le diagnostic de CCM (a). Ce marquage est positif dans 89 à 100 % des cas. L'étude de l'expression de *thyroid*

transcription factor 1 (TTF1), présent dans 83 à 100 % des cancers pulmonaires à petites cellules [12–15], permet d'écarter une localisation cutanée de cancer pulmonaire à petites cellules et peut donc aider au diagnostic dans les quelques cas où la tumeur de Merkel n'exprime pas CK20 (a). L'analyse pourra être complétée par les marqueurs CK7, PS100, CD45, synaptophysine, NSE, neurofilament, chromogranine A et pancytokératine en fonction des autres diagnostics différentiels évoqués (a) [16].

Dans un but pronostique, il est recommandé de mesurer l'épaisseur tumorale (c) et d'évaluer l'envahissement vasculaire (c) [17].

Bilan d'extension initial

Un examen clinique complet de l'ensemble du tégument (y compris la recherche d'autres cancers cutanés induits par les ultraviolets) et de toutes les aires ganglionnaires, ainsi qu'un examen général à la recherche de métastases à distance, sont indispensables au moment du diagnostic positif de CCM (a).

En raison du caractère extrêmement lymphophile du CCM, il est recommandé de réaliser systématiquement une échographie ganglionnaire lors du bilan d'extension initial (b). Une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne dans tous les cas, et de la tête et du cou lorsque la tumeur primitive siège en région cervicocéphalique, est recommandée (b).

Tableau 1 Classification AJCC 2010 (American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 318–9).

T	N	M	
Tx : tumeur primitive non évaluable T0 : pas de tumeur primitive Tis : tumeur primitive in situ T1 : tumeur primitive ≤ 2 cm T2 : tumeur primitive > 2 cm mais ≤ 5 cm T3 : tumeur primitive > 5 cm T4 : tumeur primitive envahissant l'os/muscle/fascia/cartilage	Nx : ganglions de drainage non évaluable N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale cN0 : ganglions non palpables cliniquement ^a cN1 : ganglions cliniquement palpables ^a pN0 : ganglions histologiquement négatifs pNx : ganglions non évalués histologiquement N1a : micrométastases ^b N1b : macrométastases ^c N2 : métastases en transit ^d	Mx : métastases à distance non évaluable M0 : pas de métastases à distance M1 : métastases à distance ^e M1a : cutanées, des tissus mous ou ganglionnaires à distance M1b : pulmonaires M1c : autres métastases viscérales	
Stade	Critères		
0	Tis	N0	M0
IA	T1	pN0	M0
IB	T1	cN0	M0
IIA	T2/T3	pN0	M0
IIB	T2/T3	cN0	M0
IIC	T4	N0	M0
IIIA	Tous T	N1a	M0
IIIB	Tous T	N1b/N2	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

^a N0 signifie absence d'atteinte ganglionnaire clinique et/ou histologique. Le ganglion pathologique clinique peut être détecté à l'inspection, à la palpation ou par un examen radiologique; cN0 est utilisé uniquement pour les patients n'ayant pas eu de biopsie-exérèse ou curage ganglionnaire avec analyse histologique.

^b Les micrométastases sont identifiées par la technique du ganglion sentinelle.

^c Les macrométastases correspondent aux ganglions pathologiques cliniquement, dont la nature pathologique est confirmée histologiquement.

^d Une métastase en transit est une tumeur distincte de la tumeur primitive et localisée soit entre la lésion primitive et le territoire ganglionnaire de drainage.

^e M1 a-c sont inclus dans le même groupe parce qu'il n'existe pas actuellement de données en faveur de sous-groupes pronostiques en fonction de la localisation des métastases.

Au cas par cas, l'indication d'une imagerie en résonance magnétique (IRM) et/ou d'un scanner à émission de positons (PET-scan) pourra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le stade du CCM pourra être affiné par l'analyse histologique du ganglion sentinelle, dont la biopsie exérèse est recommandée lorsque la topographie le permet (a) et sera réalisée au moment de l'exérèse élargie ou de la reprise d'exérèse de la tumeur initiale (cf. ci-dessous). Cette technique peut être difficile pour les tumeurs de la région céphalique.

Classification

Selon les données actuelles de la littérature, les facteurs pronostiques clairement établis sont la taille de la tumeur primitive et le niveau d'extension. Cependant, cinq systèmes de classification ont été décrits dans la littérature et sont actuellement utilisés [1,2,18–24]. L'absence d'homogénéité entre ces différentes classifications est source de confusion pour la communication médecin-malade et pour l'analyse et la comparaison des données cliniques. L'American Joint Committee for Cancer (AJCC) a donc proposé, en 2010, un système de classification standardisé basé sur l'analyse de 4700 patients à partir du registre national du cancer américain. Il

doit remplacer les anciens systèmes (c) (Tableau 1) [25,26].

Traitement

Traitement chirurgical

C'est la base du traitement dans la plupart des cas, orienté à la fois sur le site de la tumeur primitive et sur l'aire ganglionnaire de drainage. Il faut distinguer plusieurs situations :

- en l'absence d'atteinte ganglionnaire et de métastase à distance, clinique ou radiologique (Fig. 2) : s'il n'y a pas encore eu de reprise ou d'exérèse élargie, il est recommandé de réaliser l'exérèse ou la reprise large de la tumeur, avec une marge périphérique de peau cliniquement saine de 2 à 3 cm dans la plupart des cas, quelle que soit la taille de la tumeur (b), voire de 1 cm lorsque la topographie rend difficile de larges exérèses, après validation en RCP. Il n'est pas nécessaire de pratiquer des marges périphériques de plus de 3 cm. Cette exérèse doit aller en profondeur jusqu'au fascia, qui sera conservé en l'absence d'invasion clinique. L'analyse histologique doit montrer des berges saines. En cas d'impossibilité technique de réaliser des marges suffisantes, notamment du fait de la localisation (région

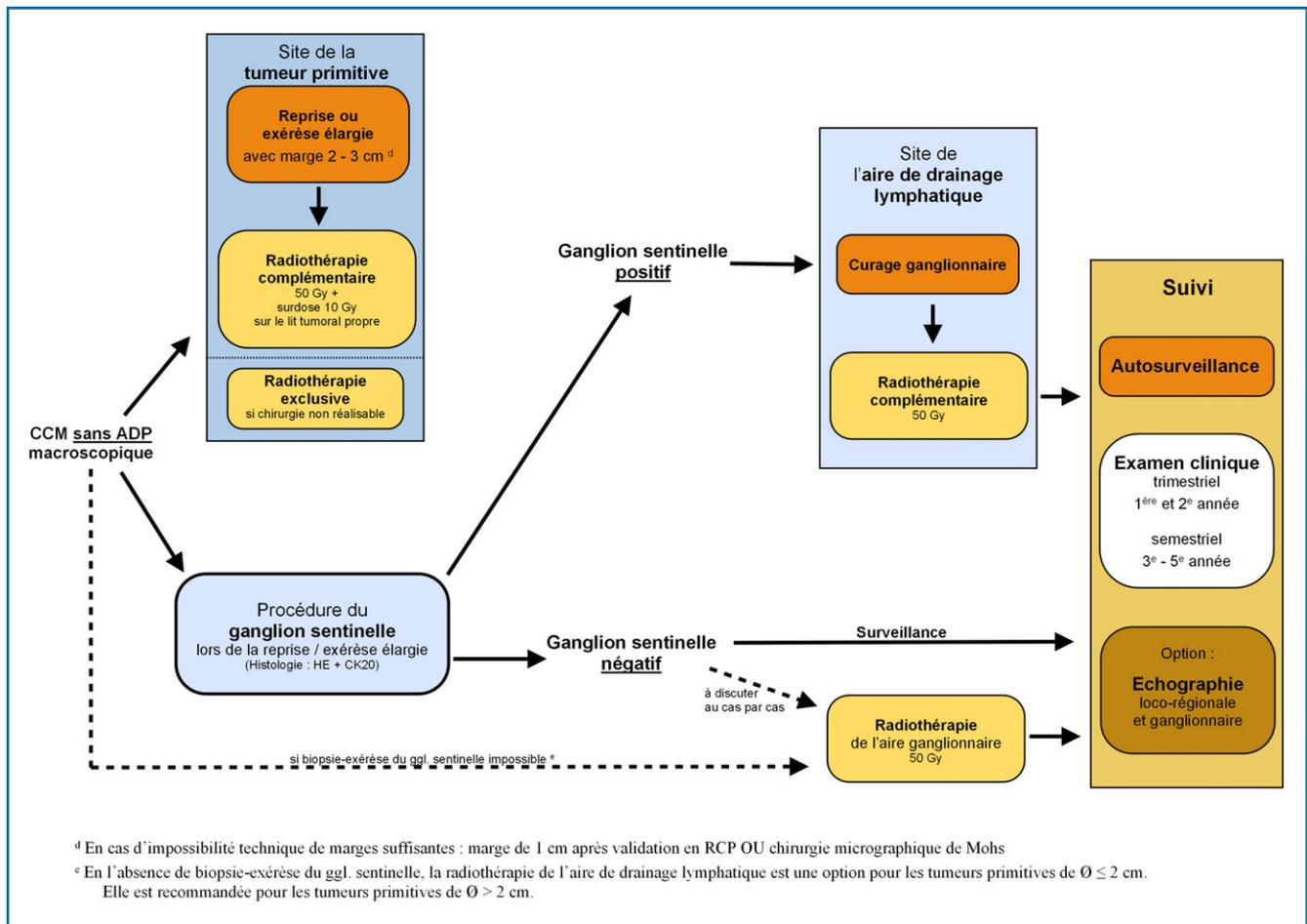


Figure 2. Arbre décisionnel pour les carcinomes à cellules de Merkel sans adénopathie.

cervicocéphalique notamment), la technique micrographique de Mohs ou ses variantes peuvent être proposées (a) [27,28]. La reconstruction est souvent possible dans le même temps opératoire. Une reconstruction en seconde intention est possible dans les formes étendues. La reconstruction privilégiera des techniques simples facilitant la surveillance ultérieure (suture directe, greffe de peau totale, etc.) au détriment des lambeaux complexes. Dans le même temps chirurgical, quelle que soit la taille de la tumeur primitive, il est recommandé de pratiquer, si la topographie le permet et après repérage scintigraphique, la biopsie-exérèse du ganglion sentinelle pour étude histologique (a). En effet, l'analyse du ganglion sentinelle permet d'affiner le stade du CCM [25,29,30] et de guider le traitement complémentaire. Le ganglion sentinelle est considéré comme envahi quand la métastase est identifiée par l'analyse morphologique (coloration à l'hématoxyline-éosine) et confirmée par l'analyse immunohistochimique appropriée (au minimum, étude de l'expression de la cytokeratine 20) (a) [31,32]. Lorsque l'analyse histologique du ganglion sentinelle est positive, un curage ganglionnaire complémentaire est indiqué (a), malgré l'absence d'étude démontrant que cette attitude est associée à un allongement de la survie [19,22,33]. Si la reprise ou l'exérèse élargie a déjà eu lieu, il n'est pas recommandé de pratiquer l'exérèse du

ganglion sentinelle a posteriori, ni d'effectuer un curage ganglionnaire à visée prophylactique (a) ;

- en cas d'atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique, et après avoir vérifié l'absence de métastase viscérale à distance (Fig. 3), un curage ganglionnaire est indiqué, en association à l'exérèse large, comme précédemment décrit, de la tumeur primitive (a).

Radiothérapie

L'utilisation de la radiothérapie, en complément de la chirurgie, semble diminuer le risque de récurrence locorégionale et améliorer la survie globale [34–36]. La radiothérapie externe est donc systématiquement recommandée sur le site tumoral primitif (a). Dans le cas où l'exérèse chirurgicale de la tumeur n'est pas réalisable, un traitement par radiothérapie exclusive peut être envisagé (c) [37].

Si la biopsie du ganglion sentinelle n'a pas pu être réalisée, l'indication de la radiothérapie sur l'aire ganglionnaire de drainage doit être discutée : ce traitement est conseillé pour les tumeurs volumineuses, c'est-à-dire de plus de 2 cm de diamètre (Fig. 2) (c). Dans le cas où la biopsie du ganglion sentinelle a été réalisée, si l'analyse histologique est négative, il n'y a pas, a priori, d'indication à effectuer une radiothérapie prophylactique sur le territoire de drainage. Cela peut, néanmoins, être discuté en RCP au cas par

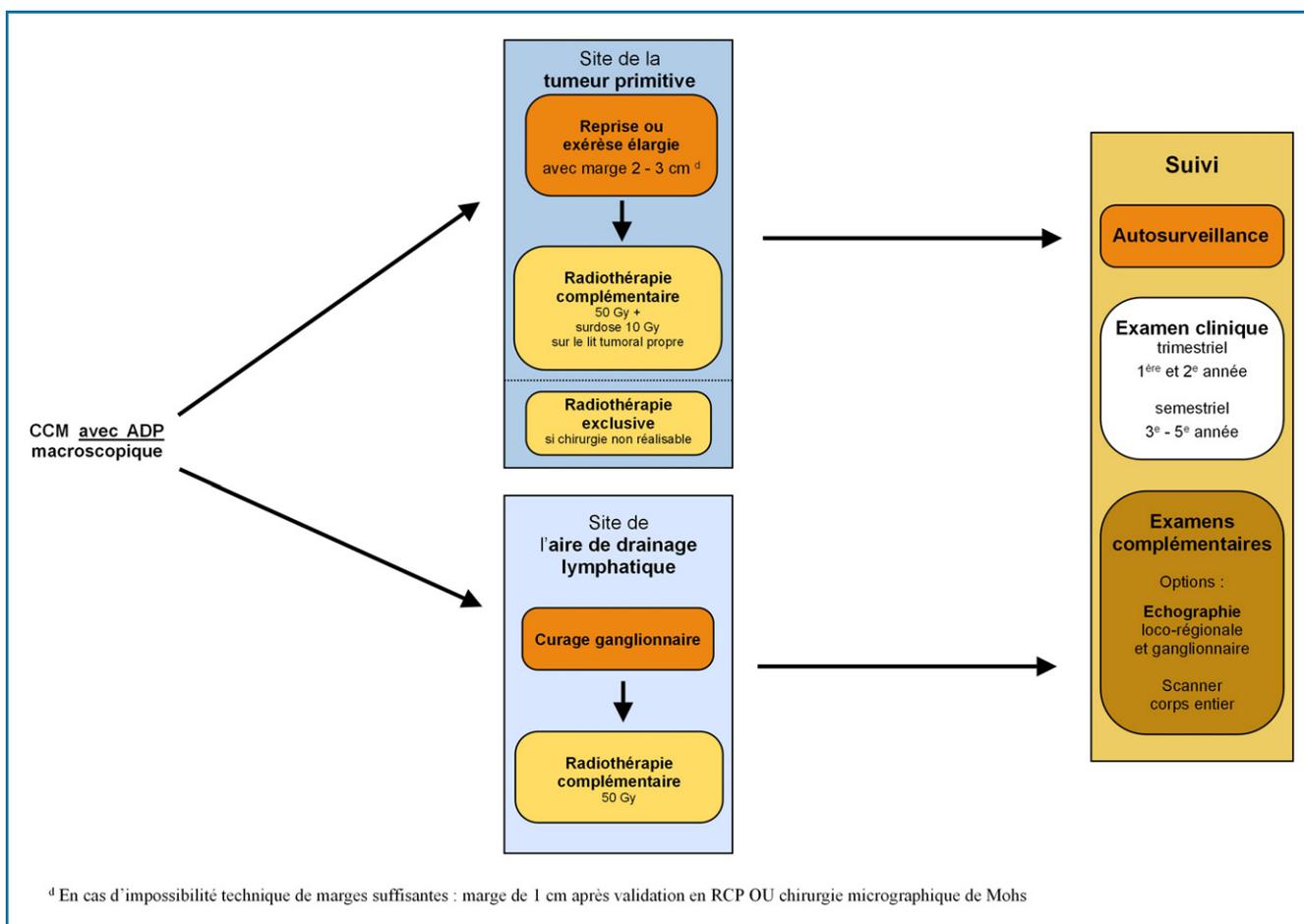


Figure 3. Arbre décisionnel pour les carcinomes à cellules de Merkel avec adénopathie palpable.

cas, en fonction des facteurs de mauvais pronostic associés (Fig. 2) (c). Si un curage a été réalisé (atteinte ganglionnaire clinique ou ganglion sentinelle positif), la radiothérapie est recommandée sur l'aire ganglionnaire opérée (Fig. 3) (a).

Compte tenu de la radiosensibilité de la tumeur, la radiothérapie peut être proposée comme traitement palliatif de certains sites métastatiques.

D'une manière générale, les doses recommandées sont les suivantes (a) : sur le site tumoral initial, 50 grays avec une marge de 3 cm, avec une surdose de dix grays sur le lit tumoral propre ; sur l'aire ganglionnaire de drainage, 50 grays. Ces doses sont délivrées en fractionnement standard.

Chimiothérapie

En l'absence de métastases à distance, la chimiothérapie adjuvante n'améliore pas la survie des patients [38]. Ainsi, la chimiothérapie trouve-t-elle sa place à l'heure actuelle uniquement en cas de métastases à distance, bien qu'il n'existe pas de données montrant une amélioration du pronostic à ce stade [39–42]. Les deux protocoles, habituellement utilisés, reposent sur l'association carboplatine-étoposide ou cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine. À noter qu'à ce stade de la maladie, une prise en charge palliative exclusive peut être discutée (c).

Surveillance

Il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints d'un CCM une fois la prise en charge thérapeutique initiale réalisée (a) [20,24,27] (Fig. 2 et 3). Cependant, aucun consensus n'a pu être dégagé quant aux modalités précises du suivi.

L'autosurveillance à la recherche d'un autre cancer cutané, d'une récurrence locale, en transit ou ganglionnaire doit être proposée aux patients.

Il semble raisonnable de proposer au minimum une surveillance clinique trimestrielle les deux premières années, puis tous les 6 mois pour une durée totale de 5 ans. L'examen clinique comprend la recherche d'une récurrence locale, en transit, ganglionnaire ou à distance. L'échographie des aires ganglionnaires de drainage, de la cicatrice d'exérèse et à la recherche de métastases cutanées ou sous-cutanées peut être proposée en complément de l'examen clinique en raison de la fréquence des récurrences ganglionnaires et de la possibilité d'une nouvelle sanction chirurgicale ou radiothérapeutique. La fréquence de la surveillance doit être discutée en fonction des facteurs de risque associés (c). Une TDM corps entier peut être proposée en option en fonction de l'atteinte initiale : plus volontiers en cas d'atteinte ganglionnaire, pas obligatoirement en absence d'atteinte ganglionnaire (c).

Au stade métastatique, la surveillance doit être discutée au cas par cas en fonction de la prise en charge adoptée : chimiothérapie, soins palliatifs.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Remerciements

Les auteurs remercient l'association Recommandations en dermatologie pour son aide méthodologique.

Références

- [1] Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: cases series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001;8:204–8.
- [2] Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:755–67.
- [3] Gillenwater AM, Hessel AC, Morrisson WH, Burgess M, Silva EG, Roberts D. Merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:149–54.
- [4] Nghiem P, McKee P, Haynes HA. Merkel cell carcinoma. In: Sober AJ, Haluska FG, editors. *Skin cancer*. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2001. p. 127–41.
- [5] Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007;110:1–12.
- [6] Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:2300–9.
- [7] Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:832–41.
- [8] Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096–100.
- [9] Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Merkel cell carcinoma. V.1.2008.
- [10] Becker J, Mauch C, Kortmann RD, Keilholz U, Bootz F, Garbe C, et al. Onkologische leitlinie kutanes neuroendokrines karzinom (Merkelzellkarzinom). *Dtsch Dermatol Ges J* 2008;6: S16–8.
- [11] HAS. Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé, 2006.
- [12] Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:228–31.
- [13] Hanly AJ, Elgart GW, Jorda M, Smith J, Nadji M. Analysis of thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 separates Merkel cell carcinoma from small cell carcinoma of lung. *J Cutan Pathol* 2000;27:118–20.
- [14] Nicholson SA, McDermott MB, Wick MR. CD99 and cytokeratin 20 in small cell and basaloid tumors of skin. *Applied Immunohistochem Mol Morphol* 2000;8:37–41.
- [15] Scott MP, Helm KF. Cytokeratin 20 a marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1999;21: 16–20.
- [16] Gruber S, Wilson L. Merkel cell carcinoma. In: Miller SJ, Maloney ME, editors. *Cutaneous oncology: pathophysiology, diagnosis, and management*. Malden, MA: Blackwell Science; 1998. p. 710–21.
- [17] Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma. Histological features and prognosis. *Cancer* 2008;113: 2549–58.
- [18] Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:143–56.
- [19] Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg* 1999;229:97–105.
- [20] Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, Stark P, Smith BL, Finkelstein DM, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999;134:388–93.
- [21] Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH. Merkel cell carcinoma analysis of clinical histologic and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol* 1997;37: 734–9.
- [22] Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg* 1997;174:688–93.
- [23] Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma: diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 1995;21:669–83.
- [24] Pitale M, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope* 1992;102:244–9.
- [25] 7th edition of the AJCC Cancer staging manual, 2010.
- [26] Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system? *J Am Acad Dermatol* 2010;63:751–61.
- [27] O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in 86 patients. *Dermatol Surg* 1997;23: 929–33.
- [28] Pennington BE, Leffell DJ. Mohs micrographic surgery: established uses and emerging trends. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:1165–71.
- [29] Gupta SG, Wang LC, Penas PF, Gellenthin M, Lee SG, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 2006;142:685–90.
- [30] Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, Phillips PK, Roenigk RK, Nguyen TH. A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2002;28:113–7.
- [31] Allen P, Busam K, Hill AD, Stojadinovic A, Coit D. Immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes from patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2001;92:1650–5.
- [32] Su LD, Lowe L, Bradford CR, Yahanda AI, Johnson TM, Sondak VK. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:661–6.
- [33] Wong KC, Zuletta F, Clarke SJ, Kennedy PJ. Clinical management and treatment outcomes of Merkel cell carcinoma. *Aust N Z J Surg* 1998;68:354–8.
- [34] Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2006;142:693–700.
- [35] Veness MJ, Morgan GJ, Gebiski V. Adjuvant locoregional radiotherapy as best practice in patients with Merkel cell carcinoma of the Head and neck. *Head Neck* 2005;27:208–16.

- [36] Veness MJ, Perera L, McCourt J, Shannon J, Hughes TM, Morgan GJ, et al. Merkel cell carcinoma: Improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg* 2005;75:275–81.
- [37] Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003;139:1587–90.
- [38] Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:166–9.
- [39] Tai PT, Yu E, Winquist E, Hammond A, Stitt L, Tonita J. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: cases series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000;18:2493–9.
- [40] Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999;85:2589–95.
- [41] Poulsen M, Rischin D, Walpole E, Harvey J, Mackintosh J, Anslie J, et al. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatine/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology group study-TROG 96:07. *J Clin Oncol* 2003;21:4371–6.
- [42] Poulsen MG, Rischin D, Porter I, Walpole E, Harvey J, Hamilton C, et al. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:114–9.