

LE CARCINOME DE MERKEL : du diagnostic à la prise en charge thérapeutique

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), C. DEVILLERS (3), G.E. PIÉRARD (4, 5)

RÉSUMÉ : Le carcinome à cellules de Merkel est une tumeur cutanée maligne neuroendocrine dont l'incidence s'accroît dans les populations de race blanche. Son origine virale par le MC polyomavirus est vraisemblable. Le diagnostic repose sur un examen histologique et immunopathologique ciblé. Les critères histopronostiques restent à préciser. Un bilan d'extension étayé par l'imagerie médicale est primordial à établir. Les traitements font appel à la chirurgie et à la radiothérapie. La chimiothérapie s'impose au stade métastatique. Certaines biothérapies seraient potentiellement actives.

MOTS-CLÉS : Carcinome neuroendocrine - Carcinome de Merkel - Polyomavirus

MERKEL CELL CARCINOMA : FROM DIAGNOSIS TO THERAPEUTIC MANAGEMENT

SUMMARY : Merkel cell carcinoma is a skin malignancy showing an increasing trend of incidence in the white population. Its viral origin due to the MC polyomavirus is likely. The diagnosis relies on the histological and targeted immunopathological examinations. Histopronostic criteria remain to be defined. An assessment using medical imaging is important to establish. Treatments rely on surgery and radiotherapy. Chemotherapy is mandatory at the metastatic stage. Some biotherapies are potentially active.

KEYWORDS : Neuroendocrine carcinoma - Merkel cell carcinoma - Polyomavirus

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est une tumeur cutanée rare qui, de ce fait, n'a pas fait l'objet d'études randomisées sur lesquelles pourraient s'appuyer des recommandations pour sa prise en charge et son traitement. Il s'agit cependant d'une néoplasie agressive ayant une propension aux récidives locales et aux métastases régionales ganglionnaires. Elle atteint le plus souvent des individus caucasiens à peau claire, masculins et âgés (1), mais n'est pas exceptionnelle chez les patients de tous âges immunodéprimés (2).

UNE TUMEUR RARE, MAIS EN AUGMENTATION D'INCIDENCE

L'incidence réelle du CCM n'est pas connue de façon précise. Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle pour 10⁵ habitants, ajustée à l'âge, a été estimée à 0,23 dans la population Blanche et 0,01 dans la population Noire (3). Il apparaît actuellement que l'incidence du CCM est en net accroissement, ce dont témoigne le nombre de publications récentes à ce sujet. Aux USA, l'incidence aurait triplé en l'espace de 15 ans (4). Sur base du registre du cancer américain comportant 1.124 cas de CCM diagnostiqués entre 1986 et 2001, l'incidence est passée de 0,15% en 1986 à 0,44% en 2001, ce qui signifierait une augmentation de 8% par an, soit bien plus que l'augmentation percentuelle d'incidence du

mélanome. Actuellement, près de 1.500 Américains seraient atteints chaque année par ce cancer. L'incidence la plus élevée concerne les sujets les plus âgés, et atteint 4,28/10⁵ au-delà de 85 ans (4).

En France, dans le Doubs, une étude épidémiologique basée sur les données d'un registre du cancer a mis en évidence une augmentation générale d'incidence des cancers cutanés rares, que ce soit des sarcomes, des tumeurs annexielles, la maladie de Paget, ou encore le CCM. L'étude a porté sur des données de 1980 à 2004; l'incidence annuelle standardisée passe de 0,25/10⁵ individus en 1980-1984 à 1,5/10⁵ en 2000-2004. Parmi les 151 tumeurs répertoriées, 18% étaient des CCM (5).

Une autre étude s'est intéressée au rôle joué par l'immunosuppression, et en particulier l'infection par le VIH, dans le risque de développer certains cancers cutanés. Il en ressort que ce risque est bien plus important pour le CCM et le carcinome sébacé qu'il ne l'est pour le mélanome (6).

Le laboratoire de Dermatopathologie du CHU du Sart Tilman a également constaté une augmentation du nombre de cas de CCM, avec 2 à 3 cas diagnostiqués chaque année depuis une douzaine d'années alors que ce diagnostic était auparavant exceptionnel. L'augmentation des cas de CCM peut être partiellement due à un meilleur diagnostic grâce aux immunomarquages mais peut aussi être attribuée au vieillissement de la population et, dans une moindre mesure, au nombre actuellement important de patients immunodéprimés.

(1) Chef de Service, (3) Assistant clinique, Service de Dermatologie, CHR hutois.

(2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, (5) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon

UNE TUMEUR D'ORIGINE VIRALE ?

La découverte récente de séquences d'un nouveau polyomavirus intégrées dans le génome d'une petite série de cas de CCM éclaire d'un regard neuf l'étiologie de cette tumeur (7). Les polyomavirus sont connus depuis une cinquantaine d'années pour être largement distribués dans le monde animal. Ils peuvent être transmis à l'Homme par ingestion de viande crue et sont déjà impliqués dans quelques pathologies. Dans le cas du CCM, l'intégration au génome humain précède la multiplication des cellules néoplasiques, ce qui semble indiquer que le virus joue un rôle important dans la carcinogenèse. De plus, le polyomavirus isolé des CCM, appelé MC polyomavirus, est porteur d'une mutation qui empêche la multiplication virale, alors qu'elle permet à la cellule infectée de se multiplier (8). Les souches de polyomavirus isolées de tissus non tumoraux ne possèdent pas la même mutation, ce qui souligne à nouveau le potentiel oncogène de la souche associée au CCM. Le MC polyomavirus est fréquemment retrouvé dans les CCM chez les patients européens (9), ainsi qu'en Amérique du Nord, mais est moins fréquent en Australie (10).

UN DIAGNOSTIC CLINIQUE DIFFICILE

La tumeur débute par un nodule cutané ou sous-cutané, asymptomatique, dur, érythémateux ou violacé. La couleur peut initialement égarer le clinicien vers un processus inflammatoire (par exemple un kyste rompu,...). Cependant, la croissance est rapide, endéans les trois mois. Très souvent, le CCM a déjà atteint 2 cm de diamètre au moment du diagnostic. Il faut y penser surtout en cas de nodule apparu sur une zone photo-exposée, chez un individu âgé ou profondément immunodéprimé et, de surcroît, si l'extension est rapide. Cliniquement, le diagnostic différentiel avec un autre processus tumoral (par exemple mélanome achromique, métastase, lymphome B, ...) est néanmoins extrêmement difficile. Certains cas sont de présentation totalement atypique (11) et d'autres ne sont diagnostiqués qu'à un stade métastatique sur l'histologie d'un ganglion, et parfois la tumeur primitive n'est même pas retrouvée. Cette possibilité de régression a fait souligner la similitude évolutive de cette tumeur avec le mélanome.

UN PRONOSTIC RÉSERVÉ

Le risque de récurrence locale après exérèse chirurgicale est élevé atteignant 44% dans une série de 306 cas (12). Dans cette même série,

des métastases ganglionnaires régionales étaient présentes dans 35% des cas, et des métastases viscérales dans 33%. Ces dernières peuvent siéger dans différents organes, que ce soit les poumons, le foie, les os ou encore le cerveau.

Le stade tumoral au moment du diagnostic constitue le critère pronostique le plus important. Ce critère n'est cependant pas optimal, 20% des patients au stade I décédant dans les 5 ans. Du point de vue clinique, une grande taille de la lésion est également associée à un mauvais pronostic (13), mais ceci est aussi contesté (14). Au stade métastatique, la survie médiane a été évaluée à 9 mois (2).

DES CRITÈRES HISTOPRONOSTIQUES À PRÉCISER

L'histologie révèle une néoplasie intradermique, pouvant atteindre l'hypoderme, mais respectant l'épiderme. Elle est constituée de petites cellules rondes monomorphes à cytoplasme peu abondant. Les mitoses sont nombreuses.

L'examen immunohistochimique confirme le diagnostic. L'expression combinée par les cellules tumorales de marqueurs neuroendocriniens, comme l'énolase neuronale, et de la cytokératine 20 est hautement spécifique et permet le diagnostic différentiel notamment avec le cancer bronchique à petites cellules et certains lymphomes.

Disposer de critères histopronostiques serait une aide précieuse pour la prise en charge clinique du patient. Une classification en 3 types architecturaux avait été établie, mais sa valeur pronostique est actuellement controversée.

Une récente étude rétrospective de 156 cas a évalué l'épaisseur tumorale, la taille, le compartiment microanatomique atteint (derme et/ou hypoderme et/ou plus profond), le mode de croissance tumorale (nodulaire circonscrit ou infiltrant), l'invasion lymphovasculaire, la présence de lymphocytes intratumoraux, une nécrose, une ulcération et la présence d'une élastose actinique. Parmi tous ces critères, seuls 3 semblent avoir une valeur pronostique : l'épaisseur tumorale (ou la profondeur d'invasion), l'invasion lymphovasculaire et le mode de croissance (15).

Une étude antérieure plus restreinte, portant sur 25 cas, avait montré l'importance pronostique de la profondeur d'invasion et du mode de croissance infiltrant, ainsi que de l'infiltration lymphocytaire intratumorale alors qu'aucune valeur pronostique n'était accordée à l'invasion intravasculaire ou périneurale, ni à l'activité mitotique (13). Une autre étude portant sur 46

cas n'a cependant retrouvé aucune corrélation entre la survie globale et le niveau d'invasion ou niveau de Clark. Les auteurs ont néanmoins montré un risque accru de récurrence locale et régionale en cas d'invasion plus profonde. Cette dernière étude souligne le caractère évolutif imprévisible du CCM (14).

Plusieurs marqueurs immunohistologiques ont aussi été évalués pour leur valeur pronostique. Le marqueur de prolifération Ki67, lorsqu'il marque plus de 50% des cellules tumorales, est un indicateur pronostique de survie sans récurrence et de survie globale. Il doit néanmoins être évalué conjointement avec les autres facteurs pronostiques connus (16). L'expression de p63, marqueur de différenciation de la cellule basale, a été recherchée et retrouvée dans une série de 20/40 CCM. L'expression de p63 serait associée à un mauvais pronostic du CCM (17).

Plusieurs études se sont intéressées aux marqueurs de l'apoptose. La protéine p53 ne semble pas particulièrement impliquée dans la biologie du CCM alors qu'elle joue un rôle prédominant dans les tumeurs UV induites. Bax, autre protéine pro-apoptotique, est exprimée dans la majorité des CCM (18, 19) mais ne le serait que faiblement (19). L'expression de bcl2, gène anti-apoptotique, a été mise en évidence dans 76% des cas d'une série de 25 CCM, ce qui peut expliquer la résistance de certains cas de CCM aux agents thérapeutiques inducteurs d'apoptose (18). Une autre étude a montré une expression de bcl2 significativement accrue dans un petit groupe de CCM «de mauvais pronostic» (20).

L'IMPORTANCE DU BILAN INITIAL

Un bilan initial exhaustif se justifie par la fréquence de métastases à distance au moment du diagnostic initial. A ce stade, il n'est d'ailleurs pas toujours possible de distinguer une tumeur primitive d'une métastase cutanée. Le bilan initial comporte un examen clinique complet, avec une attention particulière pour la palpation des aires ganglionnaires de drainage. Celle-ci peut être complétée par une échographie ganglionnaire. En l'absence d'envahissement ganglionnaire pour une tumeur primitive certaine, il est rare de déceler des métastases à distance. Néanmoins, une imagerie thoracique et abdomino-pelvienne doit être réalisée. En cas de localisation cervico-céphalique, l'exploration régionale par tomographie ou résonance magnétique est utile. En cas de signe d'appel, une scintigraphie osseuse devrait compléter le bilan d'extension.

Le CCM exprimant des récepteurs à la somatostatine, une méthode de scintigraphie à l'oc-

tréotide a été évaluée pour la détection de la tumeur et de ses métastases. Initialement reconnue pour sa valeur hautement spécifique et son utilité dans les cas difficiles, cette méthode n'a cependant pas été recommandée pour une évaluation de routine (21). Ultrieurement, il a été montré qu'elle génère des faux positifs et des faux négatifs. Ainsi, son utilité clinique a été remise en cause (22). Récemment, elle a été considérée de sensibilité égale ou supérieure à la tomographie (23).

Le PET-Scan s'est également avéré être une technique utile dans l'évaluation d'un patient atteint de CCM. Dans une petite série de 11 patients investigués de la sorte, un cas de faux négatif a été observé et expliqué par le fait d'une tumeur peu proliférative (24). L'intérêt réel du PET-Scan dans cette indication reste à confirmer.

LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de la tumeur primitive est l'exérèse large, avec une marge de peau saine de 2 à 3 cm. La chirurgie de Mohs est également préconisée (25-26), mais il n'existe pas d'études contrôlées montrant sa supériorité par rapport à la chirurgie traditionnelle. La radiothérapie adjuvante, souvent utilisée, complique, dans beaucoup d'études, l'interprétation des données chirurgicales. Dans une étude de 38 cas avec atteinte des extrémités, le taux de récurrence locale a été identique quelle que soit la technique (27). L'exérèse chirurgicale large constitue néanmoins la base du traitement.

La radiothérapie adjuvante après chirurgie réduit significativement le taux de récurrence locale et régionale observé après chirurgie seule (28). Son bénéfice en termes de survie globale a également été montré dans une large étude rétrospective portant sur 1.165 cas, dont 89% avaient pu bénéficier d'une chirurgie et 40% des cas chirurgicaux d'une radiothérapie adjuvante. La survie moyenne a été de 63 mois après radiothérapie contre 45 mois après chirurgie seule. Le bénéfice le plus important a été observé pour les patients ayant présenté une tumeur primitive large, supérieure à 2 cm (29).

Les cas de stade I inopérables en raison de la localisation de la tumeur ou de l'âge avancé et de co-morbidités, pourraient bénéficier d'une radiothérapie seule. Pour une petite série de 9 patients ainsi traités, il n'y a pas eu de différence significative en ce qui concerne la survie globale et la survie sans récurrence comparativement à un groupe traité de façon conventionnelle par chirurgie et radiothérapie adjuvante (30).

Le CCM est à haut risque de dissémination ganglionnaire. Le curage ganglionnaire prophylactique n'est cependant pas recommandé, il n'est indiqué qu'en cas d'adénopathies cliniques. Chez les patients sans adénopathie clinique, la technique du ganglion sentinelle a eu tendance à s'imposer. Elle devrait même être recommandée quelle que soit la taille de la lésion (31). Elle constitue une excellente méthode de staging ganglionnaire et détecte un envahissement ganglionnaire dans un important pourcentage de cas correspondant cliniquement à des stades I : 47,8% dans une série de 23 patients (32), 32% dans une autre série de 39 patients (33). Les marquages immunohistochimiques doivent être réalisés lors de l'examen du ganglion, car la coloration à l'hématoxyline-éosine seule est insuffisante dans beaucoup de cas (34). L'envahissement ganglionnaire a un intérêt pronostique reconnu (35-36). Il modifie d'autre part l'attitude thérapeutique. En cas de ganglion sentinelle positif, un traitement complémentaire s'impose : curage ganglionnaire avec, éventuellement, radiothérapie adjuvante de l'aire de drainage, cette dernière se justifiant par le taux élevé de récidives. Avec la dissection du ganglion sentinelle, le taux de récurrence est réduit. L'intérêt de cette technique pour la survie globale à long terme reste cependant à démontrer (37).

Lorsque la méthode du ganglion sentinelle est impossible à réaliser, la radiothérapie régionale prophylactique peut être recommandée, car le risque de récurrence régionale est de 45% en l'absence de staging ganglionnaire (31).

La chimiothérapie adjuvante n'a pas de rôle défini dans le traitement des formes localisées sans ganglion envahi. Pour les stades métastatiques, la chimiothérapie systémique fait appel à différents agents chimiothérapeutiques habituellement utilisés en combinaison comme pour le cancer du poumon à petites cellules. Bien que le CCM soit chimiosensible, la réponse est modérée et souvent brève (38). L'absence d'études randomisées rend cependant impossible la comparaison des différents schémas thérapeutiques, la plupart basés sur des dérivés platine. Pour les patients âgés avec co-morbidités, la doxorubicine liposomiale a été proposée comme une option thérapeutique attractive pour sa bonne tolérance (39).

Le CCM au niveau d'un membre représente une indication exceptionnelle de perfusion du membre isolé en hyperthermie avec du melphalan (40).

En cas de récurrence, celle-ci survient le plus souvent endéans les 2 ans après le premier

traitement, un traitement combiné (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) est préférable à une monothérapie (chimiothérapie ou radiothérapie, ou chirurgie complémentaire), pour autant que l'état du patient le permette (41).

NOUVELLES PERSPECTIVES

Les mécanismes biologiques impliqués dans le CCM sont encore actuellement largement méconnus (42). Néanmoins, certaines nouvelles biothérapies pourraient avoir un intérêt dans le traitement du CCM. Ainsi, la mise en évidence dans certains cas de CCM d'une mutation du gène du récepteur alpha pour le facteur de croissance plaquettaire (PDGFRA) a fait proposer l'imatinib mesylate (Glivec®) comme un traitement possible (43). L'emploi de cette molécule avait déjà été suggéré dans le traitement du CCM en raison de l'expression de C-Kit1, mais l'absence de mutations activatrices a été montrée. L'oblimersen (Genasense®), oligonucléotide antisense inhibiteur de bcl-2, avait montré une efficacité chez la souris (44) mais ne semble pas avoir donné de résultat dans une étude de phase II chez des patients atteints de CCM. Il a également été montré que la voie de signalisation MAP-kinase est muette dans la grande majorité des CCM; une activation pharmacologique de cette voie est une nouvelle perspective thérapeutique potentielle (45). Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF A et C) ainsi que son récepteur 2 (VEGFR2) ont une expression fréquente dans le CCM (46), ce qui pourrait être une autre raison d'impliquer les nouvelles thérapies ciblées dans son traitement. Finalement, l'étiologie virale, si elle se confirme, pourrait bien un jour conduire à revoir la stratégie thérapeutique de cette tumeur.

CONCLUSION

Le CCM est une néoplasie cutanée neuroendocrine qui voit s'accroître progressivement son incidence. Un polyomavirus en est vraisemblablement la cause. Le diagnostic est avant tout histopathologique et le bilan d'extension fait appel à l'imagerie médicale. Les traitements traditionnellement dévolus à la chirurgie, à la radiothérapie et à la chimiothérapie pourraient se raffiner à l'avenir par l'apport des biothérapies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agelli M, Clegg LX.— Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **49**, 832-841.

2. Swann MH, Yoon J.— Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol*, 2007, **34**, 51-56.
3. Miller RW, Rabkin CS.— Merkel cell carcinoma and melanoma : etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999, **8**, 153-158.
4. Hodgson NC.— Merkel cell carcinoma : changing incidence trends. *J Surg Oncol*, 2005, **89**, 1-4.
5. Riou-Gotta MO, Fournier E, Danzon A, et al.— Rare skin cancer : a population-based cancer registry descriptive study of 151 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2004. *Acta Oncol*, 2009, **48**, 605-609.
6. Lanoy E, Dores GM, Madeleine MM, et al.— Epidemiology of non keratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the United States. *AIDS*, 2009, **23**, 385-393.
7. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS.— Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 2008, **319**, 1096-1100.
8. Shuda M, Feng H, Kwun HJ et al.— T antigen mutations are a human tumor specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**, 16272-16277.
9. Becker JC, Houben R, Ugurel S, et al.— MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol*, 2009, **129**, 248-250.
10. Garneski KM, Warcola AH, Feng G, et al.— Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors. *J Invest Dermatol*, 2009, **129**, 246-248.
11. Devillers C, Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, et al.— Nodules violacés sporotrichoïdes chez une patiente immunodéprimée. *Dermatol Actual*, 2009, **115**, 18-20.
12. Pitale M, Sessions RB, Husain S.— An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope*, 1992, **102**, 244.
13. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB.— Merkel cell carcinoma : a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol*, 2004, **31**, 217-223.
14. Sandel HD 4th, Day T, Richardson MS, et al.— Merkel cell carcinoma : does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis or patient survival? *Laryngoscope*, 2006, **116**, 791-795.
15. Andea AA, Colt DG, Amin B, Busam KJ.— Merkel cell carcinoma : histologic features and prognosis. *Cancer*, 2008, **113**, 2549-2558.
16. Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, et al.— Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology*, 2005, **45**, 622-634.
17. Asioli S, Righi A, Volante M, et al.— p63 expression as a new prognostic marker in Merkel cell carcinoma. *Cancer*, 2007, **110**, 640-647.
18. Feinmesser M, Halpern M, Fenig E, et al.— Expression of the apoptosis-related oncogenes bcl-2, bax, and p53 in Merkel cell carcinoma: can they predict treatment response and clinical outcome? *Hum Pathol*, 1999, **30**, 1367-1372.
19. Schlauder SM, Calder KB, Khalil FK, et al.— Bif-1 and Bax expression in cutaneous Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol*, 2009, **36**, 21-25.
20. Tucci MG, Lucarini G, Giangiacomi M, et al.— Immunohistochemical study of apoptosis markers and involvement of chemokine CXCR4 in skin Merkel cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006, **20**, 1220-1225.
21. Guitera-Rovel P, Lumbroso J, Gautier-Gougis MS.— Indium 111 octreotide scintigraphy of Merkel cell carcinomas and their metastases. *Ann Oncol*, 2001, **12**, 807-811.
22. Durani BK, Kelin A, Henze M, et al.— Somatostatin analogue scintigraphy in Merkel cell tumours. *Br J Dermatol*, 2003, **148**, 1135-1140.
23. Kwekkeboom DJ, Hoff AM, Lamberts SW.— Somatostatin analogue scintigraphy. A simple and sensitive method for the in vivo visualization of Merkel cell tumors and their metastases. *J Surg Oncol*, 2007, **95**, 229-234.
24. Belhocine T, Piérard GE, Frühling J, et al.— Clinical added-value of 18FDG PET in neuroendocrine Merkel cell carcinomas. *Oncol Rep*, 2006, **16**, 347-352.
25. O'Connor WJ, Roesnigk RK, Brodland DG.— Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg*, 1997, **23**, 929-933.
26. Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G.— Local control of primary Merkel cell carcinoma : review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, 885-892.
27. Senchenkov A, Barnes SA, Moran SL.— Predictors of survival and recurrence in the surgical treatment of Merkel cell carcinoma of the extremities. *J Surg Oncol*, 2007, **95**, 229-234.
28. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC.— Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinomas. *Arch Dermatol*, 2006, **142**, 693-700.
29. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD.— Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1043-1047.
30. Mortier L, Mirabel X, Fournier C, et al.— Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 2003, **139**, 1587-1590.
31. Tai P.— Merkel cell cancer : update on biology and treatment. *Curr Opin Oncol*, 2008, **20**, 196-200.
32. Maza S, Trefzer U, Hofmann M.— Impact of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma : results of a prospective study and review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, **33**, 433-440.
33. Gupta SG, Wang LC, Penas PF.— 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**, 771-774.
34. Allen PJ, Busam K, Hill AD, et al.— Immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes from patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer*, 2001, **92**, 1650-1655.
35. Blom A, Kolb F, Lumbroso J, et al.— Significance of sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma. Analysis of 11 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 2003, **130**, 417-422.

36. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, et al.— A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*, 2002, **28**, 113-117.
37. Allen PJ.— Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg*, 1999, **229**, 97-105.
38. Eng TY, Boersma MGK, Fuller CD, et al.— Treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 2004, **27**, 510-515.
39. Wobser M, Kürzinger N, Ugurel S, et al.— Therapy of metastasized Merkel cell carcinoma with liposomal doxorubicin in combination with radiotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009, **7**, 521-525.
40. Duprat JP, Domingues AL, Coelho EG, et al.— Long-term response of isolated limb perfusion with hyperthermia and chemotherapy of Merkel cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2008, **35**, 568-572.
41. Eng TY, Naguib M, Fuller CD, et al.— Treatment of recurrent Merkel cell carcinoma : an analysis of 46 cases. *Am J Clin Oncol*, 2004, **27**, 576-583.
42. Lemos B, Nghiem P.— Merkel cell carcinoma : more deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol*, 2007, **127**, 2100-2103.
43. Swick BL, Ravdel L, Fitzpatrick JE, Robinson WA.— Platelet-derived growth factor receptor alpha mutational status and immunohistochemical expression in Merkel cell carcinoma : implications for treatment with imatinib mesylate. *J Cut Pathol*, 2008, **35**, 197-202.
44. Schlagbauer-Wadl H, Klosner G, Heere-Ress E, et al.— Bcl-2 antisense oligonucleotides (G3139) inhibit Merkel cell carcinoma growth in SCID mice. *J Invest Dermatol*, 2000, **1114**, 725-730.
45. Houben R, Ortmann S, Schrama D, et al.— Activation of the MAP kinase pathway induces apoptosis in the Merkel cell carcinoma cell line UIISO. *J Invest Dermatol*, 2007, **127**, 2116-2122.
46. Brunner M, Thurnher D, Pammer J, et al.— Expression of VEGF-A/C, VEGF-R2, PDGF-alpha/beta, c-kit, EGFR, Her-2/Neu, Mcl-1 and Bmi-1 in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol*, 2008, **21**, 876-884.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. C. Piérard-Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : claudine.franchimont@ulg.ac.be