

Annales de dermatologie et de vénéréologie

Organe de la Société Française de Dermatologie et de l'Association des Dermatologistes Francophones

Recommandations pour la Pratique Clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO

Actualisation

de la Conférence de Consensus de 1995 et des SOR de 1998

S. Négrier, P. Saiag, B. Guillot, O. Verola, M.-F. Avril, C. Bailly, D. Cupissol, S. Dalac, A. Danino, B. Dreno, J.-J. Grob, M.-T. Leccia, C. Renaud-Vilmer, L. Bosquet



Cette recommandation professionnelle a reçu le label HAS



MASSON
Publication périodique mensuelle
634 930

Indexé dans : Current Contents/Clinical Medicine, SCi Search, Biological Abstracts/Biosis, Index medicus/Medline, Chemical Abstracts Service/American Chemical Society, EMBASE/Excerpta Medica, Pascal/INIST-CNRS.

cahier 2

12

décembre 2005
tome 132

Comité de rédaction

Rédacteur en chef :

B. Crickx

Rédacteur en chef adjoint :

J.-M. Bonnetblanc

Secrétaire de rédaction :

J.-C. Guillaume

*Ph. Beaulieu, A. Dupuy,
A. Petit, F. Prigent, J. Revuz,
M.-A. Richard-Lallement, R. Tomb*

Conseil scientifique

*J.-J. Bonerandi (Marseille),
E. Bonifazi (Bari),
F. Camacho (Séville),
G. Campbell (Brasilia),
A. Claudy (Lyon),
C. Frances (Paris),
A. Griffiths (Londres),
G. Guillet (Brest),
E. Haneke (Oslo),
R. Happle (Marburg),
H. Kerl (Graz),
J.-M. Lachapelle (Bruxelles),
R. Laurent (Besançon),
D. Leroy (Caen),
A. Mahé (Dakar),
J.-P. Ortonne (Nice),
R.-G. Panizzon (Lausanne),
A.-M. Pierini (Buenos-Aires),
A.-A. Ramelet (Lausanne),
J.-H. Saurat (Genève),
O. Tellechea (Coimbra),
V. Voigtlander (Mannheim),
D. Wilkinson (High Wycombe),
R.-K. Winkelmann (Scottsdale).*

Secrétaire

des Annales de Dermatologie

V. Lagoutte

Tél. 01 73 28 16 88 (le vendredi)

Société Française de Dermatologie

25, rue La Boétie

75008 Paris (France)

Tél. : 33 (0)1 43 27 01 56

Fax : 33 (0)1 43 27 01 86

Internet : www.sfdermato.org

Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO, rapport intégral

S. Négrier, P. Saiag, B. Guillot, O. Verola, M.-F. Avril, C. Bailly,
D. Cupissol, S. Dalac, A. Danino, B. Dreno, J.-J. Grob,
M.-T. Leccia, C. Renaud-Vilmer, L. Bosquet

10S11 **Objectifs**

10S12 **Méthode**

10S13 **Résultats de la recherche bibliographique**

10S14 **Classification**

10S16 **Marges d'exérèse**

10S21 **Exérèse du ganglion sentinelle (patients NO clinique)**

10S28 **Traitements adjuvants**

10S43 **Bilan et suivi des patients opérés sans métastases à distance**

10S52 **Annexes**

10S72 **Références**

10S79 **Texte court**

**ÉDITION
MASSON**

21, rue Camille-Desmoulins
92789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9
Tél. : 01 73 28 16 30
Fax : 01 73 28 16 89

ÉDITEUR

Nathalie Humblot
Tél. : 01 73 28 16 75
Fax : 01 73 28 16 89

E-mail : n.humblot@masson.fr

SECRÉTAIRE D'ÉDITION-FABRICATION

Dominique Connart
Tél. : 01 73 28 16 78
Fax : 01 73 28 16 89

E-mail : d.connart@masson.fr

RÉGIE PUBLICITAIRE

Frédérique Baudoïn
Tél. : 01 73 28 16 56
Fax : 01 73 28 16 64

E-mail : f.baudoïn@masson.fr

ABONNEMENTS

Service Abonnements
Editions MASSON

21, rue Camille-Desmoulins
92789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9
Tél. : 33 (0)1 73 28 16 34
Fax : 33 (0)1 73 28 16 49
E-mail : infos@masson.fr

2005 : 10 numéros

Abonnement Individuels (tous pays)

- Particulier : 252 €

- Etudiants (sur justificatif) : 114 €

Abonnement Institutions

- France : 306 €

- Union européenne + Suisse : 366 €

- Reste du monde : 390 €

Prix de vente au numéro : 38 €

L'abonnement à la revue permet un accès gratuit à la version en ligne www.masson.fr/revues/ad

Les membres de la SFD et de l'ADF bénéficient de conditions préférentielles d'abonnement, se renseigner auprès d'elles.

Les abonnements sont mis en service dans un délai maximum de 4 semaines après réception de la commande et du règlement. Ils partent du premier numéro de l'année. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai minimum de six mois. Les numéros séparés de l'année et volumes antérieurs (jusqu'à épuisement du stock) peuvent être commandés à la même adresse.

Tous droits de reprographie à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.

La revue *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* est éditée par Masson, SAS au capital de 437 502 Euros, RCS Nanterre 542037031. Siège : 21, rue Camille-Desmoulins - 92130 Issy-les-Moulineaux.

Président et Directeur de la Publication : Daniel Rodriguez
Actionnaire unique : MédiMédia Holding France.

© Masson, Paris, 2005

Publication périodique mensuelle

Commission paritaire : n° 0307T81453

Dépôt légal : à date de parution

Imprimé par Technic Imprim, Les Ulis (91)

Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an MO cutaneous melanoma, full report

S. Négrier, P. Saiag, B. Guillot, O. Verola, M.-F. Avril, C. Bailly,
D. Cupissol, S. Dalac, A. Danino, B. Dreno, J.-J. Grob,
M.-T. Leccia, C. Renaud-Vilmer, L. Bosquet

10S11 **Objectives**

10S12 **Method**

10S13 **Results of literature search**

10S14 **Classification**

10S16 **Excisions margins**

10S21 **Sentinel lymph node biopsie (clinically NO patients)**

10S28 **Adjuvant treatments**

10S43 **Initial staging and follow-up of operated patients
without distant metastases**

10S52 **Appendix**

10S72 **References**

10S79 **Short report**

Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO, rapport intégral

Mise à jour

Date de validation des recommandations : octobre 2005

Membres du groupe de travail

S. Négrier, oncologue médical, Centre Léon-Bérard, Lyon (coordonnateur)*
P. Saïag, dermatologue, Hôpital Ambroise-Paré, Paris (SFD) (coordonnateur)*
B. Guillot, dermatologue, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier (SFD)
O. Verola, pathologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris (FNCHRU)
M.-F. Avril, dermatologue, Hôpital Cochin, Paris (SFD)
C. Bailly, pathologiste, Centre Léon-Bérard, Lyon
D. Cupissol, oncologue médical, Centre Val d'Aurelle, Montpellier
S. Dalac, dermatologue, Hôpital du Bocage, Dijon (FNCHRU)
A. Danino, chirurgien, Hôpital du Bocage, Dijon (FNCHRU)
B. Dreno, dermatologue, Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes (SFD)
J.-J. Grob, dermatologue, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille (SFD)
M.-T. Leccia, dermatologue, Hôpital Nord, Grenoble (FNCHRU)
C. Renaud-Vilmer, dermatologue, Centre René-Huguenin, Saint-Cloud (SFD)
L. Bosquet, FNCLCC, Paris (méthodologiste)

Contributeurs

Date de la relecture : juillet-août 2005

L. Andrac-Meyer, pathologiste, Hôpital Nord, Marseille
G. Auclerc, oncologue médical, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
C. Bara, Institut National du Cancer, Paris
N. Basset-Seguïn, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
C. Bedane, dermatologue, Hôpital Dupuytren, Limoges

F. Beer, dermatologue, Dijon
P. Belaube, dermatologue, Cabinet médical, Toulon
P. Bernard, dermatologue, Hôpital Robert-Debré, Reims
P. Bey, oncologue radiothérapeute, Institut Curie, Paris
C. Blanchet-Bardon, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
F. Boitier, dermatologue, Cabinet médical, Paris
J. Bonneterre, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
F. Boralevi, dermatologue, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
X. Bouissou, dermatologue, Clinique Saint-Jean, Toulouse
S. Boulinguez, dermatologue, Hôpital de la Grave, Toulouse
E. Bure, dermatologue, Cabinet médical, Les Herbiers
V. Callot, dermatologue, Hôpital Simone-Veil, Montmorency
M.-F. Carette, radiologue, Hôpital Tenon, Paris
B. Cavelier-Balloy, dermatologue, Cabinet médical, Paris
S. Chagnon, radiologue, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt
V. Chaussade, dermatologue, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt
C. Chevreau, oncologue médical, Institut Claudius-Régaud, Toulouse
P. Clavere, oncologue radiothérapeute, Hôpital Dupuytren, Limoges
P. Combemale, dermatologue, Hôpital Desgenettes, Lyon
T. Conroy, oncologue médical, Centre Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy
S. Consigny, dermatologue, Cabinet médical, Paris
B. Cribier, dermatopathologiste, Hôpital Civil, Strasbourg
A. de la Fouchardière, pathologiste, Centre Léon-Bérard, Lyon
O. Dereure, dermatologue, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier
V. Descamps, dermatologue, Hôpital Bichat, Paris
M.-H. Dilhuydy, oncologue radiologue, Institut Bergonié, Bordeaux
M.-L. Dordain-Bigot, dermatologue, Hia Begin, Saint-Mandé
L. Dubertret, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
P. Dufour, oncologue médical, Centre Paul-Strauss, Strasbourg
C. Dufour, dermatologue, Cabinet médical, Angers

* Les deux auteurs ont contribué de manière égale à la coordination du projet.

S. Erny, dermatologue, Cabinet médical, Guebwiller
 P. Fargeot, oncologue médical, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
 J.-F. Forestier, dermatologue, Cabinet médical, Chalon-sur-Saône
 J. Fraisse, chirurgien, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
 C. Frick, dermatologue, Cabinet médical, Saint-Jean-de-Maurienne
 E. Gamelin, oncologue médical, Centre Paul-Papin, Angers
 M. Grossin, dermato-pathologiste, Hôpital Louis-Mourier, Colombes
 M. Henry, dermatologue, Cabinet médical, Rennes
 N. Isambert, oncologue médical, Centre Georges-François-Leclerc, Dijon
 M. Jeanmougin, dermatologue, Cabinet médical, Paris
 P. Kerbrat, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
 N. Laaengh-Michel, dermatologue, Cabinet médical, Rouen
 H. Labrosse, chirurgien, Infirmerie Protestante, Caluire-et-Cuire
 J.-P. Lacour, dermatologue, Hôpital de l'Archet II, Nice
 A. Lampert, dermatologue, Cabinet médical, Montigny-le-Bretonneux
 B. Le Brun, radiologue, Clinique Pasteur, Royan
 C. Lebbé, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
 V. Lecerf, dermatologue, Cabinet médical, Paris
 T. Lesimple, oncologue médical, Centre Eugène-Marquis, Rennes
 V. Lindecker, HAS, Paris
 C. Longvert, dermatologue, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt
 A. Lortholary, oncologue médical, Centre Catherine-de-Sienne, Nantes
 M. Magnet, oncologue médical, Soins et santé HAD de Lyon, Caluire-et-Cuire
 P.-Y. Marcy, radiologue, Centre Antoine-Lacassagne, Nice
 J. Martel, dermatologue, Centre Hospitalier, Chambéry
 J. Mazereeuw, dermatologue, Hôpital de Rangueil, Toulouse
 Y. Merrouche, oncologue médical, Institut de cancérologie de la Loire, Saint-Etienne
 L. Meunier, dermatologue, Hôpital Caremeau, Nîmes
 L. Misery, dermatologue, Hôpital Morvan, Brest
 B. Morlain, dermatologue, Hia Begin, Saint-Mandé
 L. Ollivier, radiologue, Institut Curie, Paris
 H. Orfeuvre, oncologue médical, Centre de Santé, Bourg-en-Bresse
 C. Pauwels, dermatologue, Hôpital Intercommunal, Saint-Germain-en-Laye
 C. Perrin Nicolet, dermatologue, Cabinet médical, Lyon
 J.-L. Perrot, dermatologue, Hôpital de Bellevue, Saint-Etienne
 A. Petit, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
 P. Peuduvallon, dermatologue, Cabinet médical, Brest
 L. Peyret, dermatologue, Cabinet médical, Auch
 T. Philip, pédiatre, Centre Léon-Bérard, Lyon
 L. Pinquier, pathologiste, Paris
 F. Prigent, dermatologue, Centre hospitalier, Saint-Cloud
 H. Pujol, chirurgien, Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris

J.-J. Renaut, dermatologue, Cabinet médical, Nantes
 C. Robert, dermatologue, Institut Gustave-Roussy, Villejuif
 J.-L. Robert, dermatologue, Cabinet médical, Châteauneuf-les-Martignes
 B. Rossi, dermatologue, Cabinet médical, Rouen
 G. Rousselet, dermatologue, Cabinet médical, Choisy-le-Roi
 B. Sassolas, dermatologue, Centre hospitalier, Brest
 J.-F. Sei, dermatologue, Saint-Germain-en-Laye
 N. Sellier, radiologue, Hôpital Jean-Verdier, Bondy
 P. Senet, dermatologue, Hôpital Charles Foix, Ivry-sur-Seine
 E. Tasler-Salloum, dermatologue, Cabinet médical, Paris
 P. Thiesse, radiologue, Centre Léon-Bérard, Lyon
 L. Thomas, dermatologue, Hôpital Hôtel-Dieu, Lyon
 P. Toussaint, dermatologue, Hia Robert Picque, Villenave d'Ornon
 R. Triller, dermatologue, Cabinet médical, Paris
 F. Truchetet, dermatologue, Hôpital Beaugerard, Thionville
 M. Vigan, dermatologue, Cabinet médical, Besançon
 M. Viguier, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
 J.-J. Voigt, pathologiste, Institut Claudius-Régaud, Toulouse
 P. Zabarino, dermatologue, Cabinet médical, Montpellier

Comité d'organisation des SOR

T. Philip, directeur des SOR, pédiatre, FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
 B. Fervers, directeur adjoint des SOR, oncologue médical, FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
 P. Bey, représentant du Conseil d'administration de la FNCLCC, radiothérapeute, FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
 D. Maigne, délégué général de la FNCLCC, FNCLCC, Paris (Bureau exécutif)
 A. Bataillard, coordinatrice des SOR spécialistes, médecin généraliste, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
 L. Bosquet, méthodologiste, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
 G. Gory-Delabaere, méthodologiste, pharmacien, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
 S. Rousmans, méthodologiste, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
 C. Seblain, méthodologiste, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
 E. Luporsi, méthodologiste associé, oncologue médical, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
 S. Theobald, méthodologiste associé, médecin de santé publique, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
 F. Farsi, référent réseau, médecin de santé publique, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
 H. Cazeneuve, chargé de projet, sociologue, FNCLCC, Paris (SOR spécialistes)
 J. Carretier, responsable des SOR SAVOIR PATIENT, méthodologiste, chargé de mission en santé, FNCLCC, Paris (SOR SAVOIR PATIENT)
 L. Leichtnam-Dugarin, méthodologiste, chargée de mission en santé, FNCLCC, Paris (SOR SAVOIR PATIENT)
 S. Brusco, méthodologiste, FNCLCC, Paris (SOR SAVOIR PATIENT)

M. Déchelette, méthodologiste, FNCLCC, Paris (SOR SAVOIR PATIENT)
V. Delavigne, linguiste, FNCLCC, Paris (SOR SAVOIR PATIENT)

M. Haugh, responsable SOR projets internationaux, biochimiste, FNCLCC, Paris (Projets internationaux)
V. Millot, assistante de gestion, FNCLCC, Paris (Projets internationaux)
S. Rosen, assistante de recherche, FNCLCC, Paris (Projets internationaux)

S. Guillo, documentaliste scientifique, FNCLCC, Paris (Documentation)

A.-G. Guy, documentaliste, FNCLCC, Paris (Documentation)
A. Jean-François, technicienne documentaliste, FNCLCC, Paris (Documentation)

S. Debuiche, responsable administrative, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
H. Borges-Paninho, chargée de l'édition des documents, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
D. Gouvrit, assistante de gestion, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
L. Pretet, assistante de gestion, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)
E. Sabatier, secrétaire, FNCLCC, Paris (service administratif et éditorial)

La mise à jour des recommandations pour la pratique clinique (RPC) pour la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané a été élaborée conjointement par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) et la Société française de dermatologie (SFD), sur la base de la méthodologie développée par les SOR. Ce document est disponible sur les sites Internet des SOR (<http://www.fnclcc.fr>) et de la SFD (<http://www.sfdermato.org>).

Le programme SOR de recommandations pour la pratique clinique

Contexte

Le programme « Standards, Options et Recommandations » (SOR) en oncologie a été initié par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) en 1993 et réalisé en partenariat avec la Fédération hospitalière de France (FHF), la Fédération nationale de Cancérologie des CHRU (FNCHRU), la Fédération française de Cancérologie des CHG (FFCCHG) et, depuis 2005, en collaboration avec l'Institut National du Cancer. Ce programme comprend la définition de recommandations pour la pratique clinique en oncologie, leur actualisation, leur diffusion vers les cliniciens et l'évaluation de leur impact. L'actualisation des recommandations repose sur une veille technologique et scientifique.

Il s'agit d'un travail coopératif national des Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) avec la participation active d'experts des secteurs public et privé et de sociétés savantes.

Objectif

L'objectif du programme SOR est d'élaborer des recommandations pour la pratique clinique en oncologie. Ces recommandations pour la pratique clinique visent à améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints de cancer en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable et actualisée.

Les changements organisationnels qui pourraient être nécessaires pour appliquer les recommandations ne sont pas abordés dans les SOR. Ils doivent faire l'objet d'une discussion au niveau local, notamment au sein des réseaux de soins en oncologie.

Les Standards, Options et Recommandations ne concernent pas l'évaluation des stratégies de dépistage.

Les considérations médico-économiques ne sont pas abordées dans les SOR.

Méthodes

MÉTHODE D'ÉLABORATION ET D'ACTUALISATION

La méthode d'élaboration et d'actualisation des SOR repose sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles et le jugement argumenté des experts au sein

d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des patients atteints de cancer. Cette méthode dite « mixte » combine le niveau de preuve scientifique et l'accord d'experts. Le rapport intégral est revu par des experts indépendants à l'aide d'une grille de lecture basée sur la grille AGREE. Les commentaires sont compilés et analysés par le groupe de travail et la nature des modifications engendrées est décrite dans le processus de relecture.

MÉTHODE DE VEILLE TECHNOLOGIQUE ET SCIENTIFIQUE

La méthode de veille scientifique repose sur la recherche systématique des données susceptibles de modifier les recommandations pour la pratique clinique et sur l'avis argumenté des experts.

Participation des groupes concernés

L'élaboration des recommandations pour la pratique clinique implique un groupe de travail constitué d'experts praticiens assistés par une équipe méthodologique, ainsi que des contributeurs dans le cadre de la relecture externe.

Les opinions et les préférences des patients ne sont pas actuellement intégrées. Une méthode pour assurer la prise en compte de l'avis des patients est en cours de développement.

Publication et diffusion des documents SOR

Ces recommandations pour la pratique clinique sont disponibles sous forme :

- de rapport intégral présentant l'ensemble des références bibliographiques, leur analyse et les conclusions sur lesquelles se basent les recommandations pour la pratique clinique établies ;
- de rapport abrégé présentant uniquement les recommandations pour la pratique clinique ;
- d'arbres de décision.

Ces outils ont pour objectif de permettre une meilleure diffusion des recommandations pour la pratique clinique, afin d'optimiser leur application.

Les SOR sont publiés sous format papier et sont accessibles gratuitement sur Internet (<http://www.fnclcc.fr>).

La liste d'information des SOR permet d'alerter régulièrement sur les documents SOR (http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/liste_de_diffusion.php).

Définitions des Standards, Options et Recommandations et des niveaux de preuve

Une Recommandation est une proposition d'une ou de plusieurs attitudes cliniques pour l'aide à la décision du professionnel de santé, destinée à améliorer la prise en charge du patient atteint de cancer. Lorsque cela est justifié, une des

attitudes cliniques proposées peut être d'inclure le patient dans un essai thérapeutique.

Les Recommandations sont établies à partir de l'analyse critique des données actuelles de la science, et du jugement argumenté des experts en cancérologie.

Il existe deux types de Recommandations : les Standards et les Options.

Les Standards, Options et Recommandations

Standards : Un Standard correspond à une attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts.

Options : Des Options correspondent à plusieurs attitudes cliniques reconnues comme appropriées par les experts. Une Option peut avoir la préférence des experts.

La mise en œuvre des Standards et des Options doit tenir compte du contexte organisationnel de soin, de la situation particulière du patient et de l'expression de ses préférences.

Les Standards et les Options sont toujours accompagnés de niveaux de preuve.

Le niveau de preuve est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante présentée ci-après (pour plus de détails, cf. Méthodologie de développement des SOR) [1, 2].

Les niveaux de preuve

Niveau A : Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.

Niveau B : Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.

Niveau C : Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.

Niveau D : Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

Accord d'experts : Il n'existe pas de données pour la méthode concernée, mais l'ensemble des experts est unanime.

Le programme de la Société Française de Dermatologie

La Société Française de Dermatologie (SFD) est la société savante des dermatologues français.

Entre autres missions, elle a mis en place depuis 1995 un programme de recommandations professionnelles en étroite association avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et ses prédécesseurs (Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation en Médecine (ANDEM), puis Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)). Leur réalisation pratique est assurée par une association fille de la Société Française de Dermatologie, l'association « Consensus en dermatologie ». Ces recommandations utilisent la méthodologie de cette agence, qu'il s'agisse de conférences de consensus ou recommandations pour la pratique (<http://www.has-sante.fr>). Elles sont toujours réalisées en étroite

collaboration avec les sociétés savantes concernées par les différentes thématiques abordées. Elles sont indépendantes de l'industrie pharmaceutique. Libres de droits de reproduction, elles sont disponibles sur le site Internet de la Société Française de Dermatologie (<http://www.sfdermato.org>) ou celui de la HAS (<http://www.has-sante.fr>). Elles sont également publiées sous la forme d'un texte court et d'un texte long, ainsi que l'ensemble des textes des experts et des groupes bibliographiques, dans son organe officiel, les *Annales de dermatologie* (<http://www.e2med.com>).

L'impact de ces recommandations est dans la plupart des cas évalué, avec réalisation d'enquêtes d'intention de pratiques et de pratiques effectives avant et après leur publication.

Partenariat scientifique, conflits d'intérêts, propriété intellectuelle, sources de financement, remerciements et responsabilité

Partenariat scientifique

Ces recommandations pour la pratique clinique ont été élaborées conjointement par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) et la Société Française de Dermatologie (SFD).

Conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration auprès du comité d'organisation des SOR afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels.

Propriété intellectuelle

Les droits de reproduction et de représentation du présent document appartiennent conjointement à la FNCLCC et à la SFD. Tout projet de reproduction ou de diffusion de ce texte doit donc faire préalablement l'objet d'une autorisation expresse de la FNCLCC et de la SFD.

© 2005 FNCLCC et SFD tous droits réservés.

Sources de financement

Le projet SOR bénéficie d'un soutien financier des Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC), du ministère de la Santé et des Solidarités, de la Ligue Nationale Contre le Cancer, de la Fédération Hospitalière de France (FHF) et, en 2005, de l'Institut National du Cancer. La Société Française de Dermatologie (SFD) a financé une partie des dépenses encourues par le projet RPC-SOR mélanome cutané, *via* l'Association Consensus en dermatologie. Ce document n'a fait l'objet d'aucune implication de l'industrie pharmaceutique.

Remerciements

La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer et la Société Française de Dermatologie remercient les membres de la Société Française de Dermatologie (SFD), les Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC), le ministère de la Santé et des Solidarités, la Ligue Nationale Contre le Cancer, l'Institut National du Cancer, la Fédération Hospitalière de France (FHF), la Fédération Nationale de Cancérologie des CHRU (FNCHRU) et la Fédération Française de Cancérologie des CHG (FFCCHG).

Responsabilités

Les RPC-SOR ne se substituent pas au jugement clinique des médecins.

Correspondance

Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
Standards, Options, Recommandations
101, rue de Tolbiac – 75654 Paris Cedex 13
Tél. : 01 44 23 04 04 – Fax : 01 44 23 04 17
Site Internet : <http://www.fnclcc.fr/sor.htm>
Courriel : sor@fnclcc.fr

Société Française de Dermatologie
25, rue de la Boétie – 75008 Paris
Tél. : 01 43 27 01 56 – Fax : 01 43 27 01 86
Site Internet : <http://www.sfdermato.org>
Courriel : sfd@wanadoo.fr

Objectifs

L'objectif de ces recommandations pour la pratique clinique est de définir, sur la base d'une revue des données scientifiques de la littérature, des recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané sans métastases à distance (MO).

Ces recommandations ne concernent ni les mélanomes muqueux ni les mélanomes oculaires. Les populations concernées excluent les femmes enceintes et les enfants.

Ces recommandations pour la pratique clinique sont destinées aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de mélanomes cutanés.

Les thèmes concernés par la mise à jour 2005 ont été les suivants :

- la classification AJCC/UICC,
- l'exérèse du ganglion sentinelle chez les patients NO clinique,
- les marges d'exérèse,
- les traitements adjuvants,
- le bilan et le suivi des patients opérés (stades I à III).

Les documents originaux concernés par cette mise à jour sont d'une part, les Standards, Options et Recommandations validés en 1998 [3-5] et, d'autre part, la conférence de consensus mélanome publiée par la Société Française de Dermatologie (SFD) et l'ANAES en 1995 [6, 7].

Méthode

Choix des thèmes

Dans le cadre du programme de veille scientifique de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), les membres du Comité d'Organisation des SOR (COSOR) ont identifié 3 thèmes prioritaires majeurs à mettre à jour concernant le document SOR mélanome publié initialement en 1998 [3-5] :

- la nouvelle classification,
- les traitements systémiques adjuvants,
- la place de la technique du ganglion sentinelle.

En 2001, la conférence de consensus de 1995 [6, 7] a fait l'objet d'une enquête extensive réalisée par l'ANAES, pour déterminer si elle était encore d'actualité. Il est ressorti de cette enquête que la conférence devait être actualisée, en particulier sur les points suivants :

- les marges de reprise d'exérèse du mélanome primitif,
- l'introduction éventuelle de la nouvelle classification AJCC 2002 du mélanome,
- la place des nouveaux traitements systémiques adjuvants,
- la place de la technique du ganglion sentinelle,
- l'actualisation du suivi (rôle de l'échographie ganglionnaire, fréquence du suivi, etc.).

La mise à jour 2005 porte sur 5 thématiques identifiées conjointement par les membres de la Société Française de Dermatologie (SFD) et le Comité d'Organisation des SOR (COSOR). Ces thématiques sont présentées dans la section « Objectifs ».

Stratégie de la recherche bibliographique

Les stratégies de la recherche bibliographique ont été mises en œuvre indépendamment pour chaque thème et sont présentées dans chacun des chapitres concernés, au même titre que les critères de sélection et d'évaluation des études. Les équations de recherche utilisées et les sites Internet consultés sont présentés en annexe (*Tableau XXVII et Tableau XXVIII*).

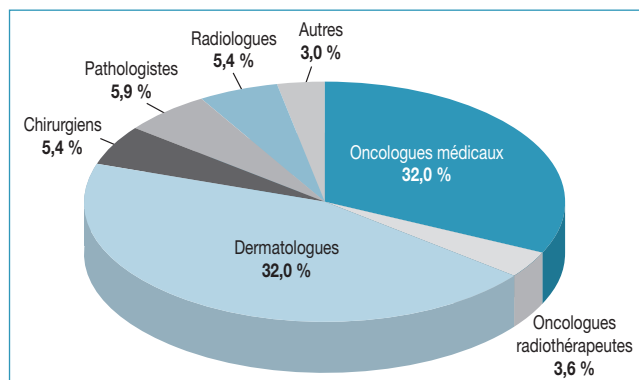


Fig. 1. Échantillon sollicité : répartition par spécialité.

Présentation de la mise à jour

Pour des raisons liées à la structure initiale des documents, la distinction entre les éléments de mise à jour et les éléments des rapports initiaux (document SOR de 1998 et/ou conférence de consensus française de 1995) n'a été faite que pour les parties « Stratégie de recherche bibliographique » et « Résultats de la recherche bibliographique ». Les éléments des rapports initiaux sont disponibles sous des sections nommées « Documents initiaux 1995 et 1998 ». Les éléments de la mise à jour sont disponibles sous des sections nommées « Mise à jour 2005 ». Les confrontations entre les éléments du rapport initial et les éléments de mise à jour sont disponibles dans les sections « Confrontations ».

Processus de relecture

Le document « RPC-SOR 2005 pour la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané Mo » présentant les nouvelles recommandations a été adressé pour relecture, en juillet 2005, à 222 experts indépendants du groupe de travail et représentatifs de tous les modes d'exercice dans le cadre de la relecture externe. Une grille de lecture a été proposée pour aider les relecteurs à évaluer la validité, la clarté, la pertinence et l'acceptabilité des Recommandations pour la pratique clinique élaborées par le groupe de travail. La date limite de réponse pour clore le processus de relecture a été fixée au 26 août 2005. Seules les personnes ayant répondu figurent de façon nominative dans la section « Contributeurs » de ce document. En cas de commentaires ou de réserves, une justification écrite et détaillée était demandée, faisant référence aux données de la science et/ou à l'expérience argumentée des médecins. Les commentaires ont été compilés et analysés par le groupe de travail et la nature des modifications engendrées est décrite dans le résultat du processus de relecture présenté en annexe 5.

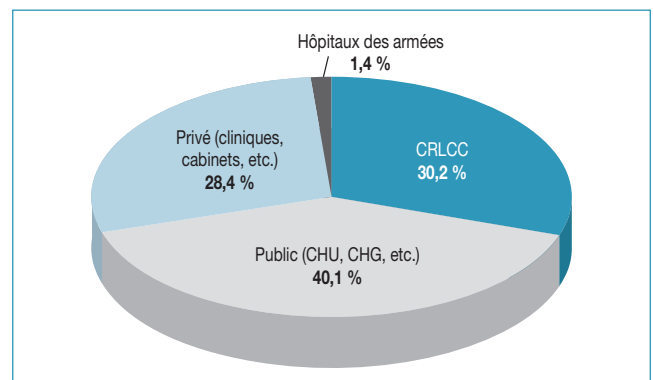


Fig. 2. Échantillon sollicité : répartition par mode de pratique.

Résultats de la recherche bibliographique

Les résultats de la recherche bibliographique sont indiqués pour chaque thème. Au total, la recherche bibliographique réalisée dans le cadre de la mise à jour jusqu'en décembre 2004 a conduit à la sélection de :

■ 10 recommandations pour la pratique clinique (RPC) ou conférences de consensus :

- des recommandations écossaises du *Scottish intercollegiate guidelines network* [8],
- des recommandations australiennes du *National health medical research council* [9],
- des recommandations anglaises du *Melanoma Study Group* [10],
- des recommandations de l'*American Academy of Dermatology Association* [11],
- des recommandations canadiennes du *Cancer care Ontario practice guidelines initiative 2002* [12],

- des recommandations suisses du *Melanoma of the swiss group for clinical cancer research* [13],

- une conférence de consensus hollandaise [14],

- des recommandations techniques élaborées par l'*Association of directors of anatomic and surgical pathology* [15],

- une conférence de consensus internationale sur les modalités d'identification et de prélèvement du ganglion sentinelle [16],

- un rapport américain élaboré par l'*Agency for healthcare research and quality* [17]

■ 1 dossier d'évaluation des actes d'anatomocytologie en cours d'élaboration par la Haute Autorité de Santé,

■ 11 synthèses méthodiques,

■ 21 essais randomisés,

■ 2 autorisations de mise sur le marché (AMM).

Classification

Documents initiaux 1995 et 1998

Cinq classifications internationales différentes ont été successivement établies pour définir les stades cliniques de mélanome :

- classification de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [18],
- classification du *MD Anderson*,
- classification à trois stades [19, 20],
- classification TNM de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [21],
- classification conjointe de l'AJCC et de l'UICC [22] (*Tableau I*).

Mise à jour 2005

Sur la base des imperfections constatées de la classification AJCC/UICC de 1992, Buzaid *et al.* ont proposé en 1997 une nouvelle classification AJCC du mélanome [23]. Dans leur analyse et en regard des données de la littérature, les auteurs ont identifié les points les plus controversés de la classification de 1992 : les seuils d'épaisseur optimaux et l'importance des niveaux d'invasion, l'importance de l'ulcération, la signification pronostique des lésions satellites, des récurrences locales et de la taille des métastases ganglionnaires [23]. Cette proposition a par la suite permis d'élaborer la 6^e édition de la classification AJCC/UICC [24-27] (*Tableau II*).

Tableau I. – Classification de pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 5^e édition [22].

Stades	Critères
Stade IA	Mélanome primitif inférieur ou égal à 0,75 mm d'épaisseur et/ou de niveau II de Clark (pT1) ; sans ganglion ni métastase (NO, MO)
Stade IB	Mélanome primitif de 0,76 à 1,50 mm d'épaisseur et/ou de niveau III (pT2) ; NO, MO
Stade IIA	Mélanome primitif de 1,51 à 4,00 mm d'épaisseur et/ou de niveau IV de Clark (pT3) ; NO, MO
Stade IIB	Mélanome primitif supérieur à 4,0 mm d'épaisseur et/ou de niveau V de Clark (pT4) ; NO, MO
Stade III	Envahissement ganglionnaire régional et/ou métastase en transit (pTx, N1 ou N2, MO) N1 : métastase ganglionnaire ou métastase en transit inférieure à 3 cm dans son plus grand diamètre N2 : métastase ganglionnaire ou métastase en transit supérieure à 3 cm dans son plus grand diamètre N2a : métastase ganglionnaire supérieure à 3 cm dans son plus grand diamètre N2b : métastase en transit N2c : les deux
Stade IV	Métastases systémiques (pTx, Nx, M1)

Tableau II. – Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 6^e édition [25].

Stades	Critères
Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération (pT1a), NO, MO
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark IV ou V ou avec ulcération (pT1b), NO, MO Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), NO, MO
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), NO, MO Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), NO, MO
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), NO, MO Tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), NO, MO
Stade IIC	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), NO, MO
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), MO
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), MO Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), MO
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), MO Tumeurs avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3)
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

Commentaires et conclusion

Six classifications internationales différentes ont été successivement établies pour définir les stades cliniques de mélanome. Le système de classification à 3 grades n'est plus utilisé en France.

La classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons et dans la littérature est celle de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)* et de l'*Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* (*Tableau I* et *Tableau II*).

La 6^e édition de la classification AJCC/UICC est une classification pronostique basée sur des courbes de survie. Elle ne s'apparente pas à une classification d'indication thérapeutique. De ce point de vue, la classification AJCC/UICC

antérieure semble plus pertinente et est de plus utilisée dans les publications faites jusqu'à présent. Cette 6^e classification a été validée par une analyse pronostique concernant 17 600 malades suivis de manière prospective. Les points nouveaux sont la prise en compte de l'ulcération de la tumeur primitive et du statut du ganglion sentinelle (s'il est pratiqué). Elle a mis en évidence des groupes de patients dont le pronostic favorable permet de ne pas leur proposer de traitements adjuvants intensifs. Elle permet de classer les patients en groupes plus homogènes ce qui devrait faciliter l'analyse des essais thérapeutiques.

En conclusion, la 5^e et la 6^e édition de la classification AJCC/UICC peuvent actuellement être utilisées.

Marges d'exérèse

Introduction

Le seul traitement curatif pour un patient atteint d'un mélanome cutané primitif est la chirurgie. Celle-ci doit comporter des marges d'exérèse suffisantes qui permettront de limiter le risque de récurrence. Le rationnel de cette attitude repose sur la possible propagation de micrométastases à partir de la tumeur primitive par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins ou lymphatiques. La marge de tissu sain a donc pour but théorique d'éliminer ces éventuelles micrométastases locales. Dans le passé, des marges très larges avaient été proposées au prix d'une morbidité non négligeable. Depuis, de nombreuses études ont été réalisées afin d'avoir un traitement plus conservateur et moins délabrant sur le plan esthétique et fonctionnel tout en préservant un pronostic optimal. L'objectif de ce chapitre est d'analyser les résultats des études prospectives randomisées comparant des exérèses larges (3 à 5 cm) à des exérèses plus limitées (1 à 2 cm) et de définir la taille des marges lors de la chirurgie primitive des mélanomes non métastatiques.

Méthode

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Types d'études

Les études sélectionnées ont été les suivantes :

- méta-analyses, synthèses méthodiques,
- recommandations pour la pratique clinique,
- essais randomisés publiés sous forme complète.

Type de population

Les études sélectionnées ont porté sur des patients atteints d'un mélanome cutané non métastatique (sans métastases ganglionnaires ni métastases à distance). Les patients inclus dans les études sélectionnées ne devaient pas présenter de ganglion régional palpable et ne devaient pas avoir eu de procédure du ganglion sentinelle.

Types d'interventions

L'intervention considérée a été le traitement chirurgical de première intention à visée thérapeutique (comparaisons des marges d'exérèses larges *versus* des marges étroites). L'exérèse limitée à visée diagnostique qui permet de préciser l'épaisseur de Breslow n'est pas analysée dans ce chapitre.

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Documents initiaux 1995 et 1998

La recherche bibliographique a été basée sur :

- l'interrogation de la base de données *Medline*® sur la période 1995-1997,
- la consultation de plusieurs sites d'*evidence based medicine* (EBM) présentant des recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature.

La stratégie de la recherche bibliographique a été limitée aux publications de langues française et anglaise.

Mise à jour 2005

La recherche bibliographique a été basée sur :

- l'interrogation en janvier 2004 de la base de données *Medline*® sur la période 1995-2004, basée sur les critères de sélection des études (chapitre « Critères de sélection des études »). L'équation de recherche utilisée est présentée en annexe (*Tableau XXVIII*),
- le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données *Medline*® entre janvier 2004 et décembre 2004 (système des alertes OVID),
- la consultation de plusieurs sites d'*evidence based medicine* (EBM) présentant des recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature (*Tableau XXVII*).

La stratégie de la recherche bibliographique a été limitée aux publications de langues française et anglaise.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Les critères d'évaluation pour l'analyse des études sélectionnées ont été les suivants :

- survie globale et survie sans récurrence,
- taux de récurrence locale,
- complications.

La comparaison des interventions a été effectuée en évaluant le rapport bénéfices/risques sur la base de ces critères.

Résultats de la recherche bibliographique

DOCUMENTS INITIAUX 1995 ET 1998

Trois essais randomisés ont été retenus pour l'analyse critique de la littérature [28-30].

L'interrogation de la base de données *Medline*[®] et des sites internet d'*evidence based medicine* a permis de retrouver trois propositions consensuelles sur la taille des marges d'exérèse :

- une conférence de consensus du *National Institute of Health* [31],
- les références médicales de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM) [32],
- une conférence de consensus de la Société Française de Dermatologie (SFD) [6].

MISE À JOUR 2005

Au total, l'équation de recherche utilisée pour interroger la base de données *Medline*[®] a permis de retrouver 17 nouvelles références, par rapport au document initial de 1998, entre janvier 1995 et décembre 2004. L'interrogation des sites Internet d'*evidence based medicine* a également permis de retrouver des recommandations pour la pratique clinique (RPC) et des consensus nationaux :

- des recommandations élaborées par le *Scottish intercollegiate Guidelines Network* [8],
- des recommandations élaborées par le *National health medical research council* [9],
- des recommandations élaborées par le *Melanoma study group* [10],
- des recommandations élaborées par le *Melanoma of the swiss group for clinical cancer research* [13],
- une conférence de consensus hollandaise [14],
- des recommandations de l'*American academy of dermatology association* [11].

Parmi les 17 nouvelles références retrouvées dans la base de données *Medline*[®], 6 ont été retenues pour l'analyse critique de la littérature :

- 4 essais randomisés de phase III (4 références),
- 2 méta-analyses (2 références).

Une recherche complémentaire sur les mélanomes de Dubreuilh a permis de retrouver 16 nouvelles références dans la base de données *Medline*[®]. Trois d'entre elles ont été sélectionnées pour l'analyse (1 étude prospective non randomisée et 2 études rétrospectives).

Données des recommandations nationales et internationales

Les recommandations émises par d'autres organismes sont disponibles en annexe (*Tableau XXIX*).

Description des études

Deux méta-analyses sont disponibles (*Tableau III*). La méta-analyse de Lens *et al.* a inclus 4 essais randomisés (2 406 patients) [33] et la méta-analyse de Haigh *et al.* a inclus 3 essais randomisés, soit au total 2 087 patients [34]. Trois

essais randomisés sont communs aux 2 méta-analyses : l'étude de l'OMS [28, 35], l'*Intergroup melanoma surgical trial* [24, 29, 36] et l'étude du *Swedish melanoma study group* [30, 37]. La méta-analyse de Lens *et al.* a inclus en plus l'étude multicentrique française de Banzet *et al.* [38]. Aucune des 2 méta-analyses n'a inclus les résultats actualisés de l'étude française [39] et les résultats de l'étude anglaise de Thomas *et al.* [40].

Au total, 5 essais randomisés sont disponibles (*Tableau IV*). Trois d'entre eux ont inclus des mélanomes d'épaisseur inférieure à 2 mm [28, 30, 35, 37-39], un essai a inclus des mélanomes de 1 à 4 mm d'épaisseur [24, 29, 36] et un seul essai n'a inclus que des mélanomes d'épaisseur supérieure à 2 mm [40]. Le *Tableau V* présente la répartition en nombre et en pourcentage des patients inclus dans l'ensemble des essais randomisés en fonction de l'épaisseur de Breslow (66,1 % de 0 à 2 mm, 26,6 % de 2 à 4 mm et 7,3 % plus de 4 mm).

Survie globale

Aucun des essais randomisés inclus dans les méta-analyses n'a mis en évidence de différence significative en termes de survie (à 10 ans) entre les patients opérés avec des marges larges (3 à 5 cm) et ceux opérés avec des marges étroites (1 à 2 cm). Les méta-analyses n'ont pas retrouvé de différence significative en termes de survie. Les 2 études non incluses dans les méta-analyses sont cohérentes avec ces résultats.

Survie sans récurrence

Aucun des essais randomisés inclus dans les méta-analyses n'a pu mettre en évidence de différence significative en termes de survie sans récurrence.

Aucune des 2 méta-analyses n'a retrouvé de différence significative en termes de survie sans récurrence. La méta-analyse de Lens *et al.* (4 essais) a montré un odd ratio à 5 ans de 0,89 [IC95 : 0,69-1,13] [33] et l'analyse de Haigh *et al.* sur 3 essais a montré un risque relatif à 8 ans de 0,89 [IC95 : 0,72-1,09] [34]. Les 2 essais non inclus dans les méta-analyses sont cohérents avec ces résultats.

Taux de récurrences locales ou locorégionales

Aucun des 4 essais inclus dans les méta-analyses n'a montré de différence significative en termes de taux de récurrences locales ou locorégionales. Aucune des 2 méta-analyses n'a rapporté de différence significative sur ce critère. Seul l'essai de Thomas *et al.*, non inclus dans les méta-analyses, a retrouvé un taux de rechutes locorégionales supérieur (+ 26 %) pour les patients avec une marge d'exérèse de 1 cm par rapport aux patients avec une marge de 3 cm (HR = 1,26 [1,00-1,59] ; p = 0,05) [40]. Aucune différence significative n'a cependant été observée en termes de récurrences locales.

Tableau III. – Méta-analyses : marges larges (3 à 5 cm) *versus* marges étroites (1 à 2 cm).

Références	Lens <i>et al.</i> (2002) [33]	Haigh <i>et al.</i> (2003) [34]
Types de méta-analyse	Données publiées	Données publiées
Recherches bibliographiques périodes	Multibase Jusqu'en mars 2001	Multibase Jusqu'en mai 2002
Critères de jugement principal	Survie globale, survie sans récurrence	Survie globale, survie sans récurrence
Critères de jugement secondaire	Taux de récurrences	Taux de récurrences
Essais inclus	4 essais randomisés (7 références) Veronesi <i>et al.</i> (1991) [28, 35] Banzet <i>et al.</i> (1993) [38] Balch <i>et al.</i> (2001) [24, 29, 36] Cohn <i>et al.</i> (2000) [30, 37]	3 essais randomisés (6 références) Veronesi <i>et al.</i> (1991) [28, 35] Balch <i>et al.</i> (2001) [24, 29] Cohn <i>et al.</i> (2000) [30, 37]
Effectifs inclus	2 406 patients au total 1 178 patients avec des marges étroites (1 à 2 cm) <i>versus</i> 1 228 patients avec des marges larges (3 à 5 cm)	2 087 patients 1 062 patients avec des marges étroites (1 à 2 cm) <i>versus</i> 1 025 patients avec des marges larges (3 à 5 cm)
Essais exclus	np	np
Survie globale	(à 5 ans) OR = 0,79 [IC95 : 0,61-1,04] (ns)	Mortalité (de 8 à 11 ans) RR = 0,95 [IC95 : 0,81-1,12] (ns)
Survie sans récurrence	(à 5 ans) OR = 0,89 [IC95 : 0,69-1,13] (ns)	(à 8 ans) RR = 0,89 [IC95 : 0,72-1,09] (ns)
Taux de récurrence locale	(ns)	(de 8 à 10 ans) RR = 0,90 [IC95 : 0,41-2,00] (ns)
Conclusion des auteurs	Aucune des études incluses n'a montré de différence significative entre les patients ayant eu une résection avec des marges étroites et ceux avec marges larges sur la survie et la survie sans récurrence. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour définir les marges chirurgicales optimales pour tous les mélanomes. La recherche clinique doit se poursuivre.	Des marges d'exérèse de 2 cm au plus autour d'un mélanome du tronc ou des membres suffisent et n'ont pas d'effets indésirables sur les taux de survie globale, de survie sans maladie et de récurrence par rapport à une excision plus large. Il y a plus de données à l'appui d'une marge de 2 cm que d'une marge de 1 cm comme marge minimale. Les marges chirurgicales doivent avoir au moins 1 cm autour du mélanome primitif.

OR : odd ratio ; RR : risque relatif ; ns : non significatif ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau IV. – Essais randomisés : marges larges *versus* marges étroites.

Références Période d'inclusion	Effectifs évalués/inclus	Caractéristiques des patients	Marges d'exérèse	Survie sans récurrence	Survie globale	Suivi médian
Veronesi <i>et al.</i> (1991) [28, 35] 07/1980-04/1985 multicentrique	305 <i>vs</i> 307 (612)	Stades I TNM Breslow < 2 mm d'épaisseur	1 cm <i>vs</i> 3 cm	OR = 1,44 ² [IC95 : 0,70-2,94] (ns)	OR = 0,92 ² [IC95 : 0,55-1,56] (ns)	7,5 ans
Cohn <i>et al.</i> (2000) [30, 37] 02/1982-04/1991 multicentrique	476 <i>vs</i> 513 (989)	Breslow compris entre 0,8 et 2 mm d'épaisseur	2 cm <i>vs</i> 5 cm	OR = 0,88 ³ [IC95 : 0,63-1,21] (ns) ¹	OR = 0,76 ³ [IC95 : 0,52-1,11] (ns) ¹	11 ans
Balch <i>et al.</i> (2001) [24, 29, 36] 1983- <i>np</i> multicentrique	242 <i>vs</i> 244 (486)	Breslow compris entre 1 et 4 mm d'épaisseur	2 cm <i>vs</i> 4 cm	OR = 0,75 ³ [IC95 : 0,48-1,16] (ns)	OR = 0,70 ³ [IC95 : 0,45-1,10] (ns)	7,6 ans
Khayat <i>et al.</i> (2003) [39] <i>np</i> /1981 - <i>np</i> multicentrique	161 <i>vs</i> 165 (326/337)	Stades I TNM Breslow < 2 mm d'épaisseur	2 cm <i>vs</i> 5 cm	85 % ² <i>vs</i> 83 % ² (ns) ¹	87 % ⁴ <i>vs</i> 86 % ⁴ (ns) ¹	np
Thomas <i>et al.</i> (2004) [40] 01/1993 - 07/2001	388/453 <i>vs</i> 386/447 (774/900)	Breslow > 2 mm d'épaisseur	1 cm <i>vs</i> 3 cm	(ns)	HR = 1,07 [IC95 : 0,85-1,36] (ns)	5 ans

¹ analyses en intention de traiter ; ² résultats à 8 ans ; ³ résultats à 5 ans ; ⁴ résultats à 10 ans ; PS : *performance status* ; RR : risque relatif ; OR : odd ratio ; *vs* : *versus* ; np : non précisé ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; HR : hazard ratio.

Tableau V. – Épaisseurs de Breslow.

Références	Breslow	> 0-1]	> 1-2]	< 2-4]	> 4	Effectif total
Veronesi <i>et al.</i> (1991) [28]	< 2 mm	356	245	91	0	610
Cohn <i>et al.</i> (2000) [37]	0,8-2 mm	0	989 ¹	0	0	989
Balch <i>et al.</i> (2001) [24]	1-4 mm	0	272	214	0	486
Khayat <i>et al.</i> (2003) [39]	< 2 mm	159	167	0	0	326
Thomas <i>et al.</i> (2004) [40] ²	> 2 mm	0	2 ³	656 ³	242 ³	900 ²
Nombre de patients		515	1 675	879	242	3 311
%		15,5 %	50,6 %	26,6 %	7,3 %	

¹ une tolérance de 0,5 mm était acceptable selon les critères de sélection ; ² l'effectif inclus des patients dont l'épaisseur de la tumeur était compris entre 0,8 et 2 mm (la répartition n'est pas précisée dans l'étude) ; ³ l'épaisseur de la tumeur a été déterminée dans le centre de référence avant la randomisation et la revue histologique ; np : non précisé.

Complications

Deux essais ont étudié les taux de complications chirurgicales [24, 29, 40]. Dans l'essai de Balch *et al.*, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les patients qui ont eu une exérèse avec des marges de 2 cm et ceux qui ont eu des marges de 4 cm concernant le taux d'infection et de déhiscences [24, 29]. Dans l'essai de Thomas *et al.*, la proportion de patients hospitalisés et le taux de complications chirurgicales ont été significativement plus élevés dans le groupe « marges de 3 cm » par rapport au groupe « marges de 1 cm » (respectivement 66,4 % *versus* 32,1 % ; $p < 0,001$ et 13,9 % *versus* 7,8 % ; $p = 0,05$) [40].

Cas particulier du lentigo malin (type Dubreuilh)

Le lentigo malin (type Dubreuilh) ou LM est une prolifération mélanocytaire intra-épidermique survenant sur une peau sénile. Il n'y a pas de consensus sur le fait qu'il s'agisse d'une lésion précancéreuse ou d'un mélanome *in situ* d'emblée. Une évolution invasive peut survenir sur la totalité ou sur une partie de cette lésion ; on parle alors de mélanome invasif de Dubreuilh ou LMM.

Trois études présentant une étude des marges d'exérèse pour les LM et les LMM ont été sélectionnées [41-44].

Une étude prospective sur 154 patients atteints de LM ou de LMM a étudié le nombre nécessaire de marges de 0,5 cm prélevées concentriquement pour être en tissu sain [42, 43]. Certains patients étaient porteurs de plusieurs lésions (125 LM et 36 LMM). Pour les LM, 30 % des patients ont nécessité plus d'une marge de 0,5 cm. Pour les LMM de moins de 1 mm, 41 % ont nécessité des marges de plus de 0,5 cm et 12 % des marges de plus de 1 cm. Les auteurs concluent donc que les marges habituellement recommandées pour les mélanomes *in situ* (0,5 cm) et pour les mélanomes minces (1,0 cm) sont insuffisantes dans le LM.

Dans une étude rétrospective sur 45 patients, Cohen *et al.* ont utilisé la technique de Mohs pour traiter les LM et les LMM [41]. Ils ont pu ainsi calculer la différence de surface de la lésion appréciée par l'examen clinique et par l'examen histologique complet des marges obtenues en chirurgie de Mohs. Sur 45 patients, 26 étaient atteints de LM et 19 de LMM. La surface cliniquement visible était en moyenne de

17 x 17 mm. La surface de la perte de substance cutanée nécessaire pour être partout en zone saine selon la technique de Mohs a été en moyenne de 42 x 45 mm. Les marges habituellement recommandées semblent donc inadéquates en cas de LM ou LMM.

Bub *et al.* ont réalisé une étude rétrospective de suivi sur une série de 59 malades (62 lésions) atteints de LM (54 cas) ou LMM (8 cas) [44]. Les auteurs ont utilisé une technique d'excisions en plusieurs temps avec des tranches de 0,2 à 0,3 cm de marges répétées si nécessaire en cas de persistance de résidus tumoraux. Dans cette série, 15 % des patients ont nécessité une marge supérieure à 0,6 cm. Ainsi, la marge conventionnelle de 0,5 cm semble, pour cette étude également, insuffisante pour traiter efficacement LM ou LMM.

Commentaires cliniques et méthodologiques

La définition de la récurrence locale est hétérogène entre les études, ce qui n'a pas permis une évaluation fiable de ce critère dans les méta-analyses. Il est également important de souligner que les populations incluses dans l'ensemble des études analysées sont hétérogènes en termes d'épaisseur de Breslow avec notamment plus de 15 % des tumeurs inférieures à 1 mm d'épaisseur (Tableau V).

La méthode de randomisation n'est pas décrite dans l'étude de Khayat *et al.* et la puissance de l'étude semble avoir été calculée *a posteriori* (aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'est présenté) [39].

Les analyses présentées dans l'étude de Thomas *et al.* ont été réalisées en intention de traiter. Avec l'hypothèse d'un taux de récurrence de 15 % à 3 ans, le nombre de sujets nécessaires avait initialement été estimé à 600 patients, mais 900 patients ont finalement été nécessaires, puisque le taux de récurrence observé a été deux fois plus faible que celui attendu. Les auteurs, qui ont anticipé ce phénomène, ont ainsi pu maintenir la puissance de l'étude [40]. Bien que la différence observée ne soit pas significative, un plus grand nombre de décès a été observé dans le groupe « marges étroites ». Sur la base de ces observations, les auteurs recommandent des marges larges pour les épaisseurs retenues dans cette étude. Au vu de ces résultats, il est possible que cet essai n'ait pas inclus un nombre suffisamment élevé de patients,

en particulier des patients porteurs de mélanomes supérieurs à 4 mm d'épaisseur. Cet essai a par ailleurs présenté un taux élevé de patients non éligibles (14 %), notamment en raison de tumeurs dont l'épaisseur de Breslow s'est avérée inférieure à 2 mm ou des patients pour lesquels la procédure du ganglion sentinelle avait été réalisée.

Conclusions de la littérature

Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'améliore pas le pronostic des mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm par rapport à une marge de 1 à 2 cm (aucune différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence) (niveau de preuve B1). Les données disponibles sur les effets indésirables sont insuffisantes pour permettre de conclure en termes de bénéfices/risques pour les mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfices/risques, pour des mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 4 mm.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfices/risques, pour des mélanomes *in situ*. Pour le cas particulier des mélanomes lentigineux (type Dubreuilh), une marge de 0,5 cm ne semble pas suffisante pour obtenir un taux de guérison acceptable (niveau de preuve B2), et ce, d'autant plus que l'extension infraclinique des lésions est responsable d'un nombre important de rechutes.

Jugement argumenté des experts

Il existe actuellement en France deux propositions consensuelles sur la taille des marges d'exérèse : les références médicales établies par l'ANDEM en 1994 [32] et les propositions faites lors de la conférence de consensus française de 1995 [6]. Les recommandations proposées par l'ANDEM en 1994 en fonction de l'épaisseur de la tumeur

restent conformes aux nouvelles données identifiées dans la littérature et ont donc été adoptées dans le cadre de ces recommandations pour la pratique clinique :

- marge de 0,5 cm pour les mélanomes *in situ* pTis (pathologie Tumeur *in situ*),
- marges de 1 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow inférieur ou égal à 1 mm,
- marges de 1 à 2 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow compris entre 1,01 et 2 mm,
- marges de 2 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow compris entre 2,01 et 4 mm,
- marges de 2 à 3 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow supérieur à 4 mm.

Aucun bénéfice des marges supérieures à 3 cm n'a actuellement été démontré.

Pour les lentigo malins (type Dubreuilh) non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges, soit par chirurgie de Mohs, soit par chirurgie en plusieurs temps avant fermeture. Cette proposition peut paraître maximaliste, mais il ne faut pas sous-estimer le fait que c'est justement dans le cas des mélanomes de Dubreuilh que le problème esthétique est le plus crucial, compte tenu de la localisation faciale très prédominante de cette forme clinique.

Confrontation

Les nouvelles données identifiées convergent avec les données présentées dans les documents initiaux et ne modifient pas la classification en Standards et Options. Les marges d'exérèse recommandées ont été globalement revues et légèrement abaissées par rapport aux marges définies par l'ANDEM en 1994 et la conférence de consensus française de 1995. Des recommandations spécifiques ont été ajoutées pour le cas particulier des mélanomes de Dubreuilh.

Standards, Options et Recommandations

Définition des marges d'exérèse

Standards

Les marges d'exérèse doivent être adaptées à l'épaisseur de la tumeur. Aucune marge supérieure à 3 cm ne doit être réalisée.

Épaisseur de Breslow (classification)

Mélanome *in situ* (pTis)

0-1 mm (Pt1)

1,01-2 mm (Pt2)

2,01-4 mm (Pt3)

> 4 mm (Pt4)

Marges d'exérèse recommandées

=> 0,5 cm

=> 1 cm

=> 1-2 cm

=> 2 cm

=> 2-3 cm

Pour les **mélanomes de Dubreuilh non invasifs**, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges (accord d'experts).

Exérèse du ganglion sentinelle (patients NO clinique)

Introduction

L'intérêt porté au curage ganglionnaire systématique a grandi en regard de l'hypothèse faite que la dissémination des métastases de mélanome se faisait *via* les relais ganglionnaires régionaux drainant les vaisseaux lymphatiques issus de la tumeur. Cependant, le curage prophylactique n'a montré aucun bénéfice en termes de survie globale par rapport au curage retardé (voir chapitre « Quel bilan initial au moment du diagnostic ? »). La technique du ganglion sentinelle (lymphadénectomie sélective) permet de repérer le premier ganglion de drainage du mélanome, à la recherche de micrométastases. Si la technique de recherche est fiable et reproductible, son intérêt reste controversé.

L'exérèse du ganglion sentinelle a été introduite en 1992 par Morton dans le cadre de la prise en charge du mélanome [45]. Les complications de ce geste chirurgical après repérage ont été peu évaluées chez les patients atteints de mélanome. La technique d'exérèse du ganglion sentinelle est actuellement en cours d'évaluation quant à un éventuel bénéfice thérapeutique. Cette technique pourrait être envisagée pour sélectionner les patients à haut risque.

L'intégration du statut histologique du ganglion sentinelle dans la classification AJCC [26, 46] a récemment porté cette technique sur le devant de la scène, notamment en vue d'une participation aux protocoles internationaux. Seul son intérêt pronostique est reconnu aujourd'hui. En dehors d'une preuve formelle de son impact sur la survie globale des patients, l'une des applications principales serait la sélection de candidats éventuels à un traitement adjuvant. L'objectif de ce chapitre est de répondre à la question de la place de l'exérèse du ganglion sentinelle dans la prise en charge des patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire clinique.

Méthode

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Types d'études

Les études recherchées et sélectionnées ont été les suivantes :

- méta-analyses, synthèses méthodiques,
- recommandations pour la pratique clinique,
- essais randomisés publiés sous forme complète,
- études prospectives (essais comparatifs et série de cas) dont l'effectif étudié était supérieur à 50 patients.

Type de population

Les études sélectionnées ont porté sur des patients atteints d'un mélanome cutané sans atteinte ganglionnaire détectable cliniquement et pour la majorité avec une épaisseur de Breslow supérieure ou égale à 1 mm.

Types d'interventions

L'exérèse du ganglion sentinelle à visée diagnostique n'a pas été évaluée dans ce chapitre. Les types d'interventions pris en compte ont été les exérèses du ganglion sentinelle dans un but pronostique et thérapeutique. Dans le cadre de l'évaluation des techniques d'identification des métastases ganglionnaires, la comparaison a porté sur la coloration standard à l'hématoxyline-éosine (HE), l'immunohistochimie (IHC) et les analyses de biologie moléculaires (RT-PCR).

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Documents initiaux 1995 et 1998

La technique du ganglion sentinelle n'a pas fait l'objet d'une recherche bibliographique spécifique, ni dans le cadre de la conférence de consensus de 1995, ni dans le cadre de l'élaboration du document SOR initial de 1998.

Mise à jour 2005

La recherche bibliographique a été basée sur :

- l'interrogation en janvier 2004 de la base de données *Medline*® sur la période 1995-2004, basée sur les critères de sélection des études (chapitre « Critères de sélection des études »). L'équation de recherche utilisée est présentée en annexe (*Tableau XXVIII*),
- le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données *Medline*® entre janvier 2004 et décembre 2004 (système des alertes OVID),
- la consultation de plusieurs sites d'*evidence based medicine* (EBM) présentant des recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature (*Tableau XXVII*).

La stratégie de la recherche bibliographique a été limitée aux publications de langues française et anglaise.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Les critères d'évaluation de la validité de la technique du ganglion sentinelle (GS) pour l'analyse des études sélectionnées ont été les suivants :

- taux d'identification : nombre de patients ayant eu un GS identifié sur le nombre de patients ayant eu une recherche du GS,

- taux de faux négatifs : nombre de patients avec un GS négatif (absence de métastase) parmi ceux ayant un GS identifié et un curage positif,

- taux de récurrence ganglionnaire en présence d'un GS histologiquement négatif.

Les critères d'évaluation pour la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle ont été :

- le taux de récurrence,
- la survie sans récurrence,
- la survie globale.

Résultats de la recherche bibliographique

DOCUMENTS INITIAUX 1995 ET 1998

Aucune référence n'a été retrouvée sur ce thème dans le cadre de la conférence de consensus française de 1995 et dans le cadre de l'élaboration du document SOR initial de 1998.

MISE À JOUR 2005

Au total, l'équation de recherche utilisée pour interroger la base de données *Medline*® a permis de retrouver 265 références, entre janvier 1996 et décembre 2004. L'interrogation des sites Internet d'*evidence based medicine* a également permis de retrouver des recommandations pour la pratique clinique (RPC) et des consensus nationaux :

- des recommandations techniques élaborées par l'*Association of directors of anatomic and surgical pathology* [15],
- des recommandations élaborées par le *Scottish intercollegiate guidelines network* [8],
- des recommandations élaborées par le *National health medical research council* [9],
- des recommandations élaborées par le *Melanoma study group* [10].

Un dossier d'évaluation des actes d'anatomocytopathologie en cours d'élaboration par la Haute Autorité de Santé a également été retrouvé.

Parmi les 265 références retrouvées dans la base de données *Medline*®, 26 ont été retenues pour l'analyse critique de la littérature :

- une conférence de consensus internationale,
- 25 études prospectives ou séries de cas,
- une méta-analyse d'essais randomisés sur le curage ganglionnaire prophylactique.

Aucun essai randomisé n'a été retrouvé concernant l'impact de l'exérèse du ganglion sentinelle sur l'évolution de la maladie.

Données des recommandations nationales et internationales

Les recommandations émises par d'autres organismes sont disponibles en annexe (*Tableau XXXI*).

Modalités d'identification et de prélèvement du ganglion sentinelle

DESCRIPTION DES ÉTUDES

Au total, 15 études prospectives ont été retenues pour réaliser la synthèse des données concernant les caractéristiques techniques de la procédure d'exérèse du ganglion sentinelle [47-61]. L'étude du *John Wayne cancer institute* (JWCI) a réalisé une analyse sur séries appariées comparant l'exérèse du ganglion sentinelle avec le curage ganglionnaire régional [47]. Une conférence de consensus internationale a proposé des recommandations sur les modalités d'identification et de prélèvement du ganglion sentinelle [16].

TAUX D'IDENTIFICATION

Le taux d'identification du ganglion sentinelle a varié de 88 % à 99,5 % selon les études (*Tableau VI*). Une lymphoscintigraphie préopératoire a été réalisée dans toutes les études analysées. Une association de bleu isosulfan et d'un radiocolloïde marqué au technetium 99 a été le plus souvent utilisée. Dans l'étude MSLT, le taux d'identification a été plus important en cas d'utilisation conjointe de colorant bleu et d'un radiocolloïde que d'un colorant seul (respectivement 99,1 % et 95,2 % ; $p = 0,014$) [49]. Deux études ont montré que l'identification des ganglions sentinelles au niveau de la tête et du cou était moins bonne [49] [58].

TAUX DE GANGLIONS MÉTASTATIQUES

Selon les études, le nombre de ganglions sentinelles positifs (GS+) varie globalement de 15 à 33,8 % pour des tumeurs primitives dont l'épaisseur est supérieure à 0,75 mm. Ce taux est proche de celui obtenu par un curage complet dans l'étude du *John Wayne cancer institute* (JWCI) [47] (*Tableau VI*).

La corrélation du taux de GS+ avec l'épaisseur est variable selon les études, car la répartition des différentes épaisseurs n'est pas homogène d'une étude à l'autre. Le pourcentage de GS+ rapporté à l'épaisseur de la tumeur primitive varie selon les études (de 0 à 1 % de GS+ pour les tumeurs inférieures à 0,75 mm ; de 4,8 à 17 % pour les tumeurs dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 2 mm ; de 13 à 18 % pour les tumeurs dont l'épaisseur est comprise entre 2 et 3 mm et 21 à 34,4 % pour les tumeurs dont l'épaisseur est supérieure à 4 mm [47-61]).

TAUX DE FAUX NÉGATIFS

Le taux des faux négatifs a varié de 1,3 % à 21,6 % (*Tableau VI*).

COMMENTAIRES CLINIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES

Les populations étudiées dans les différentes études sont hétérogènes. Les taux d'identification retrouvés dans les études sont malgré tout assez homogènes et les techniques utilisées de façon constante sont l'association d'un radiocolloïde et d'une coloration au bleu. Pour 7 des 15 études, aucun examen de référence n'a été utilisé, empêchant ainsi le calcul du taux des faux négatifs.

Tableau IV. – Faisabilité et caractéristiques diagnostiques de la recherche du ganglion sentinelle.

Références	Effectifs	Techniques	Ident. du GS	Ganglions métastat.	Faux négatifs	Récidive.gangl. après GS nég.	Suivi médian
Essner <i>et al.</i> (1999) [47] ¹	GS : 267 ¹ CGS : 267 ¹	Radiocolloïdes + bleu isosulfan	np	15,7 % 12,0 %	na	4,9 % np	45 mois 169 mois
Lenisa <i>et al.</i> (1999) [48]	540	Bleu patent ± radiocolloïde	91 %	15 %	na	np	np
Morton <i>et al.</i> (1999) [49] ²	570 610	Radiocolloïdes + bleu isosulfan/bleu patent	95,7 % 96,7 %	18,6 % 22,6 %	na	1,3 % np	21 mois np
Jansen <i>et al.</i> (2000) [50]	199	Radiocolloïde (99mTc) + bleu patent + sonde gamma	95 %	24 %	4 %	10 %	32 mois
Macmasters <i>et al.</i> (2001) [51]	961	Radiocolloïde + bleu patent	99,7 %	np	21,6 %	np	np
Cascinelli <i>et al.</i> (2000) [52]	829	Radiocolloïde (99mTc) + bleu patent ± sonde gamma	88 %	18 %	na	np	29 mois
Stadius-Muller <i>et al.</i> (2001) [53, 62]	263	Radiocolloïde (99mTc) + bleu patent + sonde gamma	99 %	20 %	7 %	np	48 mois
Carcoforo <i>et al.</i> (2002) [54]	110	Radiocolloïde (99mTc) + bleu isosulfan	98,2 %	12,3 %	na	np	16 mois
Chao <i>et al.</i> (2002) [55]	1 183	Radiocolloïde (99mTc) + bleu patent + sonde gamma	np	19,7 %	4,5 %	1,5 %	16 mois
Doting <i>et al.</i> (2002) [56]	200	Radiocolloïde (99mTc) + bleu patent + sonde gamma	99 %	24 %	11 %	np	np
Stojadinovic <i>et al.</i> (2002) [57]	368	Radiocolloïde (99mTc) + bleu patent + sonde gamma	97,8 %	20,6 %	1,3 %	2,0 %	32 mois
Chao <i>et al.</i> (2003) [58]	Tête/cou : 321 Tronc : 1 141 Extr. : 1 148	Radiocolloïde + bleu patent	96,7 % np np	15,0 % 23,4 % 19,5 %	na	1,9 % 0,5 % 0,5 %	15,5 mois 18 mois 18 mois
Cook <i>et al.</i> (2003) [59]	593	np	np	20,6 % ³	na	np	np
Vuysteke <i>et al.</i> (2003) [60]	209	Radiocolloïde (99mTc) + bleu patent + sonde gamma	99,5 %	19 %	1,9 %	14 %	72 mois

¹ analyse sur séries appariées ; ² étude comparative ; ³ résultats obtenus avec 3 protocoles ; GS : ganglion sentinelle ; CS : patients ayant bénéficié d'une exérèse du GS suivie d'un curage ganglionnaire régional uniquement en cas de GS métastatique ; CGS : patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire systématique ; TI : taux d'identification ; TGM : taux de ganglions métastatique ; np : non précisé ; na : non applicable ; ident. : identification du ganglion sentinelle ; métastat. : métastatique ; gangl. : ganglionnaire ; neg. : négatif.

CONCLUSION DE LA LITTÉRATURE

Les modalités d'identification et de prélèvement sont relativement standardisées et établies. L'utilisation d'un radiocolloïde avec ou sans bleu semble la technique la plus performante (niveau de preuve B2). La conférence de consensus d'Augsburg recommande l'utilisation du 99mTc associé à l'utilisation d'une sonde gamma quelle que soit la localisation du mélanome et en particulier pour les mélanomes de la tête et du cou, zone dans laquelle la complexité du système lymphatique rend plus difficile l'identification du ganglion sentinelle.

Modalités d'analyse du ganglion sentinelle

DESCRIPTION DES ÉTUDES

Au total, 8 essais ont étudié les techniques d'analyse du ganglion sentinelle [57, 59, 63-68]. Six de ces études ont évalué

les performances des techniques de biologie moléculaire [59, 63, 64, 66-68]. Une conférence de consensus internationale a proposé des recommandations sur les modalités d'analyse du ganglion sentinelle [16].

L'EXAMEN EXTEMPORANÉ

Une seule étude a réalisé un examen extemporané du ganglion sentinelle [57]. Seuls 59 % des GS métastatiques sur coupes en paraffine ont été détectés positifs à l'examen extemporané. En revanche, la spécificité a été de 100 % (aucun faux positif).

NOMBRE DE COUPES

Les conditions d'examen anatomopathologique sont variables selon les études. De façon constante, les ganglions ont été coupés en deux le long de leur grand axe « à travers le hile » en « bi-valve », puis inclus en paraffine avec les faces

internes tournées vers le bas. Les blocs sont coupés pour coloration à l'hématoxyline-éosine (HE). Certains effectuent uniquement une coupe colorée avec HE (avec recoupe du bloc pour les ganglions négatifs ayant récidivé). Plusieurs protocoles ont été envisagés :

- 3 niveaux de section avec coloration HE et immunohistochimie sur des niveaux de coupes séparés par 50 à 100-150 microns jusqu'à épuisement du prélèvement,

- 10 coupes de 4 microns d'épaisseur avec alternance de colorations HE et d'immunohistochimie [16],

- 20 coupes réparties en 6 niveaux séparés de 50, 100, 150, 200 et 250 microns avec alternance de coloration HE et d'immunohistochimie [59]. Ce protocole a été adopté par l'EORTC dans les essais cliniques comportant le ganglion sentinelle.

IMMUNOHISTOCHEMIE

La détection de métastases de petite taille ou de cellules tumorales isolées est difficile en coloration HE. L'immunohistochimie a été réalisée dans toutes les études analysées, soit dans le même temps que la coloration HE, soit dans un deuxième temps en cas de ganglion négatif en coloration HE. Les anticorps les plus souvent utilisés ont été l'anti-protéine S100 et l'HMB45. L'utilisation des techniques d'immunohistochimie a permis d'augmenter le taux de positivité des ganglions sentinelles de 10 à 36 %.

Dans une série prospective de 100 patients, Haigh *et al.* ont observé que l'injection d'encre de Chine couplée avec le colorant, permettait une meilleure évaluation histologique, les particules de carbone se fixant préférentiellement dans la région du ganglion susceptible d'être le siège de micrométastases [65].

ANALYSES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Au total, 7 études ont été retenues pour l'analyse critique [59, 63, 64, 66-69]. Cinq des 7 études ont réalisé les analyses de biologie moléculaire à partir d'un fragment du ganglion sentinelle frais, puis coupé en congélation [59, 63, 64, 68, 69] (Tableau VII). Les 2 autres études ont effectué les analyses à partir de coupes en paraffine [66, 67]. Les sondes utilisées pour réaliser la *reverse-transcriptase polymerisation chain reaction* (RT-PCR) ont été les suivantes : tyrosinase, MART1, HMB45, PRT1, PRT2.

Les études ont rapporté des taux de positivité très supérieurs à l'examen histopathologique standard (coloration HE) et immunohistochimique : les résultats ont varié de 31 à 63 % de GS positifs *versus* 11 à 13 % pour les techniques HE-IHC. Les faux négatifs ont été de 2 à 5 %. Les deux sondes les plus sensibles semblent être la tyrosinase et MART1. Trois études ont également retrouvé une corrélation positive entre RT-PCR et récidive [63] [64] [69]. Afin de limiter les biais d'échantillonnage, l'équipe de Rimoldi *et al.* a procédé à une analyse « par alternance » des coupes du ganglion sentinelle (une coupe sur deux étant dédiée à l'analyse par immunohistochimie, les autres à l'analyse par RT-PCR) et a utilisé une

approche multimarqueurs permettant ainsi une meilleure comparaison des 2 techniques d'analyse [69].

COMMENTAIRES TECHNIQUES ET MÉTHODOLOGIQUES

En l'absence de méthode de référence et de contrôle morphologique, les résultats observés dans les études de biologie moléculaire sont difficilement interprétables. En pratique, le contrôle morphologique est techniquement laborieux et la définition d'une technique de référence pose problème.

CONCLUSION DE LA LITTÉRATURE

Les modalités de réalisation de l'analyse anatomopathologique du ganglion sentinelle sont hétérogènes et non standardisées. Le nombre de coupes recommandées varie de 1 à 20 selon les études. Le protocole adopté par l'EORTC consiste à faire 20 coupes (étalées sur 6 niveaux) par demi-ganglion (coloration à l'hématoxyline-éosine (HE) et analyse immunohistochimique (IHC) par anticorps anti-protéine S100, HMB45 et PAN melanoma Plus®). Le protocole établi par la conférence de consensus d'Augsburg recommande 10 coupes de 4 microns par demi-ganglion avec alternance de colorations à l'hématoxyline-éosine (coupes 1, 3, 5 et 10) et de marquages immunohistochimiques (anti-protéine S100 pour la coupe 2, HMB45 pour la coupe 4).

L'examen extemporané manque de sensibilité et entraîne une perte de matériel tissulaire potentiellement préjudiciable à l'étude anatomopathologique ultérieure.

Les données disponibles concernant les études de biologie moléculaire restent encore expérimentales et leurs résultats ne peuvent conditionner la conduite thérapeutique.

Valeur pronostique du ganglion sentinelle

DESCRIPTION DES ÉTUDES

Onze études ont évalué la valeur pronostique du ganglion sentinelle sur le taux de récidive et/ou la survie sans récidive et/ou la survie globale [50, 53, 55, 56, 60, 62, 70-75]. Six études ont réalisé des analyses multivariées [50, 53, 55, 60, 62, 74, 75] : le statut ganglionnaire, l'épaisseur tumorale et l'existence d'une ulcération ont été les facteurs prédictifs de récidive le plus souvent cités. Trois études n'ont réalisé que des analyses univariées [56, 72, 73]. Le suivi médian a varié de 16 mois à 72 mois (Tableau VIII). Trois études ont analysé les complications liées à l'exérèse du ganglion sentinelle [58, 61, 71]. Deux d'entre elles ont été réalisées sur la base des résultats du *Sun belt melanoma trial* [58, 61].

L'étude du *John Wayne cancer institute* (JWCI) a réalisé une analyse sur séries appariées comparant la procédure d'exérèse du ganglion sentinelle et le curage ganglionnaire régional [47].

Les données présentées par Morton *et al.* au congrès ASCO 2005 n'ont pas été analysées dans ce document [76]. Elles ne pourront faire l'objet d'une analyse approfondie que lorsqu'elles auront été publiées intégralement.

Tableau VII. – Statut du ganglion sentinelle par la biologie moléculaire.

Références période	Nbre gg (nbre pts)	Caractéristiques des patients	Sondes RT-PCR	Histo et/ou IHC	GS RT-PCR	Récidives
Shivers <i>et al.</i> (1998) [63] np	np (114)	NO clinique Stades I et II	TYR	23 HE+ 91 HE	23 TYR+ 44 TYR-/ 47 TYR+	14 (61 %) 1 (2 %) / 6 (13 %) total : 21/114
Blaheta <i>et al.</i> (2000) [64] 01/1996-03/1998	214 (116)	Breslow > 0,75 mm	TYR	15 HE+/HMB45+ 101 HE-/HMB45-	15 TYR+ 36 TYR+/ 65 TYR-	10 (67 %) 9 (25 %) / 4 (6 %) total : 23/116
Cook <i>et al.</i> (2003) [59] np	1 158 (593)	np	TYR MART1	155 HE+/IHC+ ¹ 1003 HE-/IHC- ¹	13 TYR+/21 MART1+ 10 TYR+/MART1+ ² np	np
Ribuffo <i>et al.</i> (2003) [68] 10/1995-np	287 (134)	Breslow 0,75-4 mm (AJCC I et II)	TYR MART1	15 HE+/IHC+ ¹ 119 HE-/IHC- ¹	15 TYR+ 49 TYR-/ 70 TYR+	np
Rimoldi <i>et al.</i> (2003) [69] np	71 (57)	PT1-4, NO, MO (AJCC I à III)	TYR MART1	16 HE+/IHC+ 41 HE-/IHC-	16 PCR+ 19 PCR+/22 PCR-	6 (38 %) 3 (16 %) / 2 (9 %) total : 11/57

¹ 3 protocoles différents ont été utilisés ; ² 28 patients (55 ganglions) inclus dans cette analyse ; gg : ganglion ; nbre : nombre ; Histo : évaluation histologique du ganglion sentinelle en coloration HE ; np : non précisé ; IHC : évaluation du statut du ganglion sentinelle par immunohistochimie ; GS RT-PCR : évaluation du statut du ganglion sentinelle par des techniques de biologie moléculaire (*reverse transcriptase polymerization chain reaction*) ; pts : patients.

Tableau VIII. – Valeurs pronostiques du statut du ganglion sentinelle.

Références période	Effectifs	Caractéristiques des patients	Statut du GS	Taux de récurrences	Survie sans récurrence	Survie	Suivi médian
Gadd <i>et al.</i> (1999) [70] 11/1993-04/1997	89	NO histologiques	89 GS-	12 %	na	na	23 mois
Jansen <i>et al.</i> (2000) [50] 10/1993-10/1998	199	NO cliniques	48 GS+ 151 GS-	38 % 10 %	58 % ¹ 88 % ¹ (p < 0,001)	67 % ¹ 93 % ¹ (p < 0,001)	32 mois
Stadius-Muller <i>et al.</i> (2001) [53, 62] 08/1993-12/1997	263	Stades I et II AJCC	52 GS+ 207 GS-	np	49 % ² 91 % ² (p < 0,00001)	np	48 mois
Blumenthal <i>et al.</i> (2002) [71] 1997-1998	60	Stades IB et II AJCC	11 GS+ 49 GS-	np	np	82 % 89 % (ns)	32 mois
Chao <i>et al.</i> (2002) [55] 06/1997-07/2001	1 183		233 GS+ 950 GS-	15,5 % 6,1 %	np	np	16 mois
Doting <i>et al.</i> (2002) [56] 05/1995-01/2000	200	Breslow > 1 mm	48 GS+ 149 GS-	np	66 % ¹ 83 % ¹ (p < 0,05)	73 % ¹ 92 % ¹ (p < 0,05)	np
Essner <i>et al.</i> (2002) [72] 1985-2000	113	Stades I cliniques > 4 mm	40 GS+ 73 GS-	52 % 41 %	34 % ³ 47 % ³ (p = 0,012)	50 % 60 % (ns)	31 mois
Bleicher <i>et al.</i> (2003) [73] 06/1985-12/2000	512	Breslow < 1,5 mm	25 GS+ 487 GS-	np	82 % ² 95 % ² (p = 0,003)	np	25 mois GS+ 45 mois GS-
Liszky <i>et al.</i> (2003) [75] 11/1997-09/2002	177	Tous stades	26 GS+ 151 GS-	np	(p = 0,0001)	(p = 0,0007)	22 mois
Vuykste <i>et al.</i> (2003) [60] 08/1993-12/1996	209	Stades I et II AJCC	40 GS+ 168 GS-	55 % 14 %	50 % 88 % (p < 0,0001)	67 % 92 % (p < 0,0001)	72 mois

¹ résultats à 3 ans ; ² résultats à 5 ans ; ³ analyse sur séries appariées ; GS suivie d'un curage ganglionnaire régional uniquement en cas de GS métastatique ; CGS : patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire systématique ; na : non applicable, médiane de survie sans récurrence non atteinte ; np : non précisé ; GS+ : ganglion sentinelle positif ; GS- : ganglion sentinelle négatif.

TAUX DE RÉCIDIVES

Sept études ont évalué le taux de récurrence [47, 50, 55, 60, 72, 74]. Pour les patients dont l'analyse du ganglion sentinelle s'est révélée positive, le taux de récurrence a varié de 15,5 % à 55 % selon les études *versus* 6,1 % à 41 % pour les patients qui présentaient un GS négatif.

FACTEUR PRONOSTIQUE SUR LA SURVIE SANS RÉCIDIVE

Huit études ont évalué l'impact du statut du ganglion sentinelle sur la survie sans récurrence chez des patients porteurs de mélanomes sans envahissement ganglionnaire (stades I et II) [50, 53, 56, 60, 62, 72-75]. Le statut du ganglion sentinelle a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant pour la survie sans récurrence dans toutes les études en analyse multivariée [50, 53, 60, 62, 74, 75]. La survie sans récurrence a été plus élevée chez les patients pour lesquels l'évaluation histologique du ganglion sentinelle s'est révélée négative. À noter que l'étude d'Essner *et al.*, qui a porté sur des patients de stade I clinique dont l'épaisseur de la tumeur était supérieure ou égale à 4 mm, a retrouvé les mêmes résultats (34 % *versus* 47 % ; $p = 0,012$) [72].

FACTEUR PRONOSTIQUE SUR LA SURVIE GLOBALE

Six études ont évalué l'impact du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale chez des patients porteurs de mélanomes sans envahissement ganglionnaire (stades I et II) [50, 56, 60, 71, 72, 75]. Le statut du ganglion sentinelle a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant pour la survie dans toutes les études en analyse multivariée [50, 60, 71, 75]. Quatre études ont montré une survie plus élevée chez les patients qui présentaient un ganglion sentinelle négatif [50, 56, 60, 75]. Les deux autres études n'ont pas retrouvé de différence entre les deux groupes de patients [71, 72]. L'étude de Liskay *et al.* a également rapporté des valeurs prédictives positives sur la survie globale de 81,7 % et 79,9 % respectivement pour l'épaisseur de Breslow et le statut positif du ganglion sentinelle [75].

IMPACT CLINIQUE

À ce jour, aucun résultat d'étude prospective contrôlée n'est disponible. Une seule étude rétrospective a cherché à évaluer l'impact clinique de l'exérèse du ganglion sentinelle. Il s'agit d'une analyse sur série appariée du *John Wayne cancer institute* (JWCI) qui a comparé le curage ganglionnaire régional à l'exérèse du ganglion sentinelle (suivie d'un curage en cas de ganglion sentinelle positif) [47]. Le taux global de récurrence, la survie sans récurrence et la survie globale n'ont pas été significativement différents selon la procédure employée (exérèse du ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire régional).

COMPLICATIONS

Deux études ont analysé les complications liées à l'exérèse du ganglion sentinelle sur la base des résultats du *Sun belt melanoma trial* [58, 61]. Le taux de complication a été plus

faible dans le groupe exérèse isolée du GS par rapport au groupe exérèse du GS suivi de curage ganglionnaire régional (5,8 % *versus* 23,2 %). Aucun décès lié à l'une ou à l'autre des procédures n'a été constaté. Les complications les plus fréquentes avec l'exérèse du GS ont été les hématomes et les lymphocèles (2,9 % des cas). Dans le groupe de patients avec curage ganglionnaire complémentaire, le lymphoedème a été la complication la plus fréquente (11,7 % *versus* 0,8 %) [61]. L'étude de Chao *et al.* a analysé les complications en fonction de la localisation de la tumeur primitive [58]. La morbidité de l'exérèse du GS n'a pas été plus importante en cas de mélanome de la tête et du cou que de mélanomes du tronc et des membres.

L'étude de Blumenthal *et al.* a rapporté des temps moyens d'hospitalisation plus courts en cas d'exérèse du ganglion sentinelle par rapport à un curage ganglionnaire (2 jours [extrêmes 1-4] *versus* 10 jours [extrêmes 7-20]) [71]. Les taux de complications postopératoires ont également été plus élevés dans le groupe des patients qui ont eu un curage ganglionnaire (36 % *versus* 5 %) [71].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES ET CLINIQUES

L'analyse sur séries appariées du *John Wayne cancer institute* (JWCI) est une analyse sur comparaison historique. Un des biais réside dans un suivi plus long des patients dans le groupe curage ganglionnaire régional (médiane de suivi de 169 mois *versus* 45 mois ; $p = 0,001$).

Dans l'étude de Wrightson *et al.* qui a analysé les complications liées à l'exérèse du GS, le suivi médian n'a été que de 16 mois et l'homogénéité entre les 2 groupes de patients (exérèse du GS *versus* exérèse du GS + curage ganglionnaire) n'a pas été vérifiée, ce qui rend les résultats difficilement interprétables.

Aucune étude n'a comparé les données de survie en fonction de l'épaisseur de la tumeur entre les patients qui ont subi une exérèse du ganglion sentinelle et ceux qui n'en ont pas eu. Aucune donnée n'est disponible concernant le délai de récurrence chez des patients GS+ *versus* le délai de récurrence chez des patients dont le statut du ganglion sentinelle n'est pas connu. Ces problématiques importantes ne sont pas abordées dans la littérature et limitent la valeur des conclusions qui peuvent en être tirées. Les données de la littérature ne permettent pas de répondre à la véritable question clinique d'intérêt, à savoir : quel est l'impact de l'exérèse du ganglion sentinelle sur l'histoire naturelle de la maladie ? Il aurait pour cela été nécessaire de retrouver des études qui comparent en termes de survie globale ou de survie sans récurrence la procédure d'exérèse du ganglion sentinelle *versus* l'abstention.

CONCLUSION DE LA LITTÉRATURE

Le taux de récurrence semble plus élevé en cas de ganglion sentinelle positif (niveau de preuve B2).

Le statut du ganglion sentinelle semble être un facteur pronostique indépendant sur la survie sans récurrence. L'envahissement du ganglion sentinelle semble avoir une valeur

péjorative sur la survie sans récurrence (niveau de preuve B2). Les données de la littérature concernant la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale sont contradictoires (niveau de preuve C).

JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

La technique du ganglion sentinelle, dans le cadre du traitement du mélanome, nécessite une étroite collaboration entre dermatologues, médecins nucléaires, chirurgiens plasticiens et pathologistes. La méthode scintigraphique est actuellement la technique de référence. La technique chirurgicale nécessite un apprentissage. L'examen anatomopathologique fait appel à l'histologie standard, à l'immunohistochimie, et parfois à la biologie moléculaire. L'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être envisagée que comme une technique permettant d'obtenir un nouveau facteur pronostique. Son impact sur la survie et/ou la survie sans récurrence n'est actuellement pas évalué de manière satisfaisante. Le statut du ganglion sentinelle pourra éventuellement permettre d'identifier une sous-population de patients présentant un risque significativement augmenté de récurrence. En l'absence de thérapeutique concernant cette sous-population, la mise en œuvre de l'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être qu'une option, sans évidence prouvée en termes d'impact sur l'évolution de la maladie. Il n'est actuellement pas possible de déterminer si la découverte de micro-métastases par cette technique doit conduire ou non à proposer un curage ganglionnaire complémentaire ou un traitement adjuvant. Un curage réalisé en cas de ganglion sentinelle positif conduit à la détection de métastases supplémentaires dans 16 à 28 % des cas selon les études [49, 77-79].

Les données présentées par Morton *et al.* au congrès de l'ASCO 2005 n'ont pas été prises en compte pour l'établissement des recommandations. À ce jour, ces données n'ont

pas été publiées et les résultats présentés dans l'abstract disponible concernant les données de survie sont très contestables méthodologiquement.

La procédure d'exérèse du ganglion sentinelle ne fait pas partie du traitement standard et doit donc, pour l'instant, être réalisée dans le cadre d'études cliniques. Il ne semble pas raisonnable d'envisager l'exérèse du ganglion sentinelle pour des tumeurs de moins de 1 mm d'épaisseur ou sans ulcération.

Le problème de la standardisation de la technique, lorsque celle-ci est réalisée, est récurrent : on retrouve dans la littérature des pratiques très variées allant de 1 à 3 niveaux avec ou sans immunohistochimie jusqu'aux coupes sériées (eg. 1 000 coupes par tranche de 3 microns), en passant par des intermédiaires plus ou moins compatibles avec l'exercice médical. S'il paraît donc impossible de parler de standard en la matière, il semble cependant acceptable de proposer des recommandations minimales, à savoir l'inclusion en totalité du ganglion coupé en tranches de 3 à 5 mm et l'utilisation de l'immunohistochimie au moins sur un niveau de coupe, voir l'utilisation du protocole accepté par l'EORTC (6 niveaux avec alternance HE et IHC).

Confrontation

La place de l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pas été abordée en détail dans les documents initiaux de 1995 et 1998 et n'avait donc pas fait l'objet de recommandations. Les nouvelles données identifiées ont permis de définir des Standards et des Options pour cette intervention. L'exérèse du ganglion sentinelle peut être indiquée en option pour les patients porteurs d'un mélanome supérieur à 1 mm d'épaisseur ou ulcéré, dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation (accord d'experts).

Standards, Options et Recommandations

Exérèse du ganglion sentinelle chez les patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable

Standard

L'exérèse du ganglion sentinelle n'est pas recommandée de façon systématique (accord d'experts).

Option

L'exérèse du ganglion sentinelle, réalisée par une équipe entraînée, peut être proposée dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation pour les mélanomes supérieurs à 1 mm d'épaisseur ou ulcérés (accord d'experts).

Traitements adjuvants

Introduction

Si le pronostic global du mélanome cutané est satisfaisant après exérèse chirurgicale, 20 à 25 % des patients décèdent toujours actuellement de l'évolution à distance de leur maladie. L'exérèse chirurgicale reste l'intervention thérapeutique la plus efficace, en particulier lorsque celle-ci peut être faite à un stade assez précoce. Depuis plusieurs décennies, beaucoup de thérapeutiques ont été tentées pour améliorer la survie des patients avec un pronostic défavorable et, depuis une quinzaine années, les études se sont beaucoup intéressées au traitement par interféron. Les résultats de ces études sont néanmoins hétérogènes et souvent contradictoires. Une synthèse de ces résultats paraît donc utile pour établir des recommandations concernant la place des traitements adjuvants pour les patients opérés d'un mélanome cutané sans métastase à distance.

Méthode

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Types d'études

Les études recherchées ont été les suivantes :

- méta-analyses, synthèses méthodiques,
- recommandations pour la pratique clinique,
- essais randomisés de phase III publiés sous forme complète,

Les données réglementaires (autorisation de mise sur le marché (AMM) ou extension d'AMM) ont également été prises en compte.

Type de population

Les études sélectionnées ont porté sur des patients atteints d'un mélanome cutané réséqué sans métastases à distance.

Types d'interventions

Les interventions considérées ont été les traitements adjuvants (comparaison *versus* observation, placebo ou *versus* un autre traitement) :

- interféron *versus* observation,
- vaccin *versus* observation ou placebo,
- interféron *versus* GMK,

- TIL + interleukine-2 *versus* interleukine-2,
- levamisole *versus* observation,
- dacarbazine seule ou en combinaison *versus* observation ou placebo,
- méthyl-CCNU *versus* observation,
- acétate de mégestrol *versus* placebo,
- perfusion de melphalan de membre isolée *versus* observation.

Pour l'évaluation du curage ganglionnaire prophylactique, les études retenues ont comparé le curage ganglionnaire prophylactique au curage ganglionnaire retardé ou à l'absence de curage ganglionnaire.

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Documents initiaux 1995 et 1998

La recherche bibliographique a été basée sur :

- l'interrogation de la base de données *Medline*[®] jusqu'en juin 1997,
- l'interrogation de la base de données *Current Contents*[®].

La stratégie de la recherche bibliographique a été limitée aux publications de langues française et anglaise.

Mise à jour 2005

La recherche bibliographique a été basée sur :

- l'interrogation en janvier 2004 de la base de données *Medline*[®] sur la période 1995-2004, basée sur les critères de sélection des études (chapitre « Critères de sélection des études »). Les équations de recherche utilisées sont présentées en annexe (*Tableau XXVIII*),

- le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données *Medline*[®] entre janvier 2004 et décembre 2004 (système des alertes OVID),

- la consultation de plusieurs sites d'*evidence based medicine* (EBM) présentant des recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature (*Tableau XXVII*),

- la consultation systématique des sites internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et de la banque de données sur le médicament (*theriaque*[®]) jusqu'en décembre 2004.

La stratégie de la recherche bibliographique a été limitée aux publications de langues française et anglaise.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Les critères d'évaluation pour l'analyse des études sélectionnées ont été les suivants :

- survie globale,
- survie sans progression,
- temps jusqu'à la progression,
- contrôle local (pour les études de radiothérapie unique-ment),
- toxicité.

La comparaison des interventions a été effectuée en évaluant le rapport bénéfices/risques sur la base de ces critères.

Le seul critère d'évaluation retenu pour le curage ganglionnaire prophylactique a été la survie globale.

Résultats de la recherche bibliographique

DOCUMENTS INITIAUX 1995 E 1998

Au total, 14 essais randomisés ont été retenus pour l'analyse critique de la littérature. Aucune méta-analyse, ni aucune revue systématique n'ont été retrouvées.

Une recommandation pour la pratique clinique (RPC) et 3 conférences de consensus ont été prises en compte :

- des recommandations élaborées par le *Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative* (CCOPGI) [80],
- une conférence de consensus élaborée par la *Dutch Melanoma Working Party* (DMWP) [81],
- une conférence de consensus élaborée par le *National Institute of Health* (NIH) [31],
- une conférence de consensus élaborée par la Société Française de Dermatologie (SFD) [6].

Deux documents de références médicales ont également été consultés [32, 82].

MISE À JOUR 2005

Traitements systémiques adjuvants

Au total, l'équation de recherche utilisée pour interroger la base de données *Medline*® a permis de retrouver 101 nouvelles références entre janvier 1997 et décembre 2004. Parmi les 101 nouvelles références retrouvées, 25 ont été retenues pour l'analyse critique de la littérature :

- 18 essais randomisés de phase III (21 références) : l'essai publié par Rusciani *et al.* a finalement été exclu de l'analyse, car les bras comparés ne semblent pas avoir été randomisés et aucune évaluation de l'impact du traitement sur la survie globale n'était disponible [83]. Au total, 17 essais randomisés de phase III (20 références) ont été retenus,
- 3 synthèses méthodiques (dont 1 revue systématique et 2 méta-analyses) et une analyse poolée.

Les nouvelles références sélectionnées concernent l'immunothérapie (interféron, vaccins, TIL), l'hormonothérapie (acétate de mégestrol) et les perfusions sur membres isolés. Aucune des nouvelles références sélectionnées n'a concerné la chimiothérapie ou le levamisole.

L'interrogation des sites Internet d'*evidence based medicine* a également permis de retrouver 4 recommandations pour la pratique clinique (RPC) :

- des recommandations du *Cancer care Ontario practice guidelines initiative* révisées en 2002 [12],
- des recommandations élaborées par le *Scottish intercollegiate guidelines network* [8],
- des recommandations élaborées par le *Melanoma of the swiss group for clinical cancer research* [13],
- des recommandations élaborées par le *National health medical research council* [9].

Radiothérapie adjuvante

Au total, l'équation de recherche utilisée pour interroger la base de données *Medline*® a permis de retrouver 14 nouvelles références entre janvier 1995 et décembre 2004. Aucun essai randomisé, ni aucune synthèse méthodique n'ont été retrouvés par la recherche bibliographique. Aucune étude comparative n'a été identifiée. Parmi les 14 références retrouvées, et en l'absence d'études répondant aux critères de sélection prédéfinis, 4 études dont l'effectif était supérieur à 50 patients ont été retenues pour l'analyse critique de la littérature :

- trois études rétrospectives non comparatives,
- une étude prospective non comparative.

L'interrogation des sites Internet d'*evidence based medicine* a également permis de retrouver une recommandation pour la pratique clinique (RPC) élaborée par le *Scottish intercollegiate guidelines network* [8].

Curage ganglionnaire

Au total, 1 méta-analyse et 4 essais randomisés ont été retenus pour l'analyse critique de la littérature.

Données réglementaires

L'interféron-alpha2a est indiqué chez les patients atteints d'un mélanome de stade II (AJCC) (Breslow > 1,5 mm sans atteinte ganglionnaire, ni extension cutanée) et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale (AMM européenne).

L'interféron-alpha2b est indiqué dans le traitement adjuvant du mélanome chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques (clinique ou pathologique) (AMM européenne).

Pas d'indication de l'interféron gamma ou bêta dans le traitement des mélanomes malins.

Données des recommandations nationales et internationales

Les recommandations émises par d'autres organismes sont disponibles en annexe (*Tableau XXX*).

Curage ganglionnaire prophylactique systématique

DESCRIPTION DES ÉTUDES

La méta-analyse de Lens *et al.* a évalué l'impact sur la survie globale du curage ganglionnaire prophylactique chez les patients porteurs d'un mélanome sans métastases ganglionnaires cliniquement décelables [84]. Quatre essais randomisés ont été inclus, soit un total de 1 704 patients [84-89]. L'un de ces essais n'a pas pu être utilisé pour l'analyse quantitative, car les données disponibles dans la publication, et après vérification auprès des auteurs, étaient insuffisantes [87].

SURVIE GLOBALE

Aucun des quatre essais randomisés n'a montré de bénéfice en faveur du curage [85-89] (Tableau IX). La méta-analyse n'a retrouvé aucune différence de survie à 5 ans entre le curage ganglionnaire et l'absence de curage ganglionnaire (odd ratio = 0,86 [IC95 : 0,68-1,09]) [84] (Tableau X).

COMPLICATIONS

Aucune information concernant les complications n'est disponible dans la méta-analyse.

Ce type de curage a toujours une certaine morbidité, plus importante pour le membre inférieur que pour le membre supérieur. La fréquence des complications précoces est de 10 à 15 % dans les meilleures séries lors de curages inguinaux [90, 91]. Le taux de lymphoedèmes tardifs varie de 6 à 15 % au membre inférieur, 6 % au membre supérieur [90, 92].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES ET CLINIQUES

La validité clinique des essais randomisés inclus dans la méta-analyse est critiquable, en raison de la réalisation du curage ganglionnaire sur la seule base de l'examen clinique. L'intérêt du curage prophylactique reste controversé et le curage ganglionnaire ne peut s'envisager que dans les localisations où il existe une voie de drainage unique, soit essentiellement les lésions des membres.

Tableau IX. – Curage ganglionnaire prophylactique : essais randomisés.

Références périodes	Effectifs	Métastases identifiées dans le bras curage	Localisations	Survie globale à 5 ans	Suivi médian
Veronesi <i>et al.</i> (1982) [88, 89] 09/1967-01/1974	553 (267 vs 286)	20 % (54/267)	Membres	69 % vs 68 % (ns)	8,2 ans
Sim <i>et al.</i> (1986) [87] 1972- <i>np</i>	171 (62 vs 55 vs 54) 3 bras (pas de curage, curage décalé, curage immédiat)	<i>np</i>	Tronc, membres	(ns)	4,5 ans
Balch <i>et al.</i> (2000) [86, 93] 1983-1989	740 (379 vs 361)	<i>np</i>	Tous sites	86 % vs 82 % (ns) ² 77 % vs 73 % ¹ (ns)	10 ans
Cascinelli <i>et al.</i> (1998) [85] 1982-1989	240 (122 vs 118)	22 % (27/122)	Tronc	52 % vs 62 % (ns)	11 ans

¹ survie globale à 10 ans ; ² analyse en sous-groupe : 552 patients < 60 ans (88 % vs 81 % ; p = 0,04) ; 403 patients < 60 ans et sans ulcération (95 % vs 84 % ; p = 0,01) ; 335 patients < 60 ans, Breslow 1 à 2 mm (96 % vs 86 % ; p = 0,02) ; 284 patients < 60 ans, Breslow 1 à 2 mm et sans ulcération (97 % vs 87 % ; p = 0,005) ; ns : non significatif ; vs : *versus*.

Tableau X. – Curage ganglionnaire immédiat *versus* curage ganglionnaire retardé ou absence de curage.

Références	Lens <i>et al.</i> (2002) [84]
Types de méta-analyse	Données publiées
Recherches bibliographiques périodes	Multibase Jusqu'en 02/2001
Critères de jugement principal	Survie globale
Critères de jugement secondaire	–
Essais inclus	3 essais randomisés Cascinelli <i>et al.</i> (1998) [85] Balch <i>et al.</i> (2000) [86] Veronesi <i>et al.</i> (1982) [88, 89]
Effectifs inclus	1 533 patients (768 <i>versus</i> 765)
Essais exclus	Sim <i>et al.</i> [87] : données insuffisantes disponibles dans la publication
Survie globale	OR = 0,85 [IC95 : 0,68-1,09] (ns)
Conclusions des auteurs	Cette méta-analyse [...] ne montre aucun bénéfice statistiquement significatif pour les patients ayant eu un curage ganglionnaire systématique. Les essais inclus dans cette méta-analyse contiennent des biais importants. La réponse à la question posée n'est pas disponible pour tous les types de patients et les résultats ne permettent pas d'exclure un possible bénéfice pour certains sous-groupes de patients.

CGS : curage ganglionnaire systématique ; OR : odd ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

CONCLUSION DE LA LITTÉRATURE

Aucun bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique après exérèse de mélanome n'a été démontré. Le curage ganglionnaire prophylactique systématique n'améliore pas la survie globale par rapport au curage ganglionnaire retardé ou à l'absence de curage ganglionnaire chez les patients atteints d'un mélanome cutané cliniquement NO (niveau de preuve A).

Immunothérapie

INTERFÉRON

IFN γ versus *observation*

• Description des études

Deux essais randomisés sont disponibles [94, 95] (Tableau XI). L'étude SWOG 8642 a inclus 202 patients qui présentaient un mélanome de stade II ou III [94]. L'étude EORTC-MG (EORTC 18871 + DKG 80-1) a inclus 830 patients qui présentaient un mélanome d'épaisseur supérieure à 3 mm et/ou un envahissement ganglionnaire. Les patients ont été randomisés selon 4 bras : 240 patients dans le bras IFN α , 244 patients dans le bras IFN γ , 244 patients dans le bras contrôle (observation) et 102 patients dans le bras Iscador® [95]. Les résultats concernant l'évaluation de l'Iscador® n'ont pas été analysés dans ce document.

• Survie globale

L'étude SWOG 8642 a été interrompue précocement, les résultats d'une analyse intermédiaire ayant retrouvé une meilleure survie dans le groupe contrôle [94]. Aucune différence significative en termes de survie globale n'a été observée dans l'étude EORTC-MG entre les patients qui ont reçu l'IFN γ et le groupe contrôle (HR = 0,87 [IC95 : 0,69-1,10]) [95].

• Toxicité

Globalement, l'interféron- γ a été bien toléré par les patients. Des toxicités de grade 3-4 ont cependant été relevées (respectivement 18 % et 7,8 % des patients traités par l'IFN γ dans les études SWOG et EORTC [94, 95].

• Commentaires méthodologiques et cliniques

Dans l'essai SWOG 8642, le taux élevé de patients non éligibles (29 %) rend les résultats de cette étude peu exploitables. L'étude, construite à l'origine pour 230 patients, n'a finalement pu éva-

luer que 202 patients. Au vu des premiers résultats collectés et malgré cette faiblesse méthodologique, l'hypothèse alternative qui considérait que l'interféron- γ réduisait de 25 % le risque de récurrence ou de décès a été définitivement rejetée [94]. L'étude de Kleeberg *et al.* a confirmé ces résultats [95].

• Conclusions de la littérature

L'IFN γ n'améliore pas la survie des patients atteints d'un mélanome cutané (niveau de preuve B1).

IFN α versus *observation*

• Description des études

Au total, 8 essais randomisés et 3 synthèses méthodiques ont été sélectionnés (Tableau XII et Tableau XIII).

Parmi les 3 synthèses publiées [96-98], respectivement sur 8, 11 et 9 essais randomisés, 2 ont réalisé une synthèse quantitative (3 178 patients dans l'analyse de Lens *et al.* [96] et 2 880 patients dans l'analyse de Pirard *et al.* [98]).

Les essais randomisés ont évalué l'interféron-alpha2a :

- à très faible dose (1 MUI) : 1 étude [95],
- à faibles doses (3 MUI) : 4 études [99-102],
- à fortes doses (20 MUI) : 1 étude [103].

Deux essais ont évalué l'interféron-alpha2b à fortes doses (20 MUI) [104, 105].

Ces études peuvent être classées en fonction des caractéristiques des patients inclus :

- patients sans envahissement ganglionnaire clinique, Breslow > 1,5 mm [99, 101],
- patients avec ou sans envahissement ganglionnaire clinique, Breslow > 1,5 mm [95, 103],
- patients avec ou sans envahissement ganglionnaire clinique, Breslow > 4 mm [102, 104, 105],
- patients avec envahissement ganglionnaire clinique [100].

À noter que la description des patients présentée dans le Tableau XII fait référence à la classification AJCC utilisée dans les articles et non pas à la classification AJCC la plus récente (6^e édition).

• Survie globale

Sept des 8 essais ont étudié l'impact de l'interféron-alpha sur la survie globale [95, 99, 100, 102-105]. Une seule étude, publiée en 1996, a mis en évidence une différence de survie entre les patients ayant reçu de l'interféron et ceux n'en n'ayant pas reçu (interféron haute dose) [104].

Tableau XI. – Interféron-gamma versus observation : essais randomisés de phase III.

Références Période d'inclusion	Effectifs évalués/ inclus	Caractéristiques des patients	Traitements	Survie sans récurrence	Survie globale
Meyskens <i>et al.</i> (1995) [94] 10/1987-11/1989 SWOG-8642	97 vs 105 (202/284)	Breslow > 1,5 mm et/ou envahissement ganglionnaire régional PS : 0 ou 1	IFN γ 20 MUI im x 3/sem pdt 12 sem	RR = 1,18 [IC95 : 0,88-1,68] (ns)	RR = 1,31 [IC95 : 0,88-1,95] (ns)
Kleeberg <i>et al.</i> (2004) [95] 01/1988-03/1996 EORTC-MG multicentrique	244 vs 244	Breslow > 3 mm ou envahissement ganglionnaire régional	IFN γ 0,2 mg sc tous les jours pdt 1 an	HR = 0,96 [IC95 : 0,77-1,20] (ns)	HR = 0,87 [IC95 : 0,69-1,10] (ns)

PS : *performance status* ; RR : risque relatif ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %, ns : non significatif ; sc : sous-cutané.

Tableau XIII. – Interféron-alpha versus observation : méta-analyses.

Références	Lens <i>et al.</i> (2002) [96]	Wheatley <i>et al.</i> (2003) [97]	Pirard <i>et al.</i> (2004) [98]
Types de méta-analyse	Données publiées	Données publiées	Données publiées
Recherches bibliographiques (périodes)	Multibase (Jusqu'en 03/2001)	Multibase (Période non précisée)	Medline® (Jusqu'en 11/2002)
Critères de jugement principal	Survie globale Survie sans récurrence	Survie globale Survie sans récurrence	Survie globale Taux de récurrence
Critères de jugement secondaire	Toxicité, taux de récurrence	–	Impact de la dose Impact du stade de la maladie
Essais inclus	8 essais randomisés Cascinelli <i>et al.</i> (1994) [106] Creagan <i>et al.</i> (1995) [103] Kirkwood <i>et al.</i> (1996) [104] Grob <i>et al.</i> (1998) [99] Perhambberger <i>et al.</i> (1998) [101] Kirkwood <i>et al.</i> (2000) [105] Cameron <i>et al.</i> (2001) [107] Hancock <i>et al.</i> (2001) [108]	11 essais randomisés (13 comparaisons) Creagan <i>et al.</i> (1995) [103] Kirkwood <i>et al.</i> (1996) [104] Grob <i>et al.</i> (1998) [99] Perhambberger <i>et al.</i> (1998) [101] Kleeberg <i>et al.</i> (1999) [109] Kirkwood <i>et al.</i> (2000) [105] Cameron <i>et al.</i> (2001) [107] Cascinelli <i>et al.</i> (2001) [100] Eggermont <i>et al.</i> (2001) [110] Hancock <i>et al.</i> (2001) [108] Kirkwood <i>et al.</i> (2001) [111]	9 essais randomisés (10 comparaisons) Kokoschka <i>et al.</i> (1990) [112] Creagan <i>et al.</i> (1995) [103] Kirkwood <i>et al.</i> (1996) [104] Grob <i>et al.</i> (1998) [99] Perhambberger <i>et al.</i> (1998) [101] Kirkwood <i>et al.</i> (2000) [105] Cameron <i>et al.</i> (2001) [107] Cascinelli <i>et al.</i> (2001) [100]
Effectifs inclus	3 178 patients au total, dont 1 701 qui ont reçu de l'IFN α et 1 477 dans le bras observation	8 082 patients au total	2 880 patients au total
Essais exclus	Rusciani <i>et al.</i> (1997) [83]	Rusciani <i>et al.</i> (1997) [83]	Rusciani <i>et al.</i> (1997) [83]
Suivi médian	489 jours-6,9 ans	np	np
Survie globale	–	HR = 0,93 [IC95 : 0,85-1,02] (ns)	OR = 0,86 [IC95 : 0,73-1,01] (ns)
Survie sans récurrence ou taux de récurrence	–	Survie sans récurrence : HR = 0,83 [IC95 : 0,77-0,90] en faveur de l'IFN-alpha (p = 0,000003)	Taux de récurrence : OR = 0,74 [IC95 : 0,63-0,85] en faveur de l'IFN-alpha (p = 0,0001)
Conclusions des auteurs	Les résultats des essais randomisés inclus ne montrent pas de bénéfice évident de l'interféron-alpha sur la survie des patients. Un large essai randomisé est nécessaire pour déterminer d'une part, si l'IFN adjuvant est efficace, d'autre part, pour définir les sous-groupes de patients pour lesquels ce traitement serait efficace.	L'interféron-alpha réduit le risque de récurrence chez les patients à haut risque mais les données concernant le bénéfice éventuel en termes de survie et le dosage ne permettent pas de formuler des conclusions claires sur le rôle de l'interféron-alpha.	L'interféron-alpha à haute dose et à faible dose réduit significativement le taux de récurrence sans effet sur la survie globale et au prix d'un coût et d'une toxicité plus élevée. La place de l'interféron-alpha en traitement adjuvant postchirurgical ne semble pas encore bien définie.

cet essai a fait l'objet de deux comparaisons ; ns : non significatif ; np : non précisé ; OR : odd ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

Aucune des 2 méta-analyses n'a retrouvé de différence significative en termes de survie globale (hazard ratio = 0,93 [IC95 : 0,85-1,02] dans la méta-analyse de Wheathley *et al.* [97] et odd ratio = 0,87 [IC95 : 0,74-1,02] dans la méta-analyse de Pirard *et al.* [98]).

Dans son analyse en sous-groupes, la méta-analyse de Pirard *et al.* a rapporté des résultats non significatifs sur la survie globale pour les patients qui ont reçu de l'interféron à haute dose (odd ratio = 0,89 [IC95 : 0,69-1,15]) ainsi que pour ceux qui ont reçu de l'interféron à faible dose (odd ratio = 0,84 [IC95 : 0,69-1,03]) quel que soit le stade [98].

- Survie sans récurrence, temps jusqu'à progression, taux de récurrence

Les 8 essais ont évalué le nombre de patients qui ont récidivé. Les critères utilisés ont été soit la survie sans récurrence [100-105], soit l'intervalle de temps sans récurrence [95, 99]. La survie sans récurrence était le critère de jugement principal dans 7 des 8 études. Trois études ont observé une différence significative en faveur des patients traités par l'interféron-alpha [99, 101, 104]. Les 5 autres essais n'ont pas montré de différence significative entre les 2 bras [95, 100, 102, 103, 105].

Les 2 méta-analyses ont observé un bénéfice en faveur de l'interféron-alpha. La méta-analyse de Wheatley *et al.* a rapporté une survie sans récurrence plus longue dans le groupe de patients traités par l'IFN-alpha (HR = 0,83 [IC95 : 0,77-0,90] ; p = 0,00003) [97]. La méta-analyse de Pirard *et al.* a rapporté un taux de récurrence plus faible dans le groupe traité par l'IFN-alpha (OR = 0,71 [IC95 : 0,64-0,86] [98]).

Dans son analyse en sous-groupes, la méta-analyse de Pirard *et al.* a rapporté des résultats significatifs sur le taux de récurrence pour les patients qui ont reçu de l'interféron à haute dose (odd ratio = 0,70 [IC95 : 0,54-0,89] ; p = 0,008) ainsi que pour ceux qui ont reçu de l'interféron à faible dose (odd ratio = 0,75 [IC95 : 0,63-0,91] ; p = 0,003) quel que soit le stade [98].

- Toxicité

Aucune des 2 méta-analyses n'a quantifié les effets toxiques liés à la prise de l'interféron alpha. Les données de toxicité ont été rapportées dans les 8 essais randomisés. Globalement, les toxicités sévères (grades 3-4 OMS) ont été plus élevées lorsque l'interféron était administré à forte dose (20 MUI) [103-105]. La fatigue et les toxicités hépatiques ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés. Dans l'essai ECOG1684 (IFN à haute dose), 2 décès toxiques ont été observés (1,4 %) [104]. Aucun décès toxique n'a été constaté dans les autres études.

- Commentaires méthodologiques et cliniques

Aucune des méta-analyses n'intègre l'ensemble des données publiées disponibles. Les auteurs de la synthèse méthodique n'ont pas réalisé d'analyse quantitative, en raison de l'hétérogénéité des situations cliniques [96]. Les caractéristiques des patients ne sont pas disponibles dans l'étude de Hancock *et al.* [102].

Il existe une hétérogénéité clinique des patients inclus dans les études, avec notamment l'inclusion de patients présentant un envahissement ganglionnaire. Les classifications utilisées sont hétérogènes. À noter qu'aucun essai n'a étudié l'interféron-alpha en utilisant la dernière classification AJCC disponible [26] qui inclut le statut du ganglion sentinelle et la présence ou non d'une ulcération. De ce fait, la transposition des conclusions établies à travers l'analyse de ces études devra être nuancée et pondérée en regard de la nouvelle classification disponible.

Il existe également une hétérogénéité des traitements utilisés, en particulier concernant les doses et les durées. Concernant l'interféron à haute dose (HDI), seule l'étude ECOG1984 a montré un bénéfice de l'interféron [104] et ses résultats n'ont pas été confirmés par la suite (ECOG1690) [105].

- Conclusions de la littérature

L'interféron-alpha à très faibles doses (1 MUI) ou de très courte durée (< 3 mois) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané, quel que soit le stade (niveau de preuve B1).

Deux essais randomisés sur 5 ont rapporté des résultats en faveur de l'interféron-alpha à faible dose en termes de survie sans récurrence et aucun de ces essais n'a mis en évidence de résultat significatif sur la survie globale. L'interféron-alpha à faible dose (3 MUI) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané présentant un envahissement ganglionnaire clinique (niveau de preuve B1). En revanche, l'interféron-alpha à faible dose (3 MUI) semble améliorer la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable, sans effet sur la survie globale (niveau de preuve B1).

Un seul des 3 essais randomisés a rapporté des résultats en faveur de l'interféron-alpha à haute dose en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Une seule des deux méta-analyses a évalué l'efficacité de l'interféron à haute dose sur le taux de récurrence et sur la survie globale. L'interféron-alpha à haute dose (20 MUI/m²/jour en intraveineuse pendant 1 mois, puis 10 MUI/m² en sous-cutané 3 fois par semaine pendant 48 semaines) semble améliorer la survie sans récurrence (niveau de preuve C), mais ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané (niveau de preuve C).

IFN α + IL-2 versus observation

- Description des études

Une seule étude est disponible [113] (Tableau XIV). Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique comparant un traitement par interféron-alpha2b et interleukine-2 en sous-cutané à l'abstention thérapeutique chez des malades atteints de mélanomes au stade IIB (pT3NOMO ou pT4NOMO). L'IFN α 2b a été administré à la dose de 3 MIU/m²/jour (jour 1 à 7), puis 3 fois par semaine (semaine 3 à 6), chaque cycle a été répété toutes les 6 semaines pendant 48 semaines et l'IL-2 a été administrée à la dose de 9 MIU/m²/jour (jour 1 à 4) chaque semaine 2 de chaque cycle.

Tableau XIV. – Interféron-alpha + IL-2 *versus* observation : essai randomisé de phase III.

Références Période d'inclusion	Effectifs	Caractéristiques des patients	Traitements	Survie sans récidive	Survie globale	Suivi médian
Hauschild <i>et al.</i> (2003) [113] 10/1990-04/1995 multicentrique	223/225 (113 <i>vs</i> 110)	Breslow > 1,5 mm pT3-4	IFNα2b 3 MUI sc J1-7 pdt 1 sem, puis 3 x/sem sem 3-6 + IL-2 9 MUI J 1-4 sem 2, le tout pendant 6 cycles	70,1 % <i>vs</i> 69,9 % ² (ns) ¹	(ns)	79 mois

¹ analyse en intention de traiter ; ² à 5 ans ; IL-2 : interleukine-2, ns : non significatif.

- Survie globale

Aucune différence de survie globale n'a été observée.

- Survie sans récidive

Aucune différence de survie sans récidive n'a été observée.

- Toxicité

La tolérance a été jugée satisfaisante par les auteurs. Seuls deux cas de toxicité de grade 3 ont été rapportés et aucun décès dû au traitement n'a été observé (223 patients évaluable sur 225). Ces résultats ne sont pas modifiés si l'on exclut de l'analyse les patients qui ont dû arrêter le traitement prématurément.

- Commentaires méthodologiques et cliniques

Les principales analyses ont été réalisées en intention de traiter (survie globale et survie sans récidive). Le taux de récidive observé ayant été inférieur à celui attendu, il est probable que la puissance de l'essai ait été trop faible et donc le nombre de patients dans chaque bras insuffisant. Au vu des résultats obtenus sur cet échantillon, il est cependant peu probable qu'un résultat significatif ait pu être observé avec un plus grand nombre de patients.

- Conclusions de la littérature

L'association IL-2 et IFN-alpha ne semble pas améliorer ni la survie globale, ni la survie sans récidive des patients atteints de mélanomes cutanés opérés.

VACCINATION

BCG thérapie

- Description des études

Deux essais randomisés ont été retenus et ont comparé l'administration de BCG *versus* observation d'une part, et BCG *versus* l'association BCG et dacarbazine (Tableau XV) [114, 115].

L'étude de L'OMS a concerné 761 patients randomisés en 4 bras (observation *versus* BCG seul *versus* dacarbazine seule *versus* association BCG et dacarbazine) [114] L'étude de Agarwala *et al.* présente les résultats à long terme d'un essai sur 734 patients mené entre 1974 et 1978 [115]. Les patients ont été randomisés selon 4 bras constituant 2 cohortes. La première cohorte a comparé BCG *versus* observation et la seconde BCG et dacarbazine *versus* BCG seul.

Tableau XV. – BCG thérapie : essais randomisés de phase III.

Références Période d'inclusion	Effectifs évalués/inclus	Caractéristiques des patients	Traitements	Survie sans récidive	Survie globale	Suivi médian
Veronesi <i>et al.</i> (1982) [114] ¹ 06/1974-10/1980 multicentrique	213	N+ histologique ou N- avec clark > 3	Observation	30,4 % ²	41,6 % ²	41 mois
	<i>vs</i>		<i>vs</i>	<i>vs</i>	<i>vs</i>	
	242		DTIC	37,2 % (ns) ²	46,5 % (ns) ²	
	<i>vs</i>		<i>vs</i>	<i>vs</i>	<i>vs</i>	
	231		BCG	34,8 % (ns) ²	48,7 % (ns) ²	
<i>vs</i>	<i>vs</i>	<i>vs</i>	<i>vs</i>	<i>vs</i>		
245	BCG + DTIC	33,6 % (ns) ²	50 % (ns) ²			
	(761/931)					
Agarwala <i>et al.</i> (2004) [115] ¹ 1974-1978	Cohort I	Stades I à III AJCC	Cohort I	Cohort I	Cohort I	np
	264		Observation	62 % ³	(ns)	
	<i>vs</i>		<i>vs</i>	<i>vs</i>	<i>vs</i>	
	267		BCG	67 % (ns) ³		
	Cohort II		Cohort II	Cohort II	Cohort II	
	98		BCG	(ns)	(ns)	
<i>vs</i>	<i>vs</i>	<i>vs</i>	<i>vs</i>			
104	BCG + DTIC					

¹ analyse en intention de traiter ; ² résultats à 3 ans ; ³ résultats à 5 ans ; np : non précisé ; ns : non significatif ; BCG : bacille de Calmette-Guérin ; DTIC : dacarbazine ; *vs* : *versus*.

- Survie globale

Aucun des 2 essais n'a mis en évidence une différence significative en termes de survie globale dans les différents bras comparés [114, 115].

Dans une analyse en sous-groupe, l'étude de l'OMS a observé une différence significative sur la survie globale en faveur du traitement par BCG pour les patients présentant 2 à 3 ganglions envahis (45 % *versus* 31,7 % à 3 ans ; $p = 0,01$).

- Survie sans récurrence

Aucun des 3 essais n'a mis en évidence une différence significative en termes de survie globale dans les différents bras comparés [114-116].

- Toxicité

Les résultats de toxicité ont été rapportés dans les 2 études [114, 115], mais seule l'étude de Agarwala *et al.* a présenté des résultats détaillés. Aucune toxicité létale n'a été rapportée. Des adénopathies régionales et des réactions systémiques corrélées au traitement par le BCG ont été observées dans 10 à 13 % des cas [115].

- Commentaires cliniques et méthodologiques

Les résultats de l'analyse en sous-groupes réalisée dans l'étude de l'OMS sont méthodologiquement très critiquables [114]. D'une part, l'analyse en sous-groupe n'était pas prévue initialement dans le protocole et, d'autre part, l'existence de ce résultat isolé n'a pas de cohérence clinique, puisque la différence de survie n'est significative que pour le sous-groupe de patients avec 2 ou 3 ganglions envahis, ce qui rend ces résultats difficilement interprétables.

Vaccins mélaniques

- Description des études

Quatre essais randomisés sont disponibles :

- 2 essais ont comparé un vaccin mélanique *versus* observation [117-119] (*Tableau XVI*),

- 2 essais ont comparé l'administration d'un vaccin mélanique *versus* placebo [120-122] (*Tableau XVII*).

Au total, 1 677 patients ont été randomisés dont 1 230 évaluable. Aucune des 4 études n'a inclus de patients porteurs d'un mélanome dont l'épaisseur était inférieure à 1,5 mm.

Tableau XVI. – Vaccin mélanique *versus* observation : essais randomisés de phase III.

Références Période d'inclusion	Effectifs évalués/inclus	Caractéristiques des patients	Traitements	Survie sans récurrence (à 5 ans)	Survie globale	Suivi médian
Hersey <i>et al.</i> (2002) [117] np/1988-19/1998 multicentrique	375/700 (353 <i>vs</i> 347)	Stades IIB ou III AJCC	VMCL	50,9 % <i>vs</i> 46,8 % (ns)	60,6 % <i>vs</i> 54,8 % (ns)	8 ans
Sondak <i>et al.</i> (2002) [118, 119] 04/1992-11/1996 SOGT-9035	600/689 (300 <i>vs</i> 300) 553/689 ² (294 <i>vs</i> 259)	T3NOMO (tumeur primaire comprise entre 1,5 et 4,0 mm) Stade IIA	Immunisation en im 1 x/sem pdt 4 sem, puis 1 x/ 2 sem pdt 4 sem, puis 1 x/4 sem pdt 16 sem, puis 3 sem d'arrêt, pdt 2 ans	66 % <i>vs</i> 62 % HR = 0,84 [0,66-1,08] (ns) 77 % <i>vs</i> 64 % ² ($p = 0,004$) 83 % <i>vs</i> 59 % ³ ($p = 0,002$)	np	5,6 ans

¹ analyse en intention de traiter ; ² sous-groupe de patients présentant des récepteurs HLA-A2 et/ou HLA-C3 ; ³ sous-groupe de patients présentant plus de 2 récepteurs du M5 (HLA-2A, HLA-A28, HLA-B44, HLA-B45 et HLA-C3) ; im : intramusculaire ; HR : hazard ratio ; np : non précisé ; ns : non significatif ; VMCL : lysat cellulaire de vaccin mélanique ; *vs* : *versus*.

Tableau XVII. – Vaccin mélanique *versus* placebo : essais randomisés de phase III.

Références Période d'inclusion	Effectifs évalués/inclus	Caractéristiques des patients	Traitements	Temps jusqu'à progression	Survie globale	Suivi médian
Wallack <i>et al.</i> (1996) [121] 06/1988-01/1991 multicentrique	217/250 (104 <i>vs</i> 113)	Stades III AJCC	VMO 1 x/sem pdt 13 sem, puis 1 x/ 2 sem pdt 12 mois	np (ns)	48,6 % <i>vs</i> 48,2 % ² (ns)	3,9 ans
Bystryn <i>et al.</i> (2001) [122] np	38 (24 <i>vs</i> 14)	Stades III AJCC réséqués	Immunisation en id toutes les 3 sem x 4, puis tous les mois x 3, puis tous les 3 mois x 2, puis tous les 6 mois	1,6 ans <i>vs</i> 0,6 ans [IC95 : 1,0-1,3] ($p = 0,03$)	3,8 ans <i>vs</i> 2,7 ans (ns)	2,5 ans

¹ analyse en intention de traiter ; ² à 5 ans ; id : intradermique ; VMO : vaccin mélanique oncosylé ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; *vs* : *versus* ; ns : non significatif.

Les interventions évaluées dans les 4 essais randomisés ont été :

- lysat cellulaire de vaccin mélanique (VMCL) [117],
- lysat de cellules tumorales irradiées (Melacine®) provenant de deux lignées allogéniques + un adjuvant [118, 119],
- vaccin issu de quatre lignées allogéniques + virus de la variole atténué [120, 121],
- vaccin issu de trois lignées allogéniques et une lignée xénogénique + un adjuvant (aluminium) [122],

• Survie globale

Trois des 4 essais randomisés disponibles ont évalué l'impact sur la survie d'un vaccin mélanique *versus* placebo ou observation [117, 120-122]. La survie globale était le critère de jugement secondaire pour ces études. Aucune différence de survie globale n'a été mise en évidence après un suivi médian variable selon les études compris entre 2,5 ans et 8 ans. Dans le quatrième essai, le suivi n'a pas été suffisant pour permettre l'analyse de la survie globale [118, 119].

• Survie sans récurrence

Les 4 essais randomisés disponibles ont évalué l'impact sur la survie sans rechute d'un vaccin mélanique *versus* placebo ou observation. La survie sans rechute était le critère de jugement principal pour 3 études ; le critère de jugement principal n'était pas précisé pour la quatrième étude. Aucune différence significative de survie sans rechute n'a été retrouvée.

Des analyses en sous-groupes ont été proposées dans certaines études. L'étude SOGT-9035 a notamment évalué l'interaction entre antigènes HLA et la survie sans récurrence [119]. La survie sans récurrence a été augmentée dans le groupe vaccin chez les patients qui exprimaient 2 ou plus de 5 antigènes de classe I (97 patients traités par vaccin *versus* 78 patients dans le groupe observation ; $p = 0,0002$). Avec les antigènes HLA A2 et C3, la survie sans rechute a été de 77 % dans le groupe vaccin *versus* 64 % dans le groupe observation ($p = 0,004$).

• Toxicité

La toxicité a été évaluée dans les 4 études [117, 118, 121, 122]. Les données de toxicité sont clairement présentées dans 2 des 4 études. Globalement, peu d'effets indésirables ont été observés. Dans l'étude de Sondak *et al.*, 9 % des patients ont

présenté une toxicité de grade 3 (réactions locales sévères, maux et fatigue, troubles visuels, fièvre, diarrhées, thrombopénies et éruptions cutanées), 64 % ont présenté des toxicités de grade 2 et 23 % ont présenté des toxicités de grade 1 [118]. L'équipe de Hersey *et al.* a essentiellement observé des toxicités de grade 2 (érythèmes et ulcération au site d'injection chez 47 % des patients ; lymphopénie pour 33 % d'entre eux) et de grade 1 (maux et fièvre respectivement chez 35 % et 20 % des patients).

• Commentaires méthodologiques et cliniques

Toutes les études ont réalisé les analyses en intention de traiter. Trois des 4 études présentent clairement le calcul du nombre de patients *a priori* (sur la survie sans rechute) [117-119, 122]. L'étude de Bystryn *et al.* a été arrêtée prématurément et n'a porté que sur 38 patients au lieu des 210 patients initialement prévus. De ce fait, le suivi n'a pas été suffisant (inférieur à 2 ans pour la majorité des patients) et n'a pas permis l'analyse de la survie globale [122]. Pour 3 des 4 études, les populations étudiées peuvent être appliquées à la pratique courante [117-119, 122]. En revanche, dans l'étude de Wallack *et al.* la population traitée est un peu complexe et hétérogène par rapport à la pratique courante bien que correspondant à des types cliniques définis et reconnus par la classification AJCC. Toutes les variables pertinentes n'ont pas été prises en compte lors de la randomisation, puisque seul le nombre de ganglions envahis a été considéré [120-121].

IFN α versus GMK

• Description des études

Une seule étude randomisée est disponible [123] (Tableau XVIII). Cette étude a comparé l'IFN α 2b hautes doses *versus* vaccin GMK (ganglioside GM2 conjugué avec de l'hémocyanine (KLH) combinée à une molécule adjuvante QS-21). Cette étude a porté sur des patients atteints d'un mélanome de stades IIB ou III réséqués.

• Survie globale

La survie globale a été évaluée après un suivi médian de 16 mois. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur des patients traités par l'IFN α 2b. La survie globale à 2 ans a été de 78 % dans le bras IFN α 2b *versus* 73 % dans le bras GMK ($p = 0,035$) [123].

Tableau XVIII. – Interféron-alpha *versus* vaccin GM2-KLH/QS-21 : essai randomisé de phase III.

Références Période d'inclusion	Effectifs	Caractéristiques des patients	Traitements	Survie sans progression	Survie globale	Suivi médian
Kirkwood <i>et al.</i> (2001) [123] 06/1996-10/1999 E1694/S9512/ C509801	774/880 (385 <i>vs</i> 389)	Stades IIB et III réséqués	IFN α 2b 20 MUI iv x 5/sem pdt 4 sem, puis 10 MUI sc x 2/sem pdt 48 sem <i>vs</i> vaccin GMK, 1 mL sc, J1, J8, J5 et J22, puis toutes les 12 sem (12-96)	62 % ² <i>vs</i> 49 % ² HR = 1,47 ($p = 0,027$) ¹	78 % ² <i>vs</i> 73 % ² HR = 1,38 ($p = 0,035$) ¹	16 mois

¹ analyse en intention de traiter ; ² à 2 ans ; *vs* : *versus*.

- Survie sans récurrence

La survie sans récurrence a été évaluée après un suivi médian de 16 mois. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur des patients traités par l'IFN α 2b. La survie sans récurrence à 2 ans a été de 62 % dans le bras IFN α 2b *versus* 49 % dans le bras GMK ($p = 0,027$) [123].

- Toxicité

Les toxicités les plus fréquemment observées dans le bras IFN α 2b ont été des toxicités de grade 3 de type fatigue, cytopénies, élévation du taux des enzymes du foie et symptômes neurologiques. Quarante-cinq pour cent des patients traités par l'IFN α 2b ont arrêté le traitement en raison des effets indésirables. Les toxicités ont été globalement moins fréquentes dans le bras GMK. La toxicité la plus rapportée chez les patients traités par GMK a été une réaction locale au niveau du site d'injection. Aucun décès toxique n'a été rapporté.

- Commentaires méthodologiques et cliniques

Les analyses ont toutes été réalisées en intention de traiter. Les auteurs se sont basés sur les résultats positifs de l'étude ECOG1684 pour définir le protocole de leur essai définissant ainsi l'interféron-alpha à haute dose comme contrôle [104], bien que ces résultats n'aient pas été confirmés par la suite. De ce fait, l'absence de vrai bras contrôle invalide considérablement les conclusions. La population étudiée est mixte (77 % de patients présentaient un envahissement ganglionnaire) et la stadification NO (23 %) est hétérogène (45 % des patients ont été évalués cliniquement et 46 % ont eu une évaluation histologique). L'interprétation des résultats est donc rendue plus complexe, puisque dans les autres études, la proportion de patients sans envahissement est généralement majoritaire. Par ailleurs, le suivi médian n'étant que de 16 mois, l'évaluation de la survie doit être interprétée avec précaution.

Tumor infiltrating lymphocytes (TIL)

- Description des études

Une étude est disponible [124, 125] (Tableau XIX). Il s'agit d'une étude prospective randomisée comparant un traitement par TIL+ IL-2 *versus* IL-2 seule chez 88 patients porteurs d'un mélanome de stade III (AJCC) après curage ganglionnaire. Le suivi médian a été de 46,9 mois.

- Survie globale, survie sans récurrence

Aucune différence significative en termes de survie globale et de survie sans récurrence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes. Néanmoins, une différence significative a été observée entre les deux bras de traitement dans un sous-

groupe de patients (avec un seul ganglion envahi, mais pas de précision sur la rupture capsulaire), notamment sur la survie globale et le taux de rechute.

- Toxicité

Globalement, le traitement par TIL a été très bien toléré. Aucune toxicité de grades 3 ou 4 n'a été observée. Les principaux effets indésirables ont été une inflammation au site de l'injection et une asthénie.

- Commentaires méthodologiques et cliniques

La méthode de randomisation n'est pas décrite dans les articles et l'absence de réel bras contrôle limite considérablement la portée des conclusions qui pourront être établies. Les analyses en sous-groupes conduites *a posteriori* (non prévues initialement lors de la randomisation) ne permettent pas d'extrapoler des conclusions sur les critères de jugement.

Il est également important de relever les contraintes techniques liées à ce procédé dont le succès est conditionné, dans un premier temps, par la production de TIL chez les patients concernés.

Conclusions de la littérature

Aucun des procédés de vaccination utilisés jusqu'à ce jour n'a mis en évidence une différence significative sur la survie sans récurrence ou sur la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané réséqué avec ou sans envahissement ganglionnaire et dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm (niveau de preuve B1).

LEVAMISOLE

Description des études

Quatre essais randomisés ont évalué l'efficacité du levamisole (immunomodulateur) en situation adjuvante chez les patients porteurs d'un mélanome cutané opéré [126-129]. Aucun nouvel essai randomisé n'a été retrouvé dans le cadre de la mise à jour 2005. Trois essais ont comparé levamisole *versus* placebo [126, 127, 129] et 1 essai a évalué levamisole *versus* observation [128].

Survie globale

Aucun des 3 essais contre placebo n'a rapporté de différence significative en termes de survie globale [126, 127, 129]. L'étude du NCIC a observé une différence significative de la survie à 5 ans en faveur des patients traités par levamisole par rapport à l'absence de traitement (78 % *versus* 62 % ; $p = 0,027$) [128]. L'analyse poolée des données réalisée par le CCOPGI n'a pas retrouvé de différence significative (odds ratio = 0,90 [IC95 : 0,63-1,30]) [12].

Tableau XIX. – TIL + IL-2 *versus* IL-2.

Références Période d'inclusion	Effectifs	Caractéristiques des patients	Traitements	Temps jusqu'à progression	Survie globale	Suivi médian
Dreno <i>et al.</i> (2002) [124, 125] 1997-1999	88 (44 <i>vs</i> 44)	Stades III AJCC (N+ clinique)	TIL + IL-2 <i>vs</i> IL-2	9,9 mois <i>vs</i> 9,21 mois (ns)	29,5 mois <i>vs</i> 19,9 mois (ns)	46,9 mois

TIL : *tumor-infiltrating lymphocytes* ; IL-2 : interleukine-2, ; *vs* : *versus* ; ns : non significatif.

Commentaires méthodologiques et cliniques

Les doses de levamisole administrées dans les 4 études sont très hétérogènes, ce qui ne permet pas d'établir de conclusions concernant la relation effet-dose. La population incluse dans l'étude du NCIC est hétérogène (seuls 50 % des patients sont des patients à haut risque de récurrence).

Conclusions de la littérature

Le levamisole en situation adjuvante n'améliore pas la survie des patients porteurs d'un mélanome cutané opéré (niveau de preuve A).

Chimiothérapie

DESCRIPTION DES ÉTUDES

Au total, 5 essais randomisés ont été retenus pour l'analyse critique. Aucun nouvel essai randomisé n'a été retrouvé dans le cadre de la mise à jour 2005. Deux essais ont comparé l'administration de dacarbazine *versus* observation [114, 130], un essai a comparé la dacarbazine *versus* placebo [127] et 1 essai a évalué l'association de dacarbazine à d'autres substances *versus* observation [131]. Un seul essai a étudié le méthyl-CCNU [116]. Le CCOPGI a révisé en 2002 la synthèse méthodique avec analyse quantitative initialement publiée en 1997 [12].

SURVIE GLOBALE

Aucune des 4 études qui ont évalué la dacarbazine (DITC) n'a rapporté de différence significative en termes de survie globale [114, 117, 127, 130, 131]. L'analyse poolée des données réalisée par le CCOPGI sur 7 essais randomisés n'a pas retrouvé de différence significative sur la survie globale à 3 ans (odds ratio = 1,03 [IC95 : 0,74-1,43] [12].

L'étude de Fisher *et al.* qui a comparé méthyl-CCNU *versus* observation n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux bras comparés [116].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES ET CLINIQUES

La dacarbazine est la molécule qui a été la plus étudiée, seule ou association avec le BCG. Un seul essai randomisé a étudié

l'efficacité du méthyl-CCNU sur une population de 136 patients, ce qui limite la portée des conclusions qui pourront être établies concernant cette molécule.

CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La dacarbazine en situation adjuvante n'améliore pas la survie des patients porteurs d'un mélanome cutané opéré (niveau de preuve A). Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure sur le bénéfice/risque du méthyl-CCNU en situation adjuvante chez les patients porteurs d'un mélanome cutané.

Hormonothérapie

DESCRIPTION DES ÉTUDES

L'acétate de mégestrol est un analogue synthétique de la progestérone naturelle qui a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement palliatif du cancer du sein. Deux études randomisées ont évalué l'efficacité de l'acétate de mégestrol (*versus* observation ou placebo) en situation adjuvante chez des patients porteurs d'un mélanome cutané [132, 133] (Tableau XX). L'étude de Creagan *et al.* a porté sur 67 patients porteurs d'un mélanome NO cliniques et > 1,5 mm d'épaisseur ou présentant un envahissement ganglionnaire [132]. L'étude de Markovic *et al.* a porté sur 262 patients porteurs d'un mélanome NO cliniques et supérieur à 1,7 mm d'épaisseur ou présentant un envahissement ganglionnaire [133]. Dans les 2 études, le schéma d'administration a été de 320 mg/jour *per os* pendant un maximum de 2 ans.

SURVIE GLOBALE

Aucune des 2 études n'a mis en évidence de différence significative en termes de survie globale [132, 133].

SURVIE SANS RÉCIDIVE

Aucune des 2 études n'a montré de différence significative en termes de survie sans récurrence entre les 2 groupes de patients [132, 133].

Tableau XX. – Acétate de mégestrol *versus* observation ou placebo.

Références Période d'inclusion	Effectifs	Caractéristiques des patients	Traitements	Survie sans récurrence	Survie globale	Suivi médian
Creagan <i>et al.</i> (1989) [132] 07/1978-06/1984	33	Stades I et II	80 mg <i>per os</i> 4 x par jour pendant 2 ans		7,6 ans	3 ans
	<i>vs</i> 34 (67/68)		<i>vs</i> observation	(ns)	<i>vs</i> 2,6 ans (ns)	
Markovic <i>et al.</i> (2002) [133] 09/1990-12/1995	133	Stades I et II	160 mg <i>per os</i> 2 x par jour pendant 2 ans	2,4 ans	5,3 ans	np
	<i>vs</i> 129 (262/271)		<i>vs</i> placebo	<i>vs</i> 2,3 ans (ns)	<i>vs</i> 3,9 ans (ns)	

ns : non significatif ; np : non précisé ; *vs* : *versus*.

TOXICITÉ

Globalement, les toxicités observées ont été de bas grade, mais plus fréquentes chez les patients traités par l'acétate de mégestrol (prise de poids, œdèmes, impuissance pour les hommes et aménorrhées chez les femmes) [132, 133].

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES ET CLINIQUES

L'étude de Creagan *et al.* présente des faiblesses méthodologiques, notamment un effectif très faible (environ 30 patients par bras), et pas d'hypothèse formulée concernant l'effet recherché, ce qui ne permet pas d'obtenir des résultats statistiquement fiables. Ainsi, les résultats observés entre les deux groupes de patients sont statistiquement non significatifs, malgré une différence de 5 ans pour la survie globale ($p = 0,06$). L'étude de Markovic *et al.* a été arrêtée prématurément lors de la publication de l'essai EORTC 1684 qui a montré un bénéfice de l'interféron à haute dose, en termes de survie globale [104]. Le nombre de patients inclus a donc été inférieur au protocole initialement prévu (puissance recalculée de l'étude de 87 %). Ces résultats viennent cependant confirmer les résultats plus anciens publiés par la même équipe [132, 133].

CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

L'acétate de mégestrol n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané opéré (niveau de preuve C).

Perfusion de melphalan sur membre isolé

DESCRIPTION DES ÉTUDES

Deux études randomisées ont étudié l'effet d'une perfusion sur membre isolé de melphalan après exérèse d'un mélanome primitif isolé [134, 135] (Tableau XXI). Les 2 essais ont évalué respectivement 107 et 832 patients dont l'épaisseur de la tumeur était supérieure à 1,5 mm. Dans l'étude de Ghussen *et al.* la perfusion de melphalan a été associée à une hyperthermie.

SURVIE GLOBALE, SURVIE SANS RÉCIDIVE

Seule une des deux études randomisées a montré un avantage en termes de contrôle local et de survie globale en faveur du traitement sur membre isolé par une association hyperthermie-melphalan après exérèse d'un mélanome primitif isolé [134]. L'étude de Koops *et al.* n'a pas montré de différence significative en termes de survie globale [135]. Une analyse en sous-groupe a cependant mis en évidence une survie sans récurrence plus élevée chez les patients qui ont eu un curage ganglionnaire (RR = 0,75 [IC95 : 0,55-0,98]) et plus particulièrement chez les patients dont la tumeur était inférieure à 3 mm (RR = 0,56 [IC95 : 0,36-0,88]) [135]. Aucune différence en termes de survie globale n'a été observée dans les analyses en sous-groupes.

TOXICITÉ

Les toxicités ont été principalement de grade 1 et globalement plus importantes dans les groupes de patients perfusés [134, 135]. Les toxicités les plus fréquentes ont été la douleur et les infections du membre, souvent localisées au niveau du site de la perfusion. La plupart des complications ont cependant été réversibles.

COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES ET CLINIQUES

L'étude de Ghussen *et al.* a été arrêtée prématurément en raison d'une analyse intermédiaire qui a montré l'existence d'un bénéfice évident en termes de survie sans récurrence en faveur des patients qui ont reçu une perfusion hyperthermique de melphalan ($p < 0,001$). Au total, 115 patients ont été inclus, dont 107 évaluable. Le calcul *a priori* du nombre de sujets nécessaires n'étant pas présenté, la puissance de l'étude ne peut être recalculée et la fiabilité des résultats est limitée. Les analyses en sous-groupes définies *a posteriori* ne permettent pas d'établir de conclusions fiables en regard de ces résultats. Les populations des 2 études ne sont pas comparables. À noter également que près de 10 ans séparent les 2 études et que les protocoles de traitement ont été différents (hyperthermie dans l'étude de Ghussen *et al.*).

Tableau XXI. – Perfusion de melphalan sur membre isolé.

Références Période d'inclusion	Effectifs	Caractéristiques des patients	Traitements	Survie sans récurrence	Survie globale	Suivi médian
Ghussen <i>et al.</i> (1989) [134] 10/1980-03/1983	53 <i>vs</i> 54 (107/115)	Breslow > 1,5 mm	Exérèse large + melphalan (ILP) <i>vs</i> exérèse large	($p < 0,001$)	($p < 0,01$)	5 ans et 11 mois
Koops <i>et al.</i> (1998) [135] 1984-1994	420 <i>vs</i> 412 (832/852)	Breslow > 1,5 mm NO clinique	Exérèse large + melphalan (ILP) <i>vs</i> exérèse large	RR = 0,95 IC95 [0,67-1,07] (ns)	RR = 1,03 IC95 [0,78-1,37] (ns)	6,4 ans

ILP : *isolated limb perfusion* ; ns : non significatif ; np : non précisé ; *vs* : *versus* ; RR : risque relatif ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La perfusion de melphalan sur membre isolé ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané (niveau de preuve C).

Radiothérapie

DESCRIPTION DES ÉTUDES

Une seule étude randomisée est disponible [136]. Cette étude a porté sur 56 patients porteurs d'un mélanome cutané avec envahissement ganglionnaire (27 patients irradiés *versus* 29 patients non irradiés). La dose totale d'irradiation a été de 50 Gy à raison de 1,8 Gy/fraction 5 fois par semaine dans le groupe traité [136]. Aucun essai randomisé n'a été retrouvé dans le cadre de la mise à jour 2005. Quatre études rétrospectives publiées entre 2000 et 2004 sur 174 patients, 89 patients, 160 patients et 40 patients respectivement ont évalué l'efficacité et la toxicité de la radiothérapie adjuvante postchirurgicale [137-140]. Les protocoles d'irradiation ont été différents selon les études. Dans l'étude de Stevens *et al.*, les patients ont été irradiés à la dose de 30-36 Gy en 5-7 fractions pendant 2,5 semaines. Dans les 2 études rétrospectives publiées par Ballo *et al.*, les patients ont été irradiés à la dose de 30 Gy en 6 Gy/fraction, 2 fois par semaine [138-140]. Une étude prospective a évalué la toxicité tardive d'une irradiation de 48 Gy par fraction pendant 4 semaines [141].

SURVIE SANS MÉTASTASE ET CONTRÔLE LOCORÉGIONAL

L'essai randomisé de Creagan *et al.* n'a pas montré de différence significative en termes de survie globale entre les 2 groupes de patients [136].

La survie sans métastases et le contrôle locorégional ont été évalués dans 3 études rétrospectives sur des séries de 89, 160 et 40 patients présentant un envahissement ganglionnaire [138-140]. Le contrôle locorégional respectif a été de 87 % (à 5 ans), 91 % (à 10 ans) et 74 % (à 3 ans). La survie sans métastases a été respectivement de 49 % à 5 ans, 43 % à 10 ans et 35 % à 3 ans [138-140].

Dans l'étude de Stevens *et al.* la survie à 5 ans a été de 41 % et le temps médian jusqu'au développement de métastases à distance a été de 19 mois [137].

COMPLICATIONS

Une étude prospective multicentrique de phase II sur 130 patients, dont les ganglions envahis ont été réséqués a évalué la toxicité tardive d'une irradiation adjuvante [141]. Globalement, le traitement a été bien toléré. La majorité des patients n'a pas présenté d'effets indésirables à long terme et n'a développé que des toxicités mineures. À noter cependant qu'environ 7 % des patients qui présentaient un envahissement axillaire et 18 % des patients qui présentaient un envahissement inguinal ou iliaque ont développé

un lymphœdème de grade 3. Le temps moyen de développement maximum du lymphœdème a été de 14,7 mois et le risque relatif d'apparition d'un lymphœdème a été augmenté de 48 % (à 4 ans) chez les patients qui présentaient un envahissement de la région ilio-inguinale et de 10 % (à 20 mois) chez les patients qui présentaient un envahissement axillaire.

Les études rétrospectives ont principalement rapporté des cas de lymphœdème (58 %) des patients qui ont subi un curage axillaire dans l'étude de Stevens *et al.* [137] et 41 % des patients dans la série de Ballo *et al.* [138]. Dans l'étude de Ballo *et al.* publiée en 2003, la survie sans complications a été de 90 % à 5 ans [139].

COMMENTAIRES

Les études analysées présentent un grand nombre de faiblesses méthodologiques (études non randomisées, non comparatives, faibles effectifs), les protocoles d'irradiation et les populations de patients étudiées sont hétérogènes.

CONCLUSION DE LA LITTÉRATURE

Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure en termes de bénéfices/risques sur l'intérêt de la radiothérapie en situation adjuvante chez les patients atteints d'un mélanome cutané.

Jugement argumenté des experts

Il n'existe aucune indication de traitement adjuvant par radiothérapie au stade locorégional de l'évolution du mélanome, même après un curage et rupture capsulaire ganglionnaire. Les données actuellement disponibles concernant la radiothérapie sont insuffisantes pour recommander son utilisation en situation adjuvante en dehors d'essais thérapeutiques.

Aucune indication de chimiothérapie adjuvante ne doit être maintenue dans le cas d'un mélanome localisé. Aucune étude clinique contrôlée n'a pu faire la preuve d'une quelconque efficacité des cytostatiques à ce stade, même dans les tumeurs les plus épaisses. Il est donc logique de ne pas proposer de chimiothérapie adjuvante après exérèse d'un mélanome, ni après exérèse d'adénopathies envahies en dehors d'essais thérapeutiques.

Les études contrôlées sur la chimiothérapie sur membre isolé perfusé en adjuvant ont montré l'absence d'impact de cette méthode sur la survie globale ou la survie sans récurrence. Cette technique n'est donc pas indiquée. Elle ne peut être recommandée que dans le cadre d'essais thérapeutiques et doit être réalisée par des équipes entraînées.

Aucun procédé de vaccination n'a démontré à ce jour une efficacité en situation adjuvante dans les mélanomes. Les données actuellement disponibles ne permettent donc pas de recommander la vaccination dans les traitements des patients atteints d'un mélanome cutané en dehors d'essais thérapeutiques.

L'interféron-alpha dispose d'une AMM en France dans le mélanome de « mauvais pronostic initial ». Cependant, l'efficacité de ce traitement en termes de survie globale est contestée et insuffisamment démontrée pour ne faire considérer cette thérapeutique adjuvante autrement que comme une option. Il est recommandé de poursuivre les études cliniques pour évaluer la balance des bénéfices/risques de l'interféron-alpha, notamment pour les patients porteurs d'un mélanome dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm et/ou présentant un envahissement ganglionnaire.

L'hétérogénéité des classifications utilisées à travers l'ensemble des études analysées ne permet pas une comparaison aisée des résultats d'une étude à l'autre. Il est donc nécessaire d'établir une description clinique et fonctionnelle des patients. La 6^e édition de la classification AJCC n'a été utilisée dans aucun des essais analysés et ne permet donc pas de définir des sous-groupes de patients liés à cette classification pour établir des recommandations pour la pratique clinique concernant l'interféron adjuvant. Deux groupes de patients doivent être distingués :

- les patients dont l'épaisseur de la tumeur est inférieure ou égale à 1,5 mm et sans envahissement ganglionnaire clinique ou histologique,

- les patients dont l'épaisseur de la tumeur est supérieure à 1,5 mm et/ou présentant un envahissement ganglionnaire clinique ou histologique.

Confrontation

Les nouvelles données identifiées convergent avec les données présentées dans le document initial et ne modifient pas la classification en Standards et Options. L'interféron-alpha reste indiqué en option (accord d'experts). Les caractéristiques des patients auxquels s'appliquent les options et les modalités d'administration de l'interféron ont été précisées. La chimiothérapie sur membre isolé perfusé, la chimiothérapie systémique, l'hormonothérapie, les procédés de vaccination et la radiothérapie ne sont pas indiqués dans le traitement adjuvant des patients opérés d'un mélanome cutané en dehors d'essais thérapeutiques.

Standards, Options et Recommandations

Traitements adjuvants Breslow \leq 1,5 mm et NO clinique

Standard

Aucun traitement adjuvant n'est indiqué pour ces patients (accord d'experts).

Breslow > 1,5 mm et/ou N+ histologique

Standard

Le curage prophylactique systématique est contre-indiqué.

Options

- Pas de traitement adjuvant.
- L'interféron-alpha à faible dose (3 MUI) peut être proposé pendant 18 mois en situation adjuvante aux patients sans envahissement ganglionnaire histologique.
- L'interféron-alpha à haute dose (20 MUI/m²/jour iv pendant 1 mois, puis 10 MUI/m² sc 3 x/semaine pendant 48 semaines) peut être proposé pendant 1 an en situation adjuvante aux patients présentant un envahissement ganglionnaire histologique.

Les traitements adjuvants systémiques à base de levamisole, BCG ou dacarbazine ne sont pas recommandés en dehors d'essais thérapeutiques.

La perfusion de membre isolé n'est pas recommandée en dehors d'essais thérapeutiques et doit être réalisée par des équipes entraînées.

Bilan et suivi des patients opérés sans métastases à distance

Introduction

Après le diagnostic initial, le patient est exposé aux risques évolutifs suivants :

- récurrence locale, en transit, régionale ou à distance du mélanome, avec des probabilités et des délais variables selon le stade AJCC et les indices histopronostiques. En règle générale, les évolutions défavorables tardives concernent les patients atteints de formes *a priori* moins sévères,

- apparition d'un autre mélanome, avec une fréquence de l'ordre de 5 à 10 %. Le mélanome suivant est généralement de plus faible épaisseur et de meilleur pronostic que le premier mélanome chez les patients surveillés [142],

- apparition d'une autre tumeur (liée au mélanome dans la plupart des études épidémiologiques) comme les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes cutanés.

Le risque de récurrence d'un mélanome est principalement déterminé par l'épaisseur tumorale. Kelly *et al.* et Mc Carthy *et al.* ont publié des données sur les taux de récurrence des mélanomes de différentes épaisseurs [143, 144]. Rogers *et al.* et Singluff *et al.* ont approfondi la dynamique du risque annuel de progression chez les patients atteints de mélanomes de stade I AJCC [145, 146]. Les données conjointes montrent que :

- le risque de récurrence pour les mélanomes inférieurs à 0,76 mm est d'environ 1 % ; ce risque est uniforme pour une période de 15 ans et il ne diminue pas avec le temps,

- pour les tumeurs d'épaisseur comprise entre 0,76 mm et 1,5 mm, le risque de récurrence est relativement constant et avoisine 5 % par an,

- pour les patients qui ont un mélanome de 1,5 à 4 mm d'épaisseur, le risque de récurrence est de 12 à 19 % par an dans les 2 premières années ; ce risque décroît ensuite pour atteindre un risque annuel de 5 % par an à la cinquième année,

- pour les tumeurs de plus de 4 mm d'épaisseur, le risque est supérieur à 30 % dans la première année, et est d'environ 12 % de la deuxième à la quatrième année. Différents schémas de surveillance ont été suggérés par divers auteurs, sur la base de ces données et d'autres données similaires [143-150].

Les questions posées dans le cadre de la mise à jour sont les suivantes :

- faut-il faire un bilan initial au moment du diagnostic ? Quelles modalités pour ce bilan ?

- quel bilan doit être proposé lorsqu'un traitement adjuvant est envisagé ?

- quel suivi pratiquer, avec quelle fréquence et pour quels objectifs ?

La réponse à ces questions impose, dans un premier temps, de préciser la valeur diagnostique des différentes techniques d'examen cliniques et paracliniques, dans le contexte des événements évolutifs possibles d'un patient porteur d'un mélanome. Les conséquences psychiques d'un diagnostic de mélanome et les effets secondaires d'un éventuel traitement adjuvant ou curatif sont également à prendre en compte.

Méthode

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Types d'études

Les types d'études recherchées ont été les suivants :

- recommandations pour la pratique clinique,
- méta-analyses et synthèses méthodiques,
- essais randomisés,
- études prospectives (non randomisées) ou rétrospectives évaluant la performance des tests diagnostiques.

Type de population

Patients atteints d'un mélanome cutané non métastatique opéré (stades I à III).

Types d'interventions

Les interventions considérées ont été l'examen clinique, l'échographie ganglionnaire, l'échographie hépatique, la radiographie du thorax, la tomographie par émission de positons au FDG (TEP-FDG), le dosage de marqueurs biologiques. Les études comparant les performances diagnostiques par différents professionnels de santé pour le diagnostic du mélanome primitif n'ont pas été retenues. Les études purement morphologiques précisant seulement la sémiologie des métastases en transit ou ganglionnaires avec des techniques particulières comme la sonographie Doppler n'ont pas été retenues.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Les performances diagnostiques ont été exprimées avec un certain nombre de paramètres dont les principales définitions et modes de calcul sont présentés en annexe (*Tableau XXIV*).

Les données recueillies ont été chaque fois que possible :

- le nombre de vrais positifs (VP) et de faux négatifs (FN),
- la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp).

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Documents initiaux 1995 et 1998

Les stratégies de la recherche bibliographique utilisées dans le cadre de la conférence de consensus française de 1995 sont présentées dans 9 articles publiés en 1995 dans les *Annales de dermatologie* [151-159].

Mise à jour 2005

La recherche bibliographique a été basée sur :

- l'interrogation en janvier 2004 de la base de données *Medline*® sur la période 1995-2004, basée sur les critères de sélection des études (chapitre « Critères de sélection des études »). Les équations de recherche utilisées sont présentées en annexe (*Tableau XXVIII*),

- le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données *Medline*® entre janvier 2004 et décembre 2004 (système des alertes OVID),

- la consultation de plusieurs sites d'*evidence based medicine* (EBM) présentant des recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature (*Tableau XXVII*).

La stratégie de la recherche bibliographique a été limitée aux publications de langues française et anglaise.

Résultats de la recherche bibliographique

DOCUMENTS INITIAUX 1995 ET 1998

Les résultats de la recherche bibliographique issus de la conférence de consensus française de 1995 sont présentés dans 9 articles publiés dans les *Annales de dermatologie* [151-159].

MISE À JOUR 2005

Au total, l'équation de recherche utilisée pour interroger la base de données *Medline*® a permis de retrouver 210 références, entre janvier 1995 et décembre 2004. L'interrogation des sites internet d'*evidence based medicine* a également permis de retrouver des recommandations pour la pratique clinique (RPC) et des consensus nationaux :

- des recommandations élaborées par le *Scottish intercollegiate guidelines network* [8],
- des recommandations élaborées par le *National health medical research council* [9],
- des recommandations élaborées par le *Melanoma study group* [10],
- des recommandations élaborées par le *Melanoma of the swiss group for clinical cancer research* [13],
- une conférence de consensus hollandaise [14],

- un rapport américain élaboré par l'*Agency for healthcare research and quality* [17].

Parmi les 210 références retrouvées dans la base de données *Medline*® (89 références concernant l'imagerie et 121 références concernant les marqueurs biologiques), 28 ont été retenues pour l'analyse critique de la littérature. Aucun essai randomisé n'a été retrouvé. Au total, ont été retenues :

- 3 méta-analyses,
- 4 enquêtes de pratiques,
- 21 études prospectives et rétrospectives.

Données des recommandations nationales et internationales

Les recommandations émises par d'autres organismes sont disponibles en annexe (*Tableau XXXII*).

Valeur diagnostique des examens cliniques et paracliniques

EXAMEN CLINIQUE, DERMOSCOPIE

Les performances diagnostiques de l'examen clinique et de la dermoscopie dans le diagnostic des tumeurs cutanées font actuellement l'objet d'une expertise par la Haute Autorité de Santé (HAS) et ne seront donc ici qu'évoquées. Ces performances ont surtout été étudiées pour le diagnostic initial du mélanome, et non dans la situation spécifique du patient ayant déjà eu un mélanome. Pour ces derniers, la probabilité de survenue d'un autre mélanome est beaucoup plus élevée que dans la population générale.

Une revue systématique publiée par l'*Agency for healthcare research and quality* (AHRQ) a récemment revu les performances de l'examen clinique pour établir une éventuelle stratégie de dépistage systématique des cancers de la peau et a montré que les performances diagnostiques (en termes de sensibilité et de spécificité) des dermatologues étaient supérieures à celles des non-dermatologues [17]. À noter cependant que cette revue systématique a été faite avant que la dermoscopie, une technique initialement mise au point en Europe et en Australie, soit largement diffusée aux États-Unis.

Deux méta-analyses récentes ont montré que pour les dermatologues expérimentés, la dermoscopie améliorait les performances diagnostiques [160, 161]. Dans l'étude de Bafounta *et al.*, le rapport de vraisemblance positif estimé de la dermoscopie et de l'examen clinique ont été respectivement de 9,0 [IC95 : 5,9-19,0] et 3,7 [IC95 : 2,8-5,3] [160]. La méta-analyse de Kittler *et al.* a confirmé ces données, montrant clairement que seuls les opérateurs expérimentés amélioreraient leurs performances diagnostiques [161].

RADIOGRAPHIE THORACIQUE STANDARD

Une nouvelle étude prospective et 2 nouvelles études rétrospectives ont montré que la réalisation systématique de la

radiographie thoracique chez les patients asymptomatiques manquait de sensibilité pour le diagnostic précoce d'une métastase pulmonaire unique potentiellement opérable et ne changeait rien au pronostic et au traitement lorsque l'examen révèle des métastases thoraciques [162-164] (Tableau XXII). Les taux de vrais positifs ont globalement varié de 0,1 à 3,8 % selon les études et le moment de prise en charge et les taux de faux positifs ont varié de 0,08 % à 4,4 % [162-164].

En conclusion, la radiographie pulmonaire est peu performante pour mettre en évidence une maladie métastatique (niveau de preuve B2).

TOMODENSITOMÉTRIE (TDM)

Pour la détection des métastases, la supériorité des performances diagnostiques de la TDM sur la radiographie conventionnelle a été établie par de nombreux auteurs. Dans le mélanome spécifiquement, 2 études portant sur des patients à haut risque, mais sans signe clinique évoquant une dissémination à distance ont montré les performances de la TDM pour la détection des métastases et l'ajustement de la thérapeutique [165, 166]. La première étude s'intéressant de façon systématique à la valeur du scanner chez des patients au stade clinique I à III au moment du diagnostic a été publiée en 1993 [167]. L'incidence des faux positifs dans cette étude sur 151 patients a été d'environ 17 % [167]. Les quelques anomalies radiologiques décelées parmi cette population représentaient des processus bénins, voire une

seconde néoplasie (un cas), mais pas de métastases à distance. Les mêmes observations ont été retrouvées dans l'étude d'Iscoe *et al.* [168].

Deux nouvelles études rétrospectives ont montré que la réalisation d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne lors du bilan des mélanomes de stade III pouvait permettre de préciser l'atteinte ganglionnaire avec des taux de vrais positifs de 7,7 % dans l'étude de Johnson *et al.* et 4,2 % dans l'étude de Kuvshinoff *et al.* À noter cependant le taux important de faux positifs (respectivement 4 % et 8,4 %) [169, 170] (Tableau XXIII).

Les performances de la TDM cérébrale ont été évaluées dans 3 études [163, 169, 170]. Les taux de faux positifs et vrais positifs rapportés dans les études ont varié respectivement de 0 % à 1,8 % et de 0 % à 8 % (Tableau XXIII).

IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

Aucune donnée spécifique aux patients porteurs de mélanomes n'a été retrouvée.

Plusieurs études ont montré la supériorité de l'IRM par rapport à la TDM dans la détection des métastases cérébrales. En pratique, l'IRM est actuellement considérée comme le meilleur examen pour la détection des métastases hépatiques, suivi de la TDM et de l'échographie [171]. Néanmoins, cette supériorité n'est pas établie pour la recherche de métastases surrénales, rétro-péritonéales et pancréatiques.

Tableau XXII. – Radiographie pulmonaire.

Références périodes	Caractéristiques des patients	Nombre d'examens réalisés	Vrais positifs ¹	Faux positifs
Garbe <i>et al.</i> (2003) [162] 08/1996-08/1998	Stades I à IV	2 396	12/2396 (0,5 %)	2/2396 (0,08 %)
Hofmann <i>et al.</i> (2002) [163] 01/1983-11/1999	Stades I à IV (bilan initial) Stades I à II (suivi) Stades III (suivi)	524 3 292 419	1/524 (0,1 %) 7/3 292 (0,2 %) 3/419 (0,7 %)	23/524 (4,4 %) 105/3 292 (3,2 %) 11/419 (2,6 %)
Tsao <i>et al.</i> (2004) [164] 1990-1994	Stades I à IV	1 938	75/1 938 (3,8 %)	63/1938 (3,2 %)

¹ découverte de métastases.

Tableau XXIII. – Tomodensitométrie (TDM).

Références périodes	Caractéristiques des patients	Nbre de patients/examen	Patients		Examens	
			VP	FP	VP	FP
Johnson <i>et al.</i> (1997) [170] 1984-1995	Stade III asymptomatiques	127/426	20/127 (16 %)	15/127 (12 %)	33/426 (7,7 %)	17/426 (4 %)
Kuvshinoff <i>et al.</i> (1997) [169] 1988-1994	Stade III asymptomatiques	347/788	14/347 (10,3 %)	np	33/788 ¹ (4,2 %)	66/788 ¹ (8,4 %)
Hofmann <i>et al.</i> (2002) [163] ² 01/1983-11/1999	Stades I à IV (bilan initial)	282	np	np	0/282	5/282 (1,8 %)
Garbe <i>et al.</i> (2003) [162] 08/1996-08/1998	Stades I à IV	219	nd	nd	nd	nd

¹ tous scanners confondus (tête, thorax, abdomen et pelvis) ; ² scanners crâniens ; VP : vrais positifs ; FP : faux positifs ; np : non précisé ; nd : non disponible.

Les performances de l'IRM par rapport aux autres techniques sont très satisfaisantes, puisqu'elles s'avèrent être supérieures aux clichés simples et supérieures ou égales à la TDM [172].

L'IRM n'offre aucun avantage sur la TDM pour la mise en évidence de lésions pulmonaires. Les images sont souvent dégradées par des artefacts de mouvement (respiratoires et encore plus cardiaques). La caractérisation tissulaire n'est pas plus favorable qu'en TDM [173].

SCINTIGRAPHIE

Durant les années 1970, la valeur des examens scintigraphiques incluant des scanners hépatiques, spléniques, osseux et cérébraux, a été étudiée de façon intensive par différents groupes [174-181]. Les résultats de ces diverses études montrent que les examens de médecine nucléaire semblent peu performants pour la détection des métastases à distance chez les patients présentant un mélanome primitif et rapportent en revanche un nombre non négligeable d'examen faussement positifs. Les scintigraphies ont été progressivement abandonnées depuis l'introduction de la TDM dans les années 1985-1987.

L'analyse de la littérature portant spécifiquement sur les performances de l'examen TEP-FDG dans le bilan et le suivi des mélanomes cutanés opérés est présentée dans le document SOR pour l'utilisation de la TEP-FDG en cancérologie disponible sur le site internet des SOR (<http://www.fnclcc.fr>). Les principaux éléments de la synthèse sont présentés en annexe (cf. annexe 4). En conclusion, la TEP-FDG semble performante pour la détection des métastases à distance, le bilan des rechutes ou la recherche de récurrence, mais ces résultats doivent être analysés en regard des possibilités thérapeutiques et confirmés dans le cadre de protocoles évalués. En revanche, la TEP-FDG n'est pas performante pour la recherche de métastases ganglionnaires (niveau de preuve B2), ni pour la recherche de métastases cérébrales.

ÉCHOGRAPHIE DE LA LÉSION PRIMITIVE

La performance diagnostique de l'échographie de la lésion cutanée primitive n'a pas été évaluée dans la littérature. Des séries monocentriques sans étude de la reproductibilité

inter et intra-observateurs ont montré que l'échographie cutanée haute résolution (20 MHz) pouvait permettre de prédire avec fiabilité, avant l'exérèse complémentaire, l'épaisseur d'un mélanome [182], ce qui est contesté par d'autres [183].

Une série prospective sur 69 patients a montré que la valeur pronostique de l'angiogenèse appréciée par une échographie Doppler couleur pouvait permettre d'identifier les patients à haut risque métastatique [184]. Dans cette étude, les mesures évaluées par l'échographie ont été fortement corrélées à l'indice de Breslow ($r > 0,96$). L'analyse multivariée a montré que la vascularisation précoce de la tumeur était le seul facteur pronostique indépendant sur l'apparition des métastases [184].

ÉCHOGRAPHIE DITE « GANGLIONNAIRE »

L'échographie (en dehors de la lésion primitive) a fait l'objet de nombreuses publications ces 10 dernières années. La technique variait selon les études, mais il apparaît que cette échographie concerne :

- l'aire ou les aires ganglionnaires drainant la zone où était située la tumeur primitive (recherche d'adénopathie),
- la cicatrice d'exérèse du mélanome primitif,
- les trajets lymphatiques entre cette cicatrice d'exérèse et les aires ganglionnaires de drainage, à la recherche de « métastases en transit ».

La valeur de l'échographie pour le diagnostic de l'extension ganglionnaire du mélanome a fait l'objet de nombreuses publications. Ces travaux ont été repris dans une méta-analyse [185] (Tableau XXIV). Le diagnostic et l'exérèse précoces des métastases ganglionnaires pourraient en effet améliorer le pronostic vital des patients opérés de mélanome au stade I-II AJCC car d'une part, le pronostic dépend du nombre de ganglions envahis et, d'autre part, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité au stade de métastases disséminées. L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la valeur de l'échographie ganglionnaire comparée à celle de la palpation clinique pour le dépistage précoce des métastases ganglionnaires de mélanome. Au total, 5 bases de données ont été interrogées et la synthèse a inclus 12 études, dont 7 prospectives [162, 186-196]. Une descrip-

Tableau XXIV. – Échographie ganglionnaire : description de la méta-analyse de Bafounta *et al.* [185]

Type de méta-analyse	Données publiées
Recherche bibliographique périodes	Multibase (<i>Medline, Embase, Pascal-Biomed, BIUM, Cochrane library</i>) Jusqu'au 12/2003
Critères de jugement principal	Courbes sROC (sensibilité ; 1-spécificité)
Essais inclus	12 études : [162, 186-195, 197]
Essais exclus	Hofmann <i>et al.</i> (2002) [163]
Effectifs inclus (min - max)	6 642 patients (33-2008)
Résultats	OR ec = 21 [IC95 : 4-111] ; OR egg = 1755 [IC95 : 726-4238] ; (p = 0,0001) RV+ ec = 4,55 [IC95 : 2-18] ; RV+ egg = 41,9 [IC95 : 29-75] RV- ec = 0,024 [IC95 : 0,01-0,03] ; RV- egg = 0,22 [IC95 : 0,06-0,31]

¹ absence de données pour calculer la sensibilité et la spécificité ; OR : odd ratio ; RV+ : rapport de vraisemblance positif ; RV- : rapport de vraisemblance négatif ; ec : examen clinique ; egg : échographie ganglionnaire ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

tion détaillée de la méta-analyse est présentée dans le *Tableau XXIV*. À noter que les chiffres de sensibilité et de spécificité de l'étude prospective de Garbe *et al.* n'ont été publiés que dans une correspondance ultérieure [197]. Au total, 6 642 patients ont été inclus dans ces études avec 15 268 couples d'examen palpation-échographie ganglionnaire. Dans toutes les études, l'échographie était réalisée avec différentes sondes variant de 5-15 MHz et l'examen était réalisé par des praticiens entraînés dans 5 études pour la palpation, dans 7 études pour l'échographie.

En raison de seuils différents entre les études pour la définition des positifs et négatifs, il n'est pas possible de comparer directement les valeurs de sensibilité et spécificité entre les études. Des courbes ROC ont été utilisées pour décrire la tendance principale des études et comparer l'efficacité diagnostique de la palpation et de l'échographie et pour estimer les rapports de vraisemblance positifs et négatifs. L'échographie a montré un pouvoir discriminant entre ganglion envahi et ganglion non envahi significativement supérieur à celui de la palpation avec un *odd ratio* de 1 775 [IC95 : 726-4238] *versus* 21 [IC95 : 4-111] pour la palpation ($p = 0,0001$). Le rapport de vraisemblance positif a été estimé à 41,9 [IC95 : 29-75] pour l'échographie, à 4,55 [IC95 : 2-18] pour la palpation ($p = 0,0001$). Le rapport de vraisemblance négatif a été estimé à 0,024 [IC95 : 0,01-0,03] pour l'échographie et à 0,22 [IC95 : 0,06-0,31] pour la palpation ($p = 0,0001$). Le biais principal retrouvé dans les études était la définition des faux négatifs.

En conclusion, l'échographie « dite ganglionnaire » est plus sensible et spécifique que l'examen clinique (niveau de preuve A). Les rapports de vraisemblance positifs et négatifs de l'échographie ganglionnaire sont supérieurs à la palpation pour la détection précoce des métastases ganglionnaires au cours du suivi des patients opérés de mélanome. La valeur de l'échographie ganglionnaire chez des patients ayant subi la technique du ganglion sentinelle, et qui ont en principe un risque plus faible d'évolution vers l'atteinte ganglionnaire ultérieure, n'a pas été étudiée.

CYTOPONCTION GANGLIONNAIRE

Deux études ont évalué la cytoponction ganglionnaire couplée à l'échographie, respectivement sur 330 patients de stades I à IV et 125 patients présentant un Breslow supérieur à 1 mm [192, 198].

L'étude de Voit *et al.* a rapporté une sensibilité et une spécificité respectives de 97,8 % et 100 % lorsque la cytoponction ganglionnaire était pratiquée sur des images découvertes par l'échographie (taux de vrais positifs et de faux positifs respectifs de 93 % et 67 %) [198]. Par ailleurs, Rossi *et al.* ont rapporté une sensibilité de 39 % (12/31) au moment du *staging* et aucun faux positif [192].

En conclusion, la cytoponction ganglionnaire pratiquée sur les images découvertes par échographie semble performante dans les centres ayant une bonne expérience. Elle n'a cependant en pratique une valeur absolue que si elle est positive.

ÉCHOGRAPHIE ABDOMINALE

Deux nouvelles études ont évalué les performances de l'échographie abdominale systématique dans le bilan et le suivi des patients atteints d'un mélanome de stades I à III [162, 163] (*Tableau XXV*). Dans ces 2 études, les échographies abdominales n'ont pas apporté d'aide au bilan d'extension et au suivi. Les taux de vrais positifs ont tous été inférieurs à 0,7 % et les taux de faux négatifs ont varié de 0,1 % à 5,1 % [162, 163].

EXAMENS BIOLOGIQUES ET DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Aucun des marqueurs étudiés ne présente de valeur prédictive (5S-cystéinyl-DOPA, LDH, phosphatase alcaline, tyrosinase, protéine S100B, etc.) [199-205] (*Tableau XXVI*).

En conclusion, il n'existe pas à ce jour de marqueur tumoral validé pour le mélanome et les bilans biologiques de routine sont toujours normaux en l'absence de métastases [180, 206].

COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Depuis 1975, la radiologie a vécu une véritable explosion technologique et est devenue l'imagerie médicale. Ceci pose un problème méthodologique : beaucoup de séries prospectives solides qui se sont intéressées à l'apport d'une technique, ou qui ont comparé deux techniques sont « démodées » par les progrès récents. À l'inverse, l'intérêt des avancées technologiques n'est pas toujours étayé par des études cliniques prospectives fiables.

Quel bilan initial au moment du diagnostic ?

JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

Un bilan d'extension est réalisé en cas de diagnostic de tumeur maligne. Ce bilan est motivé par la nécessité d'avoir connaissance de l'extension locorégionale de la maladie. Le bilan à distance est indiqué en fonction de l'extension de la tumeur primitive. Les modalités de la réalisation du bilan initial varient fortement d'un pays à l'autre, voire d'un établissement à un autre. Le comportement métastatique du mélanome est très variable et aucun critère ne permet de prédire si la tumeur métastasera d'abord dans les ganglions ou à distance [207]. Cependant, la dissémination locorégionale (métastases ganglionnaires ou métastases en transit) est la plus fréquente (70 % des cas) [144, 146].

Le principal mode de récurrence de cette pathologie étant ganglionnaire, il semble important de mettre en œuvre les moyens nécessaires d'une détection précoce des métastases ganglionnaires et ce d'autant plus qu'il est vraisemblablement intéressant d'opérer précocement une métastase ganglionnaire régionale lorsqu'elle commence à croître avant que plusieurs éléments de la chaîne ne soient massivement envahis. Cependant, aucune étude n'a évalué correctement l'impact, sur la survie des patients, du bilan initial au moment du diagnostic et s'il est acquis que l'examen

Tableau XXV. – Échographie abdominale.

Références périodes	Caractéristiques des patients	Nombre d'examens réalisés	Vrais positifs ¹	Faux positifs
Garbe <i>et al.</i> (2003) [162] 08/1996-08/1998	Stades I à IV	2 464	15/2 464 (0,6 %)	4/2 464 (0,1 %)
Hofmann <i>et al.</i> (2002) [163] 01/1983-11/1999	Stades I à IV (bilan initial) Stades I à II (suivi) Stades III (suivi)	487 2494 325	2/487 (0,4 %) 1/2 494 (0,04 %) 1/325 (0,3 %)	25/487 (5,1 %) 101/2 494 (4,0 %) 16/325 (4,9 %)

¹ découverte de métastases.

Tableau XXVI. – Examens biologiques et de biologie moléculaire.

Références périodes	Effectifs	Marqueur étudié	Positivité	Valeur pronostique sur la récurrence (analyses multivariées)	Valeur pronostique sur la survie (analyses multivariées)
Karnell <i>et al.</i> (1997) [201] étude prospective 1990-1992	91 stades I à III AJCC	pS100B sérique	> 0,6 µg/L	nd	HR = 1,89 [IC95 : 1,35-2,65] (p < 0,001)
Karnell <i>et al.</i> (2000) [202] étude rétrospective 1988-1992	92 stades III et IV AJCC	5SCD urinaire 6HM12C urinaire	np	nd	(p < 0,001) (ns)
Mohammed <i>et al.</i> (2001) [203] étude rétrospective 1996-1999	164 stades I à IV AJCC	pS100B sérique PA sérique LDH sérique	0,20 µg/L	nd	(ns) ¹ (ns) (ns)
Gogas <i>et al.</i> (2002) [204] étude prospective	60 stades IIB et III AJCC	Tyrosinase mRNA sérique	RT-PCR positive	(p = 0,03)	(ns)
Wakamatsu <i>et al.</i> (2002) [205] étude prospective 1990-1999	218 stades I à IV AJCC	5SCD sérique	> 10 nmol/L	nd	p < 0,001 avant opération p < 0,0001 après opération

¹ p = 0,04 lorsque le taux sérique de pS100B considéré est celui mesuré au moment du diagnostic de stade IV ; np : non précisé ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; pS100B : protéine S100B ; PA : phosphatase alcaline ; LDH : lactate déshydrogénase ; nd : non déterminé ; 5SCD : 5-S-cystéinyl-DOPA.

clinique corps entier du patient est le seul examen utile, la question d'une imagerie de départ pour optimiser le suivi par la suite reste posée.

Ainsi, l'échographie « dite ganglionnaire » semble pouvoir être proposée en option lors du bilan initial de la tumeur primitive pour les patients atteints d'un mélanome cutané de stades II et III AJCC. Une TDM peut également être proposée pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC) et pour les patients présentant une tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur avec ulcération. Malgré la supériorité probable de l'IRM par rapport à la TDM pour la détection des métastases viscérales abdominales, cérébrales et osseuses, la prise en compte des considérations financières et d'accès aux machines IRM explique que la TDM reste l'examen de référence. Une radiographie du thorax et une échographie abdominale peuvent également être réalisées, en particulier pour les patients de stades IIA et IIB pour lesquels un traitement adjuvant est envisagé (accord d'experts). Un examen TEP peut également être proposé pour les stades III AJCC (accord d'experts, cf. annexe 4).

Toutefois, une réponse fondée et définitive aux problèmes de l'utilité du *staging* initial ne pourra être donnée qu'au moment où des patients présentant une maladie au même stade, avec les mêmes facteurs pronostiques, pourront être randomisés

dans une étude comparant d'une part, une investigation minimale et, d'autre part, une investigation sophistiquée [159].

CONFRONTATION

Les nouvelles données identifiées convergent globalement avec les données présentées dans les documents initiaux de 1995 et 1998. La conférence de consensus française de 1995 mentionne : « après exérèse d'un mélanome primitif, l'examen clinique du malade nu est le seul examen utile. Une inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques sont recommandées. L'interrogatoire et l'examen complet doivent rechercher des signes fonctionnels ou physiques orientant vers une possible métastase. La faible rentabilité des examens paracliniques incite à les considérer comme inutiles à titre systématique. En raison de leur simplicité, radiographie pulmonaire et échographie hépatique sont tout de même conseillées par certains, dans le cadre de la prise en charge globale du malade. »

Les nouvelles données portent sur la place de l'échographie « dite ganglionnaire » qui devient une option pour les patients porteurs d'un mélanome de stades II et III AJCC.

Standards, Options et Recommandations**Bilan initial
Stade I AJCC****Standards**

Examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques). L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.

Stades IIA et IIB (NO clinique)**Standards**

Examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques). L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.

Options

- échographie locorégionale de la zone de drainage,
- les autres examens complémentaires ne sont pas recommandés en dehors de signes d'appels.

Stades IIC et III AJCC**Standards**

Examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques). L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée.

Options

- échographie locorégionale de la zone de drainage,
- TDM thoracique, abdominopelvienne et cérébrale,
- TEP-FDG pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC).

La TDM et la TEP sont également des options pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stade III) ou une tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur avec ulcération (stade IIC).

Quelle stratégie de surveillance ?**MESURE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DES PRATIQUES**

L'utilité pratique du suivi a été peu étudiée. Certaines études ne répondent pas à la question et se contentent de mesurer l'hétérogénéité des pratiques de surveillance, soit par sondage auprès de professionnels comme les plasticiens (analyse d'intentions de pratiques) [208, 209], soit par analyse des pratiques effectives dans une vaste étude de cohorte de patients pris en charge aux États-Unis par Medicare [210], ce qui limite les conclusions aux patients de plus de 65 ans. Ces études, toutes provenant des États-Unis montrent toutefois que le suivi est certes clinique, mais « aidé », avec d'autant plus de fréquence que le mélanome a des indices pronostiques défavorables, par de nombreux examens complémentaires dont l'utilité est probablement nulle (examens biologiques de routine) ou douteuse en l'absence de point d'appel

chez des patients de stades I et II AJCC (radiographie du thorax, échographies hépatiques, voire examens par TDM ou IRM).

À noter que la pratique préalable de la technique du ganglion sentinelle ne semble pas modifier les intentions de suivi des chirurgiens plasticiens aux États-Unis [211].

PROTOCOLES DE SURVEILLANCE

Cinq études rétrospectives publiées entre 1985 et 1995 ont évalué différents schémas de surveillance qui se sont avérés globalement peu rentables [206, 212-215]. La publication de Kersey *et al.* a porté sur 393 patients dont le mélanome primitif cutané a été complètement réséqué et illustre bien la valeur de l'interrogatoire et de l'examen clinique du patient et l'absence d'intérêt des autres méthodes diagnostiques [206]. Parmi les 374 patients dont la médiane de surveillance a été d'au moins 3 ans, 64 patients ont développé des métastases. L'interrogatoire à lui seul a permis d'identifier plus de la moitié des récides. Le médecin n'a découvert la récide par l'examen clinique que chez 22 patients supplémentaires (34,3 %). Ainsi, l'interrogatoire et l'examen clinique ont permis la détection de 90,6 % des récides. Les radiographies thoraciques ont décelé 6 métastases pulmonaires

asymptomatiques seulement. Au regard de ces résultats, les auteurs ont conclu que seuls l'interrogatoire, l'examen clinique et les radiographies pulmonaires devaient être réalisés au cours de la surveillance [206].

Trois nouvelles études publiées en 1999, 2002 et 2003 (utilisant des examens complémentaires plus performants en principe) ont évalué des protocoles de surveillance [162, 163, 216].

Dans une revue rétrospective, Poo-Hwu *et al.* ont évalué le protocole de surveillance du *Yale melanoma unit* (éducation des patients, surveillance fonction du stade AJCC) sur 373 patients diagnostiqués entre 1988 et 1994 [216]. Les résultats ont montré que 56 % des récurrences ont été détectées par les médecins au cours du protocole de surveillance, 44 % par les patients eux-mêmes. Les évolutions défavorables ont été plus fréquentes peu après l'exérèse initiale. Le groupe de patients dont l'évolutivité était symptomatique a eu une survie globale plus courte que celui dont l'évolutivité était asymptomatique. À noter cependant que ce type d'étude est exposé au *lead-time bias*.

L'étude de Garbe *et al.* a rapporté les résultats d'une étude de cohorte prospective sur 2 008 patients atteints d'un mélanome de stades I à IV et soumis à un protocole de surveillance assez intensive de 1996 à 1998 [162]. Les performances des différents tests ont été évaluées, soit dans l'article lui-même, soit dans des communications ultérieures en réponse à des questions [197]. Les principaux résultats observés ont montré que 71 % des récurrences ont été dépistées grâce au suivi, 17 % seulement par le patient lui-même, 12 % par des médecins ne participant pas au protocole de suivi prospectif. Le dépistage d'un deuxième mélanome a été largement assuré par le suivi dermatologique. Pour les patients de stades I à III, l'examen clinique a permis le diagnostic de 50 % des récurrences et la surveillance échographique des ganglions, de la cicatrice et d'éventuelles métastases en transit de 21 % des évolutions. Selon les stades AJCC, cet examen a été à l'origine de 4 à 18 % d'exams supplémentaires n'aboutissant pas au diagnostic d'évolution, d'où peut-être un stress pour le patient. Au total, l'échographie a cependant permis dans la plupart des cas (71 %) un dépistage des évolutions de la maladie classées comme précoces, c'est-à-dire accessibles à un geste thérapeutique à intention curative (chirurgie).

Les patients pour lesquels un tel diagnostic précoce a été obtenu (le plus souvent par l'échographie ou par l'examen clinique) ont eu une survie plus longue que ceux dont le diagnostic d'évolution a été fait plus tardivement. La valeur de cette donnée a été amoindrie par le fait que le temps initial pris en compte était celui du diagnostic de l'évolution, et non du mélanome lui-même, ce qui expose là encore au problème du *lead-time bias*. Les conditions de cette étude ne permettent cependant pas de conclure sur le bénéfice d'une intervention thérapeutique anticipée. Le bénéfice de la surveillance biologique, par échographie hépatique, TDM ou radiographie du thorax semble marginal aux stades I et II. La probabilité d'évolutivité décroît avec le temps. Pour les stades I et II, un plateau est atteint à 5 ans contre 3 ans pour les stades III.

L'étude rétrospective d'Hofmann *et al.* a évalué un protocole de surveillance proche de celui de Garbe *et al.*, mais l'effectif est moindre (661 patients) [163]. Au cours du suivi, l'examen clinique a permis le diagnostic de 47 % et 51 % des premières et deuxièmes récurrences alors que les examens paracliniques de routine n'ont permis le diagnostic que de 21 % et 17 % respectivement. L'examen paraclinique le plus efficace a été l'échographie ganglionnaire, responsable de la découverte de 13 % des récurrences, mais également de 24 % des coûts de ce suivi.

DONNÉES DE SURVIE

Aucune étude randomisée n'a démontré formellement un bénéfice de survie de la surveillance, ni quelle était la stratégie de surveillance optimale.

JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

La surveillance des patients ayant développé un mélanome peut avoir deux objectifs principaux : d'une part, le diagnostic le plus précoce possible d'un nouveau mélanome, d'autre part, le diagnostic le plus précoce possible des récurrences curables éventuelles du premier mélanome. Si la surveillance semble associée à un dépistage plus précoce des deuxièmes mélanomes, aucune étude randomisée n'a précisé si cette différence était due à l'éducation des patients, au protocole de surveillance lui-même ou à d'autres facteurs.

L'hypothèse selon laquelle une surveillance régulière facilite la détection précoce des métastases peut être juste, mais la déduction que cette découverte conduira à un traitement plus précoce et donc à une meilleure survie, n'a jamais été ni prouvée, ni écartée. De plus, aucun traitement n'a prouvé son intérêt en cas de métastases à distance.

Dans le diagnostic de récurrence, la sensibilité des examens est un paramètre important qui a fait l'objet d'études. Concernant le rythme de réalisation des examens, les articles sont le plus souvent de qualité moyenne avec une grande majorité d'études rétrospectives qui incluent à la fois des stades I, II et III (parfois IV) d'une part, et une grande variabilité du rythme de suivi et des examens effectués d'autre part, ce qui rend très difficile l'analyse. Aucune de ces études ne démontre un bénéfice éventuel sur la survie des procédures de surveillance, mais certaines abordent de manière indirecte et partielle cette question. Aucune étude n'a cependant montré quelle était la stratégie de surveillance optimale.

Les examens cliniques sont certainement la méthode de diagnostic précoce des métastases la moins critiquable, car leur fréquence peut être élevée. Ils sont simples et dépistent les récurrences locorégionales, donnant accès à une chirurgie ganglionnaire précoce à visée curative. L'échographie ganglionnaire relève du même principe, mais quoique plus sensible que l'examen clinique, il n'y a pas encore de preuve qu'elle apporte un bénéfice supérieur dans une stratégie de surveillance. Globalement, la réalisation d'échographies abdominales, de scintigraphies osseuses et d'une TDM cérébrale n'a pas montré d'intérêt en l'absence de signe d'appel

clinique et le bénéfique pour le patient d'une surveillance échographique des ganglions n'a pas été suffisamment apprécié.

Face à l'ensemble de ces considérations, il semble raisonnable d'envisager une surveillance minimale, à savoir basée essentiellement sur l'examen clinique et l'éducation du patient à l'autodépistage. Pour les mélanomes de stade I AJCC qui présentent globalement un faible risque de récurrence, l'examen clinique annuel ou biennuel aura pour objectif la détection d'un éventuel second mélanome. Pour les patients de stades II et III AJCC, une échographie ganglionnaire de la zone de drainage peut être envisagée en option (accord d'experts). Les autres examens d'imagerie (à la recherche de métastases à distance) n'ont pas apporté la preuve qu'ils pouvaient influencer sur la survie en partie du fait de l'absence de thérapeutique efficace à ce stade.

En l'absence d'études portant spécifiquement sur l'intérêt de la surveillance et de son rythme, il n'est pas apparu possible de formuler des conclusions *evidence-based* à partir de

la littérature. De ce fait, les recommandations qui seront établies ne pourront reposer que sur des accords d'experts et seront le reflet d'un consensus pour un protocole de surveillance minimum basé sur l'examen clinique complet et l'éducation du patient à l'autodépistage.

CONFRONTATION

Les nouvelles données identifiées convergent globalement avec les données présentées dans les documents initiaux de 1995 et 1998 et apportent de nouveaux éléments, notamment concernant l'échographie ganglionnaire qui peut être proposée pour le suivi des patients opérés de stades II et III AJCC (option, accord d'experts). L'examen clinique complet et l'éducation à l'autodépistage du patient restent le standard. La fréquence est à adapter au stade du patient : une à deux fois par an pour les patients atteints d'un mélanome de stade I et tous les 3 mois pour les autres stades.

Standards, Options et Recommandations

Suivi Stade I AJCC

Standards

- examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans pendant toute la vie,
 - éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.
- Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel (accord d'experts).

Stades IIA et IIB AJCC

Standards

- examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà,
- éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.

Options

- échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années,
- aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appels ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant. Leur réalisation est à discuter individuellement avec le patient.

Stades IIC et III AJCC

Standards

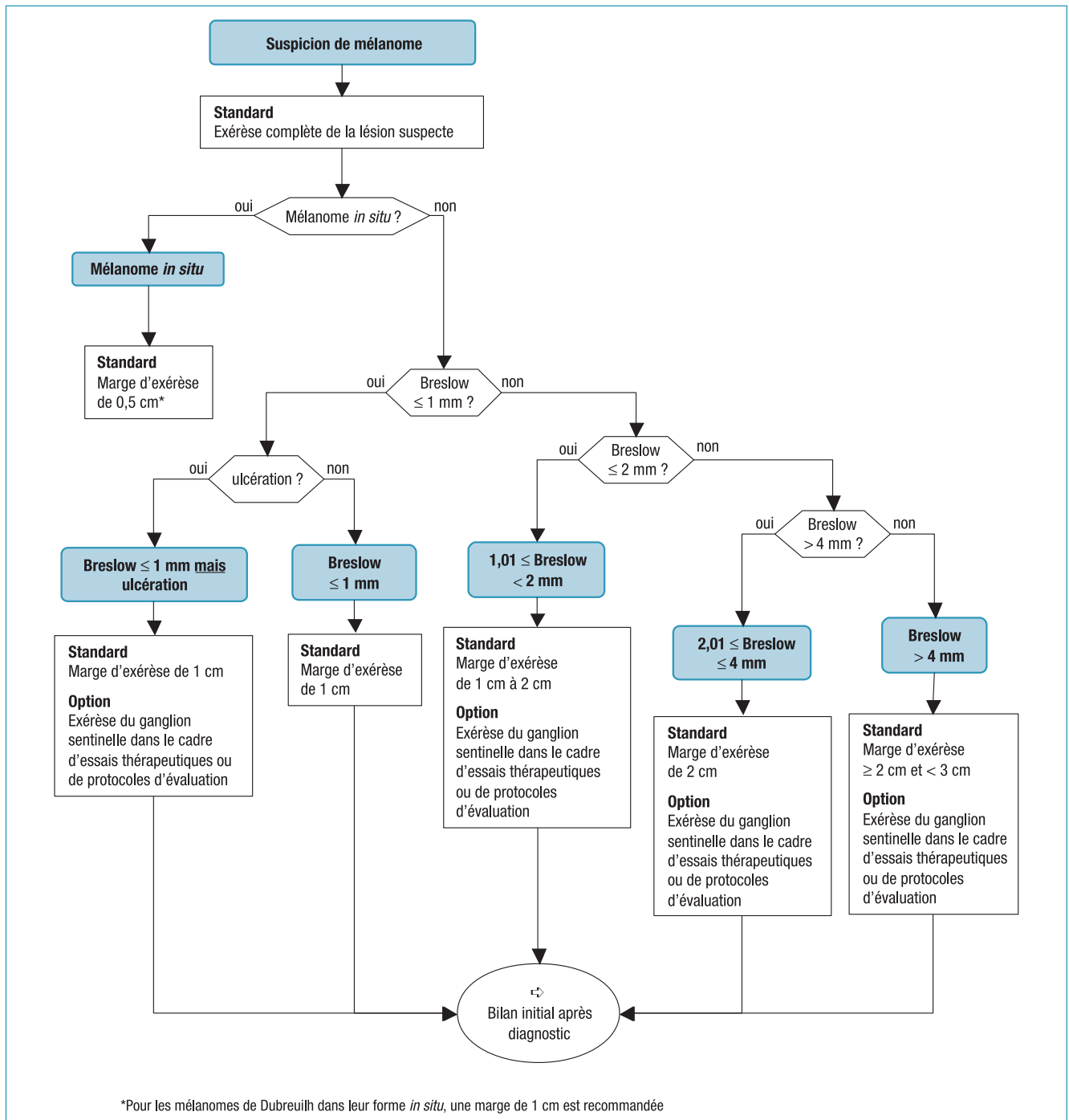
- examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà,
- éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.

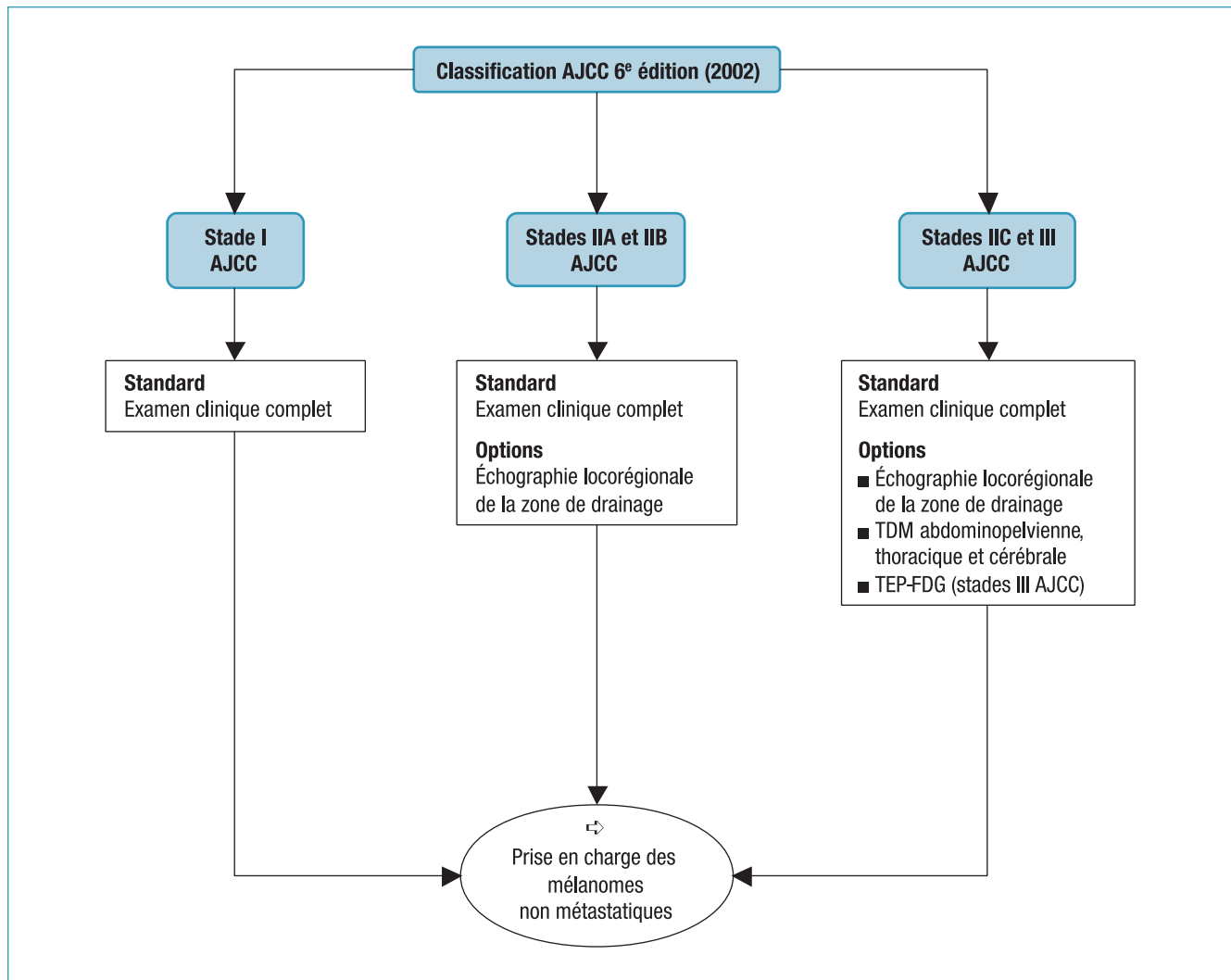
Options

- échographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années,
- des examens d'imagerie complémentaires (TEP-FDG, TDM abdominopelvienne, cérébrale ou thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.

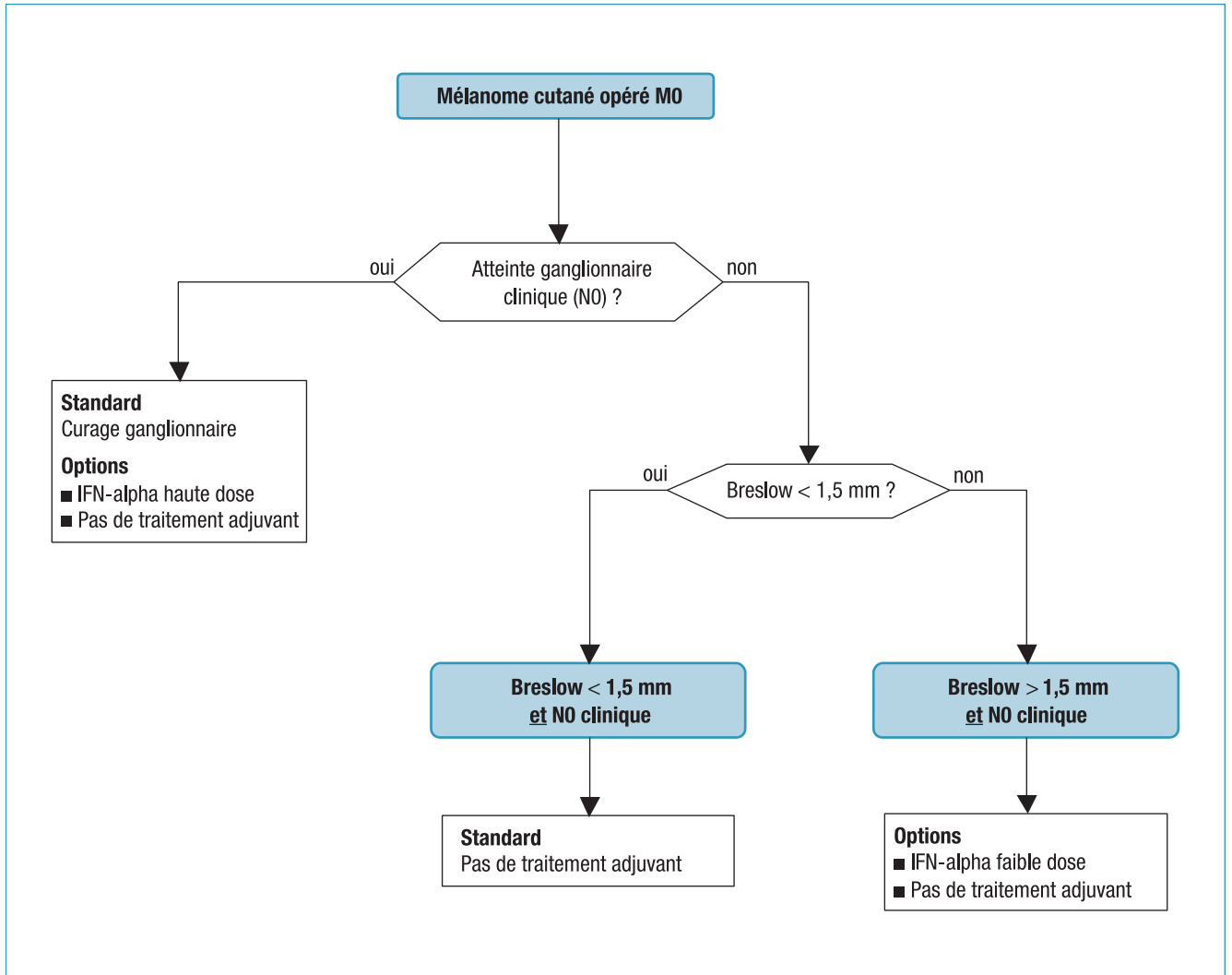
Annexes

Annexe 1. Arbres de décision

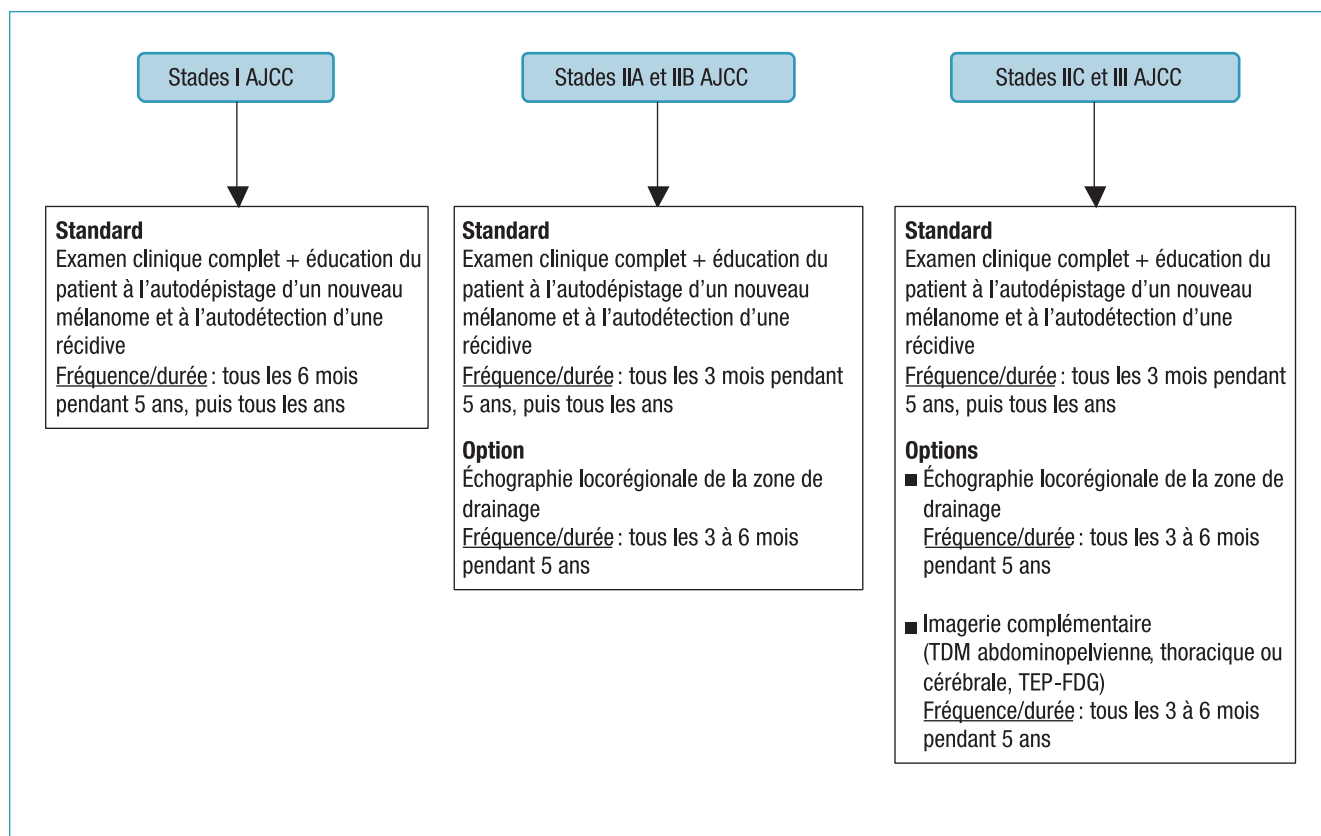




Arbre de décision n° 2. Bilan initial après diagnostic de mélanome.



Arbre de décision n° 3. Traitement adjuvant d'un mélanome cutané sans métastase à distance.



Arbre de décision n° 4. Surveillance*.

*Les recommandations établies reposent exclusivement sur l'accord d'experts.

Annexe 2. Stratégies de la recherche bibliographique

Tableau XXVII. – Sites Internet consultés.

Nom de l'organisme	Adresse URL
ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé)	http://www.anaes.fr/HAS/
ASCO guideline (American Society of Clinical Oncology)	http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002138,00.asp?
CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment)	http://www.ccohta.ca/
CCOPGI (Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative)	http://www.cancercare.on.ca/
Clinical evidence	http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp
Cochrane library	http://www.update-software.com/clibng/cliblogon.htm
COIN (Clinical Oncology International Network)	http://www.rcr.ac.uk/index.asp?PageID=380
NGC (National Guidelines Clearinghouse)	http://www.guideline.gov/
NHS HTA	http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/
NICE (National Institute for Clinical Evidence)	http://www.nice.org.uk/cat.asp?c=16422
SBU (The Swedish council on technology assessment in health care)	http://www.sbu.se/www/index.asp
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	http://www.sign.ac.uk/index.html
Thériaque	http://www.theriaque.org/

Tableau XXVIII. – Équations de recherche utilisées (base de données Medline® (OVID)).

Signification	Composition des équations
Recherche des articles portant sur l'exérèse du ganglion sentinelle dans la prise en charge des mélanomes cutanés 265 articles retrouvés	<ol style="list-style-type: none"> 1. (sentinel adj5 node\$1).ti. 2. (lymph\$ adj5 mapping).ti. 3. Sentinel Lymph Node Biopsy/ 4. Melanoma/ 5. Skin Neoplasms/ 6. 4 and 5 7. exp Biopsy/ 8. exp Lymph Nodes/ 9. Lymphatic Metastasis/pa [Pathology] 10. Lymphatic Metastasis/di [Diagnosis] 11. 1 or 8 or 10 12. (biopsy or mapping or identification or scanning or staging or evaluation or examination or local\$).ti. 13. 7 or 12 14. 11 and 13 15. 2 or 3 or 9 or 14 or 1 16. 6 and 15 17. sentinel.tw. 18. 17 and 16 19. sentinel lymph node biopsy/ 20. (sentinel adj node).ti. 21. lymphatic mapping.ti. 22. 19 or 20 or 21 23. melanoma/ 24. skin neoplasms/ 25. 23 and 24 26. 22 and 25 27. (editorial or news or letter).pt. or case report/ 28. in vitro/ 29. animal/ 30. 27 or 28 or 29 31. 26 not 30 32. limit 31 to human 33. limit 32 to (English or French) 34. limit 33 to review articles 35. 33 not 34

Tableau XXVIII. (suite) – Équations de recherche utilisées (base de données Medline® (OVID)).

Signification	Composition des équations
Recherche des articles portant sur les traitements adjuvants systémiques pour les mélanomes cutanés 101 articles retrouvés	<ol style="list-style-type: none"> 1. melanoma/th 2. melanoma/dt 3. 1 or 2 4. BCG vaccine/or cancer vaccines/ 5. levamisole/ 6. "G(M2) ganglioside"/ 7. cisplatin/ 8. dacarbazine/ 9. interleukin-2/ 10. tamoxifen/ 11. carmustine/ 12. antineoplastic combined chemotherapy protocols/ 13. (BCNU or DTIC or CCNU or IFN\$ or rIFN\$).ti. 14. exp interferon-alpha/ 15. interferon-gamma, recombinant/ 16. (adjuvant adj4 (immunother\$ or chemother\$ or hormonother\$)).ti. 17. or/4-16 18. 17 and 3 19. limit 18 to human 20. 19 not animal/ 21. limit 20 to (English or Frenh) 22. (editorial or news or letter).pt. or case report/ 23. 21 not 22 24. randomized controlled trial.pt. 25. random\$.ti. 26. random allocation/ 27. double-blind-method/ 28. or/24-27 29. 23 and 28 30. meta-analysis.pt. 31. (meta-analys\$ or metaanalys\$).tw. 32. ((systematic or quantitative) adj (overview\$ or review\$)).tw. 33. or/30-32 35. 23 and 33 36. 29 or 34
Recherche des articles portant sur la radiothérapie adjuvante pour les mélanomes cutanés 14 articles retrouvés	<ol style="list-style-type: none"> 1. melanoma/and skin neoplasms/ 2. Radiotherapy, Adjuvant/ 3. (adjuvant or postoperativ\$).ti 4. (radiotherap\$ or radiation or irradiation or radiochemotherap\$ or chemoradiotherap\$ or chemo-radiotherapy or radio-chemotherapy).ti. 5. exp *radiotherapy/ 6. 4 or 5 7. 6 and (2 or 3) 8. 7 and 1 9. limit 8 to (human and (English or French)) 10. (letter or news or editorial).pt. or case report/or in vitro/ 11. 9 not 10 12. 11 not animal/
Recherche des articles portant sur la définition des marges d'exérèse dans les mélanomes 17 articles retrouvés	<ol style="list-style-type: none"> 1. melanoma/su 2. ((surgical or excision or resection) adj3 margin\$1).ti. 3. neoplasm recurrence, local/ 4. 1 and 2 and 3 5. limit 4 to (human and (French or English)) 6. 5 not animal/ 7. (letter or news or editorial).pt. or case report/or in vitro/ 8. 6 not 7
Recherche des articles portant sur la définition des marges d'exérèse dans les lentigo malins et mélanomes sur mélanoses de Dubreuilh 16 articles retrouvés	<ol style="list-style-type: none"> 1. mohs surgery/ 2. Hutchinson's Melanotic Freckle/ 3. lentigo/4. (1 and 2) or (1 and 3) 5. case reports.pt. 6. letter.pt. 7. in vitro/ 8. news.pt 9. or/5-8 10. 4 not 9

Tableau XXVIII. (suite) – Équations de recherche utilisées (base de données Medline® (OVID)).

Signification	Composition des équations
Recherche des articles portant sur l'utilisation des marqueurs biologiques dans le bilan et le suivi des mélanomes cutanés 121 articles retrouvés	<ol style="list-style-type: none"> 1. tumor markers, biological/ 2. S100 proteins/ 3. cysteinyl dopa/ 4. lactate dehydrogenase/ 5. LDH.ti. 6. MIA.ti. 7. (S100 or S-100).ti. 8. melanoma inhibitory activity.ti. 9. (circulating adj1 (melanocytes or cells or melanoma)).ti. 10. marker\$.ti. 11. (or/2-10) and 1 12. melanoma/ 13. skin neoplasms/ 14. 12 and 13 15. 11 and 14 16. limit 15 to human 17. limit 16 to (English or French) 18. (letter or editorial or news).pt. or case report/or in vitro/or animal/ 19. 17 not 18
Recherche des articles portant sur les techniques d'imagerie dans le bilan et le suivi des mélanomes cutanés 89 articles retrouvés	<ol style="list-style-type: none"> 1. ultrasonography/ 2. ultraso\$.ti. 3. sonograph\$.ti. 4. echograph\$.ti. 5. compute\$ tomograph\$.ti. 6. HRCT.ti. 7. CT.ti. 8. exp tomography, x-ray/ 9. IRM.ti. 10. MRI.ti. 11. scan\$.ti. 12. exp magnetic resonance imaging/ 13. or/1-12 14. melanoma/ 15. skin neoplasms/ 16. 14 and 15 17. 13 and 16 18. limit 17 to human 19. limit 18 to (English or French) 20. (letter or editorial or news).pt. or case report/or in vitro/or animal/ 21. 19 not 20

Annexe 3. Recommandations internationales

Tableau XXIX. – Marges d'exérèse : recommandations internationales.

Organismes	Épaisseur de Breslow (classification)				
	Mélanome <i>in situ</i> (pTis)	[0-1 mm] (Pt1)	[1-2 mm] (Pt2)	[2 -4 mm] (Pt3)	> 4 mm (Pt4)
SIGN [8]	0,2-0,5 cm	1 cm	1-2 cm	2 cm	2 cm
American Academy of Dermatology Association [11]	0,5 cm	1 cm	2 cm	2 cm	Au moins 2 cm
OMS	0,5 cm	1 cm	1 cm ¹	2 cm	2 cm
Australie [9]	0,5 cm	1 cm	1 cm	1 cm	2 cm
Royaume-Uni [10]	0,2-0,5 cm	1 cm	1-2 cm	2-3 cm	2-3 cm
Pays-Bas [14]	0,5 cm	1 cm	1 cm	2 cm	Au moins 2 cm
Suisse [13]	0,5	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm

¹ si mélanome > 1,5 mm => marges de 2 cm.

Tableau XXX. – Traitements adjuvants : recommandations internationales.

Organismes	Recommandations
National health and medical research council Australie [9]	Il est recommandé d'inclure dans des essais thérapeutiques évaluant les traitements systémiques adjuvants les patients qui présentent un mélanome supérieur à 4 mm d'épaisseur et/ou un envahissement ganglionnaire. La radiothérapie postopératoire doit être envisagée de préférence pour résorber un envahissement local (supérieur à 4 mm d'épaisseur, nodules satellites ou envahissement neurotropique) ou régional (envahissements ganglionnaires multiples ou extracapsulaires).
Cancer care Ontario practice guidelines initiative Canada [12]	Il est recommandé de proposer un traitement adjuvant par l'interféron aux patients présentant un risque élevé de récurrence, à condition que les patients soient clairement informés des bénéfices et des risques liés à ce traitement et qu'ils acceptent de suivre ce traitement en toute connaissance de cause. Les données disponibles indiquent que ni l'interféron à haute dose, ni l'interféron à faible dose n'ont montré de bénéfice en termes de survie par rapport au bras contrôle (observation). Le <i>Melanoma Disease Site Group</i> est actuellement en train de revoir les nouvelles preuves disponibles et leur impact sur les recommandations existantes.
Dutch melanoma working party Pays-Bas [14]	La radiothérapie postopératoire peut être envisagée en cas de doute sur l'intégrité du curage ganglionnaire, à savoir en cas de marges de résection étroites ou en cas d'envahissement tumoral extracapsulaire. Bien que des résultats prometteurs concernant l'interféron alpha aient été rapportés, il n'existe pas d'attitude standard pour les indications des traitements systémiques adjuvants et il est recommandé d'inclure des patients dans des essais thérapeutiques.
Melanoma study group Royaume-Uni [10]	Le rôle de l'interféron en tant que traitement adjuvant doit être précisé (grade C, niveau I).
Scottish intercollegiate guidelines network Écosse [8]	La radiothérapie adjuvante n'est pas indiquée en routine chez les patients de stades II et III qui ont eu un curage ganglionnaire (grade D). Un traitement adjuvant à base d'interféron ne doit pas être proposé aux patients présentant un mélanome de stades II ou III (AJCC), en dehors d'un essai clinique (grade A). Il est recommandé d'inclure ces patients dans des essais thérapeutiques pour confirmer ou infirmer l'impact de l'interféron sur un allongement éventuel du temps jusqu'à progression après chirurgie. Les patients doivent être inclus dans des essais thérapeutiques pour continuer à tester l'efficacité des vaccins mélaniques.
Melanoma of the Swiss group for clinical cancer research Suisse [13]	Le curage ganglionnaire, la perfusion de membre isolé, la radiothérapie ou la chimiothérapie n'ont pas montré de bénéfices pour les patients atteints d'un mélanome cutané opéré. Plusieurs études ont montré un bénéfice sur la survie sans récurrence de l'interféron alpha adjuvant chez les patients à haut risque de récurrence, mais la posologie optimale et le type de molécule (pégylée ou conventionnelle) restent à définir. Par conséquent, il est essentiel que ce traitement soit évalué encore davantage dans le cadre d'essais randomisés menés dans des centres spécialisés.

Tableau XXXI. – Exérèse du ganglion sentinelle : recommandations internationales.

Organismes	Recommandations
Melanoma study Group Royaume-Uni [10]	L'exérèse du ganglion sentinelle peut être utilisée pour le <i>staging</i> des mélanomes de stade II dans des centres spécialisés dans le cadre d'essais cliniques. En l'absence de preuves évidentes concernant son impact clinique, l'exérèse du ganglion sentinelle n'est pas recommandée en routine.
Scottish intercollegiate guideline network Écosse [8]	L'exérèse du ganglion sentinelle doit être envisagée comme une technique de stadification chez les patients présentant un mélanome primitif d'épaisseur supérieure ou égale à 1 mm.
National health and medical research council Australie [9]	L'exérèse du ganglion sentinelle est indiquée dans les mélanomes d'épaisseur supérieure à 1 mm dans la mesure où la procédure est pratiquée par un chirurgien expérimenté dans le contexte d'un essai clinique.

Tableau XXXII. – Bilan et suivi des patients opérés : recommandations internationales.

Organismes	Recommandations	Pendant les 5 premières années de suivi					de 6 à 10 ans
		ex clinique	echo ggln	P-S100 sérique ²	Imagerie ³	ex clinique	
German society of dermatology Allemagne Mise à jour 2005, en cours	Stades I, ≤ 1 mm Stades I et II, > 1 mm Stades III ¹	6 mois 3 mois 3 mois	aucune 6 mois 3-6 mois	aucun 3-6 mois 3-6 mois	aucune Aucune ⁴ 6 mois	aucune 6-12 mois 6 mois	
	¹ incluant les envahissements locaux et régionaux. Les stades IIC de la nouvelle classification AJCC (< 4 mm d'épaisseur et présentant une ulcération) doivent être suivis comme les stades III ² la protéine S100 est le seul paramètre biologique reconnu pour la détection des récives ³ échographie abdominale et radiographie du thorax ou CAT, IRM ou TEP ⁴ un examen d'imagerie doit être réalisé tous les 6-12 mois pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant En Allemagne, les patients traités pour un mélanome cutané peuvent recevoir un soutien psychologique ainsi qu'une aide à la réadaptation. L'objectif d'un tel programme est de permettre au patient de faire face à leur cancer sans perturber leur vie personnelle ni professionnelle. De plus, si la tumeur ou son traitement ont été à l'origine de dommages fonctionnels, ce type de problème peut également être abordé lors du processus de réadaptation.						
National health and medical research council Australie [9]	Un suivi basé sur l'épaisseur de la tumeur doit être proposé aux patients qui présentent un mélanome invasif (niveau de preuve III). Le suivi doit comprendre la palpation, détecter les récives locales, les métastases en transit et les zones d'envahissement ganglionnaire et un examen général de la peau doit détecter d'éventuels nouveaux mélanomes primaires ou d'autres cancers de la peau. Les examens d'imagerie tels que le scanner, l'IRM et la TEP doivent être utilisés uniquement en cas de signes d'appel qui suggèrent la présence de métastases. Il n'est pas recommandé de procéder à des séries d'examens à outrance pour la détection de métastases systémiques chez les patients porteurs d'un mélanome primaire.						
Dutch melanoma working party Pays-Bas [14]	La stadification des patients porteurs d'un mélanome de stades I et IIA ne doit pas être réalisée par des techniques d'imagerie. L'autoévaluation doit être enseignée aux patients traités pour un mélanome cutané. Aucune surveillance ne doit être proposée aux patients porteurs d'un mélanome <i>in situ</i> . Les patients porteurs d'un mélanome invasif opéré doivent être suivis tous les 3 mois pendant 3 ans. Cette surveillance doit être prolongée pour les tumeurs dont l'épaisseur est supérieure à 1 mm (tous les 6 mois pendant 2 années supplémentaires).						
Melanoma study group Royaume-Uni [10]	Un suivi sur 5 ans est en principe recommandé pour les patients traités pour un mélanome cutané d'épaisseur inférieure à 1,5 mm. La durée du suivi peut être augmentée en cas de signes histologiques de rechute. Un suivi de 10 ans est recommandé pour les patients traités pour un mélanome cutané d'épaisseur supérieure à 1,5 mm. Aucun protocole de surveillance ne doit être proposé aux patients porteurs d'un mélanome <i>in situ</i> . Les patients doivent être activement impliqués dans la surveillance des récives : l'auto-examination doit leur être enseignée. Les tests de routine tels que les bilans sanguins, les radiographies ou les échographies ne sont pas nécessaires en l'absence de signes d'appel.						
Scottish intercollegiate guidelines network Écosse [8]	Qui doit être suivi : les patients présentant un mélanome <i>in situ</i> n'ont pas besoin d'un suivi particulier (grade D). Un suivi doit être envisagé pour les patients qui présentent un mélanome invasif. Pour les stades III avec envahissement ganglionnaire, le suivi doit être allongé, si possible tout au long de la vie. Comment sont détectées les récives : les numérations sanguines en routine, les tests de fonction hépatique, le dosage des marqueurs tumoraux, les radiographies, les échographies, les scanners et les dosages de LDH ne sont pas recommandés pour un patient asymptomatique en dehors d'un plan de suivi préétabli (grade D). Les patients doivent apprendre des techniques d'auto-évaluation pour détecter des récives locales ou régionales ou l'apparition de lésions secondaires.						

Tableau XXXII. (suite) – Bilan et suivi des patients opérés : recommandations internationales.

Organismes	Recommandations
Melanoma of the swiss group for clinical cancer research Suisse [13]	Le suivi envisagé doit être établi en fonction du pronostic et doit inclure un soutien psychologique pour le patient. Pour les patients traités pour un mélanome d'épaisseur inférieure à 1 mm, aucun examen d'imagerie ne doit être envisagé dans le cadre du suivi. Un examen clinique complet doit être réalisé tous les 6 mois dans les 5 premières années après le diagnostic initial, puis tous les ans. Pour les patients traités pour un mélanome dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm le suivi par imagerie doit comprendre une radiographie du thorax, une échographie des aires ganglionnaires et de l'abdomen tous les ans au cours des 5 premières années. Aucun examen d'imagerie n'est recommandé au-delà de la 5 ^e année de suivi. Un examen clinique complet doit être réalisé tous les 3 mois au cours des 3 premières années, puis tous les 6 mois les 2 années suivantes et tous les ans au-delà de 5 ans de suivi. Pour les patients traités pour un mélanome cutané dont l'épaisseur est supérieure ou égale à 4 mm et/ou présentant un envahissement ganglionnaire, le suivi par imagerie doit comprendre une échographie des aires ganglionnaires et une TEP (ou une TDM) thoraco-abdominopelvienne tous les ans au cours des 5 premières années de suivi. Aucun examen d'imagerie n'est recommandé ensuite. Un examen clinique complet doit être réalisé tous les 3 mois pendant les 3 premières années, tous les 6 mois les 2 années suivantes puis tous les 6 à 12 mois au-delà de la 5 ^e année de suivi.

Annexe 4. Définition des critères de jugement diagnostiques

Tableau XXXIII. – Tableau de contingence.

	Maladie+ (a + c)	Maladie- (b + d)
Signe ou test+ (a + b)	Vrai positif (a)	Faux positif (b)
Signe ou test- (c + d)	Faux négatif (c)	Vrai négatif (d)

N = a + b + c + d

Tableau XXXIV. – Définition des critères de jugement diagnostiques.

Paramètres	Définitions d'après Grenier <i>et al.</i> [217]
Vrais positifs	Présence d'un signe ou résultat positif d'un test parmi les patients atteints par la maladie cherchée ou étudiée. Le taux de vrais positifs est la sensibilité.
Faux positifs	Présence d'un signe ou résultat positif d'un test parmi les sujets qui, au sein d'un groupe de sujets soumis à un examen clinique ou à un test diagnostique, ne sont pas atteints de la maladie cherchée. Le taux des faux positifs est le complément à 1 de la spécificité (1 – Sp).
Vrais négatifs	Absence d'un signe ou résultat négatif d'un test parmi les sujets qui, au sein d'un groupe de sujets soumis à un examen clinique ou à un test diagnostique, ne sont pas atteints de la maladie cherchée. Le taux de vrais négatifs est la spécificité.
Faux négatifs	Absence d'un signe ou résultat négatif d'un test parmi les patients atteints de la maladie cherchée ou étudiée. Le taux des faux négatifs est le complément à 1 de la sensibilité (1 – Se).
Prévalence	Probabilité <i>a priori</i> ou probabilité pré-test ou probabilité primaire de la maladie dans la population donnée. La probabilité primaire n'est dépendante d'aucun autre facteur : c'est une probabilité non conditionnelle.
Sensibilité	Taux de vrais positifs (présence d'un signe ou résultat positif du test) parmi les sujets atteints de la maladie. La sensibilité est une probabilité conditionnelle. Le calcul ne fait pas intervenir la notion de prévalence de la maladie. Se = a/a + c = taux des vrais positifs
Spécificité	Taux de vrais négatifs (absence d'un signe ou résultat négatif du test) parmi les sujets qui ne sont pas atteints de la maladie. La spécificité est une probabilité conditionnelle. Le calcul ne fait pas intervenir la notion de prévalence de la maladie. Sp = d/b + d = taux des vrais négatifs
Valeur prédictive positive	Probabilité qu'un patient qui présente le signe ou dont le résultat du test est positif soit réellement atteint de la maladie. La valeur prédictive positive est une probabilité conditionnelle. Le calcul impose de connaître la prévalence de la maladie. VPP = a/a + b
Valeur prédictive négative	Probabilité qu'un patient qui ne présente pas le signe ou dont le résultat du test est négatif soit réellement indemne de la maladie. La valeur prédictive négative est une probabilité conditionnelle. Le calcul impose de connaître la prévalence de la maladie. VPN = d/c + d
Exactitude, efficacité diagnostique ou précision	Taux de résultats exacts du test (vrais positifs et vrais négatifs) parmi tous les résultats. Exact = (a + d)/(a + b + c + d)
Rapports de vraisemblance	Le rapport de vraisemblance d'un signe ou du résultat d'un test est le rapport de la fréquence (vraisemblance) de ce signe ou de ce résultat respectivement parmi les patients atteints de la maladie et parmi les sujets non malades dont on cherche à les distinguer. Lorsque le signe ou le test est binaire, il comporte deux réponses possibles : le signe peut être présent ou absent, le test peut être positif ou négatif. Si le signe est présent ou le test est positif, le rapport est le rapport de vraisemblance positif (RV (+)) : RV (+) = Se/1 – Sp = taux de vrais positifs/taux de faux positifs Si le signe est absent ou le test est négatif, le rapport est le rapport de vraisemblance négatif (RV (-)) : RV (-) = 1 – Se/Sp = taux de faux négatif/taux de vrais négatifs.

Annexe 5. Évaluation technologique : place de la TEP-FDG

Présentation du texte extrait du document « Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de la TEP-FDG en cancérologie – chapitre sur les mélanomes cutanés » (disponible sur le site Internet des SOR <http://www.fnclcc.fr>)

DÉTECTION DES MÉTASTASES À DISTANCE

Document initial 2002 : Douze études ont porté sur la détection de métastases chez des patients porteurs de mélanome. Elles ont concerné au total 669 patients dans des séries comportant de 12 à 100 patients (*Tableau XXXV* et *Tableau XXXVI*). Les critères d'inclusion des patients ont été différents d'une étude à l'autre. Ils ont concerné soit le bilan de l'extension initiale quel que soit le statut clinique, soit le bilan de métastases connues ou cliniquement suspectes, soit la détection de métastases occultes. Les techniques de référence ont été variables selon les études, mais également au sein d'une même série de patients, ce qui rend difficile l'expression des résultats : ensemble d'arguments cliniques, d'imagerie conventionnelle, d'anatomopathologie (histologie ou cytologie) et suivi sur plusieurs mois (moyenne 6 mois) avec répétition d'examen d'imagerie. Les résultats globaux concernant la TEP-FDG ont été les résultats suivants : par patient, la sensibilité s'échelonne de 72 à 100 %, la spécificité de 56 à 95 %, l'exactitude de 86 à 100 %. Par lésion, il a été retrouvé une sensibilité de 54 à 100 %, une spécificité de 43 à 100 % et une exactitude de 65 à 95 %. Une comparaison avec la tomодensitométrie a été effectuée dans quatre études : la sensibilité de la TDM a varié de 55 à 57 %, la spé-

cificité de 45 à 84 % et l'exactitude de 56 à 70 %. Les faux négatifs expliquant les faibles valeurs de sensibilité ont été dans une très forte proportion liés à la petite taille des lésions (quelques millimètres). Ceci a été plus particulièrement noté pour les localisations parenchymateuses pulmonaires [218]. D'autres faux négatifs ont été expliqués par l'existence de lésions peu évolutives ou même involutives [219]. Enfin, un faux négatif a été expliqué par un problème de méthodologie (absence de correction d'atténuation) [220]. Les faux positifs ont été liés le plus souvent à l'existence de processus inflammatoire ou infectieux, parfois à la découverte d'autres localisations cancéreuses : thyroïde, poumon [219]. Tyler *et al.* ont démontré l'intérêt de la bonne connaissance du contexte clinique [221]. Il ressort de l'analyse de ces études que l'examen TEP-FDG a révélé davantage de localisations métastatiques que l'examen clinique ou les examens d'imagerie conventionnelle. Ces nouveaux foyers ont été alors validés par des examens conventionnels orientés ou une biopsie. Dans certains cas, le diagnostic par TEP-FDG a précédé de plusieurs mois l'émergence clinique ou le diagnostic par imagerie (jusqu'à 11 mois dans l'étude de Hsueh *et al.* qui a porté sur l'apport de la TEP dans le suivi) [222]. Deux études ont rapporté des résultats dans la détection des métastases « occultes » [223] ou « silencieuses » [220]. De bonnes performances ont été constatées, meilleures que celles des examens conventionnels. Cependant, Acland *et al.* ont clairement différencié les résultats en fonction du stade de la maladie (classification du MD Anderson) : les performances ont été moins bonnes pour les stades II que

Tableau XXXV. – TEP-FDG : détection des métastases (résultats par patients).

Références	Caractéristiques des patients	Méthodes de référence	Techniques	Se	Sp	Exact	VPP	VPN
Études prospectives								
Valk <i>et al.</i> (1996) [225]	35 patients Suspicion de métastases ou récurrence	Histo ou IC + clinique + suivi	TEP-FDG	96 %	87 %	95 %	96 %	87 %
Holder <i>et al.</i> (1998) [239]	100 patients Stades II à IV : BE	Histo ou IC	TEP-FDG TDM	94 % 55 %	83 % 84 %	89 % 70 %	86 % 79 %	93 % 64 %
Hsueh <i>et al.</i> (1998) [222]	87 patients Patients en RCC Recherche de métastases occultes	Suivi + IC + clinique + histo (6 et 12 mois)	TEP-FDG	72 % ¹ (61 % ²)	92 % ¹ (94 % ²)	86 % ¹	78 % ¹	89 % ¹
Rinne <i>et al.</i> (1998) [240]	52 patients BE initial 48 patients Suspicion de métastases (suivi)	Histo ou IC + suivi	TEP-FDG TDM	100 % –	94 % 83 %	100 % 77 %	np	np
Eigtved <i>et al.</i> (2000) [220]	38 patients Stades II à III Suspicion de métastase	Histo (29) ou IC	TEP-FDG IC	97 % 62 %	56 % 22 %	87 % np	86 % 72 %	83 % 15 %
Étude rétrospective								
Acland <i>et al.</i> (2000) [223]	54 patients Recherche de métastases occultes	Histo + suivi (6 et 12 mois)	TEP-FDG	87 %	78 %	np	np	np

¹ résultats à 6 mois ; ² résultats à 12 mois ; BE : bilan d'extension ; Exact : exactitude ; histo : histologie ; IC : imagerie conventionnelle ; RCC : rémission clinique complète ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; TDM : tomодensitométrie.

Tableau XXXVI. – TEP-FDG : détection des métastases (résultats par lésions).

Références	Caractéristiques des patients	Nombre de lésions	Méthodes de référence	Techniques	Se	Sp	Exact	VPP	VPN
Études prospectives									
Valk <i>et al.</i> (1996) [225]	35 patients Suspicion de métastases ou récurrence	60	Histo ou IC + clinique + suivi	TEP-FDG TDM	96 % 55 %	np np	np np	np np	np np
Boni <i>et al.</i> (1995) [224]	15 patients Métastases connues ou suspectées	39	Histo ou IC + clinique	TEP-FDG	91 % (97 % ¹)	67 %	87 %	94 %	57 %
Steinert <i>et al.</i> (1995) [241]	33 patients Métastases connues ou Breslow > 1,5 mm BE initial	53	Histo ou IC + clinique + suivi	TEP-FDG	92 %	77 %	89 %	92 %	76 %
Gritters <i>et al.</i> (1993) [218]	12 patients Breslow > 2,5 mm BE initial	52	Histo ou IC + clinique	TEP-FDG	54 % (96 % ²)	100 %	65 %	100 %	20 %
Rinne <i>et al.</i> (1998) [240]	52 patients BE initial	9	Histo ou IC + suivi	TEP-FDG TDM	100 % np	94 % 80 %	95 % 68 %	np np	np np
	48 patients Suspicion de métastases (suivi)	121		TEP-FDG TDM	92 % 57 %	94 % 45 %	92 % 56 %	np np	np np
Tyler <i>et al.</i> (2000) [221]	95 patients stades III	234	Histo + suivi	TEP-FDG	87 %	44 %	np	79 % (91 % ³)	59 %
Étude rétrospective									
Damian <i>et al.</i> (1996) [219]	100 patients Tous stades	639	Histo ou IC + clinique	TEP-FDG	93 %	np	np	np	np
Total		1 207							

¹ métastases de moins de 5 mm exclues ; ² métastases pulmonaires exclues ; ³ connaissance du contexte clinique ; BE : bilan d'extension ; Exact : exactitude ; histo : histologie ; IC : imagerie conventionnelle ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; TDM : tomодensitométrie ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; np : non précisé.

pour les stades III. Une étude a rapporté et souligné l'intérêt de la TEP-FDG dans la découverte d'un second cancer [224]. Les meilleures performances de détection ont concerné les sites abdominaux (y compris hépatiques et ganglionnaires), le médiastin, les nodules sous-cutanés et les métastases osseuses. Au niveau pulmonaire, les données semblent contradictoires : pour certains, la sensibilité a atteint 100 % [220, 224], pour d'autres [218], la sensibilité de détection a été faible, ce qui est expliqué par la petite taille des métastases. Ces contradictions peuvent être expliquées en partie par une sélection différente des patients. Au niveau cérébral, bien que certaines métastases aient fixé le FDG, l'ensemble des auteurs a émis des réserves en raison de la forte fixation physiologique cérébrale. D'ailleurs, certains auteurs n'ont pas inclus l'exploration cérébrale dans l'examen au FDG. Trois études ont mentionné le pourcentage de patients pour lesquels il y avait eu une modification de la prise en charge : 22 % [219], 36 % [225] et 15,1 % [221]. Deux études ont précisé le changement de stadification, conséquence des résultats de l'examen TEP-FDG, par rapport aux examens conventionnels : 35 et 34 % respectivement pour les études de Acland et Eigved [220, 223]. Aucune étude n'a évalué la valeur de la TEP-FDG dans le suivi sous traitement. Seuls Damian *et al.* ont mentionné dans leurs résultats que des études répétées par TEP-FDG ont été effectuées chez

9 patients traités par chimiothérapie ou immunothérapie. Les auteurs n'ont pas détaillé les résultats mais ont simplement signalé si l'étude TEP montrait une réponse ou un manque de réponse [219]. L'analyse de ces études suggère des commentaires. Il a notamment été constaté :

- une hétérogénéité des séries de patients, de la méthodologie d'examen, des méthodes de référence utilisées pour la validation dans chaque série,

- parfois un manque de clarté dans la lecture des résultats.

Ces études représentent un travail de « débroussaillage » sur lequel il est difficile de s'appuyer pour établir les standards d'utilisation de la TEP-FDG dans le mélanome. Un certain nombre de questions persistent : la place exacte de l'examen dans l'arbre décisionnel et son association avec d'autres techniques d'imagerie, sa place exacte dans le suivi, son intérêt (à ce jour non démontré) dans le suivi sous traitement et enfin son impact sur la survie sans récurrence et la survie globale des patients. Ces commentaires sont en accord avec les conclusions de deux revues de la littérature [226, 227]. Ces études ont retenu la majorité des articles sélectionnés pour la rédaction des SOR. Elles confirment les performances de la TEP-FDG pour le diagnostic des métastases et son impact potentiel sur la prise en charge.

Mise à jour 2003 : Une nouvelle étude rétrospective sur une série de 35 patients porteurs d'un mélanome a évalué les performances de la TEP-FDG dans le *staging* préthérapeutique par comparaison avec les techniques conventionnelles (examen clinique et imagerie conventionnelle) [228]. Les techniques d'imagerie conventionnelles n'ont révélé aucune métastase à distance, alors que l'examen TEP-FDG a identifié des métastases chez 3 patients initialement classés en stades I et II et chez 5 patients initialement classés en stades III. La stadification a été concordante entre l'examen TEP-FDG et l'imagerie conventionnelle pour 17 des 35 patients (49 %). Pour les 18 autres patients pour lesquels les résultats entre la TEP et l'imagerie conventionnelle ont été discordants, 14 ont été sur-stadifiés et 4 ont été sous-stadifiés par la TEP-FDG. Considérant les différences de stratégies thérapeutiques proposées en fonction du *staging* préthérapeutique, ces résultats soulignent la valeur ajoutée des informations apportées par la TEP-FDG qui semble permettre la détection de métastases non visibles en imagerie conventionnelle. Une nouvelle série prospective sur 9 patients porteurs d'un mélanome au stade avancé a évalué les performances de la TEP-FDG pour réaliser le bilan d'extension [229]. Les résultats en termes d'exactitude ont été de 83 % pour l'examen TEP *versus* 65 % pour les techniques protocoles standards [229]. La question de l'inclusion systématique des membres

inférieurs dans l'exploration TEP-FDG des patients atteints d'un mélanome cutané a été posée dans l'étude publiée par Löffler *et al.* en 2003 [230]. Cette étude rétrospective a porté sur 153 patients, dont 53 présentaient une image TEP suspecte au niveau des jambes, compatible avec un mélanome localisé, sans que la fixation du FDG semble liée à la taille de la tumeur ($p > 0,05$). Parmi ces 53 patients, 15 ont présenté une fixation isolée au niveau de la jambe, parmi lesquels 11 mélanomes primitifs connus, 1 localisation métastatique, 1 cas de dermatofibrome et 2 cas bénins. Les 38 autres patients présentaient un stade métastatique. Les auteurs de cet article recommandent donc de ne pas réaliser de manière systématique une exploration étendue à l'ensemble des membres inférieurs à l'exception des patients ayant une pathologie tumorale primitive à ce niveau [230].

DÉTECTION DES MÉTASTASES GANGLIONNAIRES RÉGIONALES

Document initial 2002 : Six études concernant la détection des métastases ganglionnaires régionales ont été retenues pour l'analyse avec au total 206 patients (Tableau XXXVII et Tableau XXXVIII). Cinq d'entre elles ont comparé systématiquement TEP-FDG et histopathologie, soit après évidement complet, soit après évidement limité ou biopsie exérèse du ganglion sentinelle. Les résultats en sensibilité ont varié

Tableau XXXVII. – TEP-FDG : détection des métastases ganglionnaires (résultats par patients).

Références	Caractéristiques des patients	Nombre d'aires ganglionnaires	Se	Sp	VPP	VPN
Études prospectives						
Wagner <i>et al.</i> (1997) [242]	11 patients Haut risque de N+	14	100 %	100 %	100 %	100 %
Macfarlane <i>et al.</i> (1998) [243]	22 patients Breslow > 1,5 mm NO (ELND) + N ₁ (TLND)	24	85 %	91 %	92 %	83 %
Wagner <i>et al.</i> (1999) [231]	70 patients Stades T2-4 NO MO et Stades TX N2b MO en RL	89	17 %	96 %	50 %	82 %
Crippa <i>et al.</i> (2000) [233]	38 patients Stade III (TNLD)	56	95 %	84 %	92 %	89 %
Belhocine <i>et al.</i> (2002) [235] Mise à jour 2003	21 patients Stades I et II	np	14 %	93 %	67 %	50 %
Étude rétrospective						
Wagner <i>et al.</i> (2001) [232]	45 patients N+	49	> 90 % ¹ (< 14 % ²)	np	np	np
Total	207					

¹ volume tumoral > 78 mm³ ; ² volume tumoral < 127 mm³ ; ELND : *elective lymph node dissection* ; ggnaires : ganglionnaires ; RL : récurrence locorégionale cutanée ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; TLND : *therapeutic lymph node dissection* ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; np : non précisé.

Tableau XXXVIII. – TEP-FDG : détection des métastases ganglionnaires (résultats par ganglions).

Références	Caractéristiques des patients	Nombre de Techniques ganglions	Se	Sp	VPP	VPN
Blessing <i>et al.</i> (1995) [234] ¹	20 ganglions cliniquement suspects	83	TEP-FDG 74 % échographie 73 %	93 % 63 %	93 % 90 %	84 % 82 %

¹ étude rétrospective ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

de 14 à 100 %. Les résultats en spécificité ont été plus homogènes (91 à 93 %). Deux études de Wagner *et al.* ont illustré les limites de la méthode [231, 232]. Dans l'étude de 1999, qui donne des résultats faibles en sensibilité (17 %), les faux négatifs sont expliqués par la sélection des patients, tous NO clinique au moment de l'examen [231]. Les résultats histologiques objectivement la petite taille de la masse tumorale : 4,3 mm³ en moyenne, alors que la résolution de l'appareillage ne détecte logiquement que des masses tumorales de 65 mm³. En revanche, ces micrométastases ont été détectées par la technique de biopsie du ganglion sentinelle avec une grande sensibilité (94,5 %). Dans l'étude de 2001, tous les patients étaient N+ après analyse histologique [232]. Le but de cette étude a été de déterminer le volume tumoral minimal détecté par la technique TEP-FDG : au-delà d'un volume de 80 mm³, la sensibilité est de 90 %. En dessous de cette valeur la sensibilité a chuté très fortement. Si l'on exclut les micrométastases, les performances en sensibilité sont meilleures : de 74 à 100 %. L'étude de Crippa *et al.* a constaté qu'une taille inférieure ou égale à 5 mm s'accompagnait d'une baisse significative de la sensibilité de détection : 23 % *versus* 83 % et 100 % pour des métastases respectivement de 6 à 10 mm et de plus de 10 mm [233]. Cependant, les faux positifs ne sont pas rares et correspondent à des lésions inflammatoires ou infectieuses. Ainsi, il est recommandé d'attendre un délai suffisant après la chirurgie de la tumeur primitive (3 à 4 semaines) pour minimiser cet écueil qui altère les performances en termes de spécificité et d'être attentif aux signes d'inflammation ou d'infection. Les techniques d'imagerie conventionnelle et l'examen clinique sont reconnus peu performants pour l'établissement du statut ganglionnaire en cas de micro-envahissement. Cependant, les résultats de Blessing *et al.* qui ont comparé TEP-FDG et échographie n'ont pas fait apparaître une différence très importante entre ces deux techniques pour le diagnostic de macrométastases [234].

Mise à jour 2003 : Quatre nouvelles études ont évalué les performances de la TEP-FDG pour la détection des métastases ganglionnaires régionales [228, 235-237]. L'étude prospective de Belhocine *et al.* a porté sur une série de 21 patients (stades IA, IB ou II) et a montré les résultats insuffisants de la TEP-FDG, en termes de sensibilité et de spécificité, pour la détection des métastases ganglionnaires par rapport à la technique du ganglion sentinelle [235] (Tableau XXXVII). Dans cette étude, l'examen TEP a présenté une sensibilité de 14 %, une spécificité de 93 %, une VPN de 68 % et une VPP de 50 % *versus* 86 %, 100 %, 93 % et 100 % pour la technique du ganglion sentinelle. L'exactitude diagnostique de l'examen TEP-FDG n'a été que de 67 % (IC 95 % 47-87) *versus* 95 % (IC 95 % 86-104) pour la technique du ganglion sentinelle [235]. L'étude prospective de Havenga *et al.*, sur 55 patients porteurs d'un mélanome cutané supérieur à 1 mm et cliniquement NO, ont montré que l'examen TEP-FDG n'était pas performant chez ces patients par comparaison avec les performances de la technique du ganglion sentinelle [236]. Le seuil de détectabilité de la TEP-FDG est insuffisant et ne permet pas la détection des métastases ganglionnaires de petites

tailles par la technique du ganglion sentinelle : seuls 2 des 13 patients présentant un envahissement ganglionnaire ont été détectés par la TEP. Les métastases ganglionnaires de ces 2 patients étaient de 7 et 8 mm. Dans tous les autres cas (sauf un), le diamètre des métastases ganglionnaires était inférieur ou égal à 5 mm [236]. La série rétrospective publiée par Jenicke *et al.* a porté sur 35 patients porteurs d'un mélanome cutané confirmé histologiquement [228] et les résultats ont montré que les faux négatifs de la TEP concernaient principalement des métastases ganglionnaires localisées à proximité des aires cutanées. Une étude de cohorte publiée en 2003 sur 308 patients a montré que l'examen TEP-FDG était moins performant que la technique du ganglion sentinelle pour l'identification des métastases ganglionnaires [237]. L'objectif de cette étude a été d'estimer la valeur prédictive de la TEP-FDG dans le bilan initial des mélanomes, sur la base des caractéristiques morphométriques du ganglion sentinelle. L'analyse par régression logistique a montré qu'aucun des indicateurs pris en compte (âge, sexe, critères de Breslow, site de la tumeur primitive) n'avait de valeur prédictive sur la positivité de la TEP, quel que soit le seuil de détection de l'appareil utilisé. Seul le volume tumoral présent dans le ganglion sentinelle s'est avéré être un facteur prédictif de la détectabilité des métastases ganglionnaires par la TEP (cette information n'étant disponible que lorsque la biopsie du ganglion sentinelle avait été réalisée). Ainsi, la TEP avec une résolution de 5 mm détecterait seulement 15 à 49 % des ganglions positifs. Le volume tumoral médian des ganglions positifs lors de la chirurgie du ganglion sentinelle n'a été que de 0,15 mm³ (extrême 0,001-118,86) et 70 % des métastases ganglionnaires étaient inférieures à 1 mm³ [237].

DIAGNOSTIC DE RÉCIDIVE

Document initial 2002 : Cette question n'a pas été abordée spécifiquement lors de l'élaboration initiale du document 2002.

Mise à jour 2003 : L'étude prospective de Mijnhout *et al.* a inclus 68 patients traités initialement pour un mélanome et présentant une suspicion de récurrence non confirmée par l'imagerie conventionnelle ou pour laquelle subsistait un problème diagnostique non résolu [238]. Le diagnostic et la stratégie thérapeutique proposée à chaque patient ont été évalués avant, directement après, et 6 mois après l'examen TEP. Cinquante-huit patients ont été évalués et la TEP a conduit à une modification de stratégie thérapeutique dans 40 % des cas et conforté les choix thérapeutiques dans 40 % des cas.

CONCLUSION

Les données de la littérature montrent des performances de l'examen TEP-FDG supérieures à celles des examens d'imagerie conventionnelle et de l'examen clinique pour la détection des métastases à distance. La stadification des patients est plus fiable avec la TEP-FDG et l'impact sur la prise en

charge thérapeutique semble élevé. Les études réalisées pour l'évaluation des performances de la TEP-FDG dans la détection des métastases ganglionnaires régionales montrent à l'évidence que l'examen au FDG n'a pas de place dans le diagnostic des micrométastases ganglionnaires. Ces performances sont cependant intéressantes dans l'optique d'un dépistage non invasif des métastases ganglionnaires (ganglions macrométastatiques mais non palpables ou ganglions palpables mais de malignité incertaine). L'avantage réel de la TEP-FDG est d'effectuer en un seul examen le bilan d'extension corps entier. Un geste chirurgical ganglionnaire peut alors être évité en cas de détection de métastases à distance. L'examen TEP-FDG semble performant dans le bilan des rechutes ou dans la recherche de récurrences, mais ces résultats doivent être analysés en regard des possibilités thérapeutiques. Les constatations faites dans la série rétrospective de Löffler *et al.* peuvent être utiles pour raccourcir le temps d'examen.

CONFRONTATION

Les nouvelles données identifiées sont cohérentes avec les données présentées dans le document initial et ne modifient pas la classification en Standards, Options et Recommandations. La TEP-FDG reste contre-indiquée pour la recherche des micrométastases ganglionnaires (Standard, niveau de preuve B2) et reste une Option pour le bilan de l'extension initiale des patients porteurs de mélanome à risque métastatique élevé (niveau de preuve B2) et pour le bilan d'opérabilité d'une métastase présumée unique (niveau de preuve B2). Les données identifiées concernant la recherche de récurrence dans le suivi présentent un niveau de preuve supérieur par rapport aux données ayant servi à l'élaboration des recommandations du document initial. Les recommandations s'appuient en 2003 sur une étude prospective de 68 patients et préconisent de continuer à évaluer l'intérêt de la TEP-FDG dans le suivi dans le cadre de protocoles évalués (niveau de preuve B2).

Standards, Options et Recommandations

Place de la TEP-FDG dans la prise en charge des patients atteints de mélanomes cutanés

Standard

La TEP-FDG n'est pas indiquée pour la recherche des micrométastases ganglionnaires (niveau de preuve B2).

Options

La TEP-FDG ne peut être une alternative à la chirurgie du ganglion sentinelle (niveau de preuve B2), sauf pour le dépistage non invasif des métastases ganglionnaires (niveau de preuve B2).

L'examen TEP-FDG peut être utilisé :

- pour le bilan de l'extension initiale des patients porteurs de mélanome à risque métastatique élevé (stade III AJCC) dans la perspective d'une stratégie de prise en charge à visée curative (niveau de preuve B2),
- pour le bilan d'opérabilité d'une métastase présumée unique (niveau de preuve B2).

Indication à confirmer dans le cadre de protocoles évalués

La TEP-FDG peut être indiquée pour la recherche de récurrences dans le suivi dans le cadre de protocoles évalués (niveau de preuve B2).

De nouvelles études doivent être conduites pour préciser la place de la TEP-FDG dans l'arbre décisionnel et son association avec d'autres techniques d'imagerie ainsi que dans le suivi des patients et dans l'évaluation de la réponse au traitement (accord d'experts), en tenant compte des évolutions thérapeutiques.

Annexe 6. Résultats du processus de relecture

RÉSULTATS

Parmi les 222 relecteurs sollicités, 93 ont répondu (42 %). En réponse à la grille de lecture, 91 % des contributeurs ont déclaré que toutes les recommandations ou une grande partie étaient applicables à leur pratique clinique, 92 % ont approuvé toutes les recommandations ou une grande partie des recommandations et 93 % étaient d'accord pour utiliser ces recommandations dans leur pratique clinique (en totalité ou en grande partie) (Tableau XXXIX). Les principales remarques des contributeurs et les réponses apportées par

le groupe de travail sont présentées dans le *Tableau XL* et la *Fig. 5*.

DONNÉES DESCRIPTIVES SUR L'ÉCHANTILLON

Les spécialités des praticiens sollicités dans le cadre de la relecture étaient nombreuses. Les contributeurs ayant répondu ont été principalement des dermatologues (62,4 %) (Fig. 3). Quarante-quatre pour cent des contributeurs provenaient du secteur public, 21,5 % des centres régionaux de lutte contre le cancer et 31 % du secteur privé (Fig. 4).

Tableau XXXIX. – Résultats du processus de relecture en termes d'applicabilité, d'approbation et d'utilisation des recommandations.

Références	Tous	En grande partie	Certains	Aucun
Applicabilité des recommandations	51/85 (60 %)	26/85 (31 %)	8/85 (9 %)	0
Approbation des recommandations	54/86 (63 %)	25/86 (29 %)	7/86 (8 %)	0
Utilisation des recommandations dans la pratique clinique	58/85 (68 %)	21/85 (25 %)	6/85 (7 %)	0

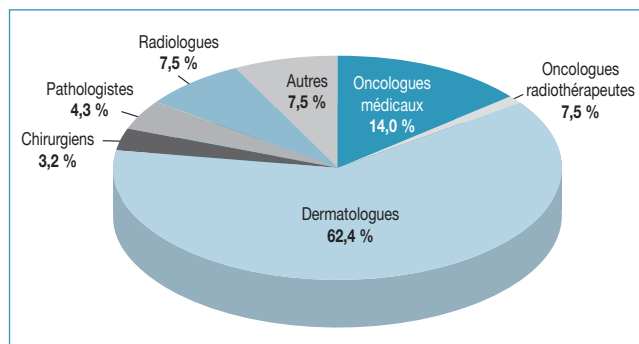


Fig. 3. Répartition par spécialité des relecteurs ayant répondu.

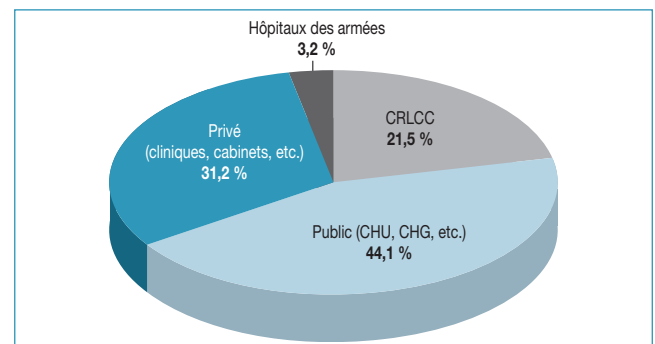


Fig. 4. Répartition par mode d'exercice des relecteurs ayant répondu.

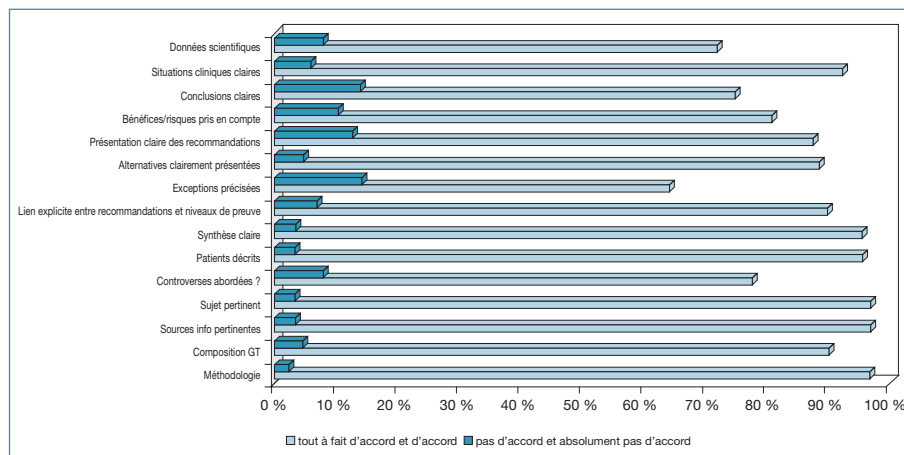


Fig. 5. Réponses des relecteurs aux items du questionnaire de la relecture.

Tableau XL. – Principaux commentaires issus de la lecture.

Synthèse des principaux commentaires	Justification de la prise en compte ou non des commentaires
Lisibilité et clarté du document	
Il y a des imprécisions dans certaines formulations, notamment dans la définition des questions traitées.	L'ordre des chapitres a été revu, les patients concernés par la mise à jour ont été mieux décrits et leur description clinique a été davantage mise en évidence à la place d'une description des stades et les exceptions (populations non traitées dans le document) ont été précisées. Le chapitre sur le curage ganglionnaire a été déplacé dans le chapitre sur les traitements adjuvants.
La prise en charge des formes évolutives graves (stades IIIC et IV) aurait dû être abordée.	Les thèmes concernés par la mise à jour ont fait l'objet d'une phase préliminaire en début de projet qui a permis d'aboutir à une liste de 5 questions. Les définitions des thèmes couverts dans chaque chapitre ont été détaillées davantage en introduction des chapitres.
Méthodologie	
Données de l'ASCO 2005 manquantes.	Le groupe de travail est resté cohérent avec la décision prise en début de projet de ne pas inclure des données non publiées. De ce fait, les données de l'ASCO 2005 n'ont pas été retenues pour l'analyse critique. Il en est cependant fait mention dans le chapitre consacré à l'exérèse du ganglion sentinelle.
Il manque des références bibliographiques : - Guitera <i>et al.</i> 2004, Ann Dermatol Venereol - Berk <i>et al.</i> 2005, Arch Dermatol, - Machet <i>et al.</i> 2005, Br J Dermatol, - Starrtt <i>et al.</i> 2005, Ann Surg Oncol.	Ces références n'ont pas été retenues : - Revue narrative, c'est un critère d'exclusion, - le suivi bibliographique a été arrêté en décembre 2004, - le suivi bibliographique a été arrêté en décembre 2004, - le suivi bibliographique a été arrêté à décembre 2004.
Chapitre Classifications	
Il est dommage de laisser le choix entre les classifications 5 et 6 alors qu'il serait souhaitable que tout le monde utilise la même.	L'utilisation de la 6 ^e édition de la classification n'étant pas aisée et controversée, le groupe de travail a fait le choix de 2 options.
Chapitre Marges d'exérèse	
La terminologie utilisée pour le mélanome de Dubreuilh est confuse et doit être clarifiée.	Éternel débat et avis très contrastés des relecteurs. Le groupe de travail a revu la terminologie employée et a opté pour les termes suivants : lentigo malin (de type Dubreuil) dans sa forme <i>in situ</i> (LM) ou invasive (LMM). Le terme de mélanose a été supprimé.
Le concept de marges larges et étroites doit être précisé d'emblée avec des données chiffrées.	Les données chiffrées présentées dans les tableaux ont été ajoutées dans le texte pour une meilleure lisibilité.
Il n'y a aucune preuve déterminante pour une exérèse > 1 cm, quelle que soit l'épaisseur.	Ce commentaire n'a pas été retenu, car 3 des études analysées ont utilisé des marges « étroites » de 2 cm.
Il est nécessaire de recommander de plus larges études pour les mélanomes supérieurs à 2 mm, car seule l'étude de Thomas <i>et al.</i> , 2004 a concerné spécifiquement ces patients et montre des résultats négatifs.	Ce commentaire n'a pas été retenu car l'étude de Balch <i>et al.</i> (actualisée en 2000) a également inclus des patients avec un mélanome supérieur à 2 mm d'épaisseur.
Il existe une discordance entre les marges d'exérèse recommandées dans les mélanomes <i>in situ</i> (0,5 cm) et celles dans les mélanomes de Dubreuilh dans leur forme <i>in situ</i> (1 cm). Ne serait-il pas mieux de mettre une marge identique pour ces 2 groupes (marge optimale de 1 cm et acceptable à 0,5 cm si conséquences fonctionnelles et/ou esthétiques) ?	Tout le problème est là. Manifestement, les marges de 0,5 cm ne sont pas suffisantes dans le LM. Les recommandations ont été revues et le jugement argumenté des experts mieux explicité : une marge de 1 cm est recommandée pour les mélanomes de Dubreuilh dans leur forme <i>in situ</i> .
Rien n'est dit sur les marges à réaliser devant une ulcération ou un signe de régression.	Il n'existe pas de données <i>evidence based</i> à ce sujet.
Pourquoi proposer des marges entre 1 et 2 cm ou entre 2 et 3 cm ? Il serait préférable de privilégier des chiffres uniques et sans ambiguïté à l'image des recommandations de l'AAD.	Le groupe de travail a pris le parti de maintenir des fourchettes (1-2 cm et 2-3 cm) avec des marges « larges » pouvant aller jusqu'à 3 cm pour les mélanomes les plus épais. Une « recommandation négative » pour la réalisation de marges supérieures à 3 cm a été ajoutée en standard.
Chapitre Exérèse du ganglion sentinelle	
Il paraît difficile de ne pas citer les données ASCO 2005 présentées par Morton : résultats intermédiaires de l'étude multicentrique qui mettent en évidence un avantage sur la survie sans récurrence (p = 0,006), car ceci fait reconsidérer la proposition de ne pas considérer l'étude du GG sentinelle comme un standard.	Les résultats de Morton présentés à l'ASCO 2005 n'ont pas été pris en compte, car non publiés et donc non analysables d'un point de vue méthodologique. D'autre part, le groupe de travail a considéré que les biais identifiables à travers la seule présentation orale et l'abstract ne remettraient pas en cause les recommandations établies. La publication définitive des résultats donnera probablement lieu à un bulletin de synthèse dans le cadre de la veille qui sera menée sur ce sujet.

Tableau XL. (suite) – Principaux commentaires issus de la relecture.

Synthèse des principaux commentaires	Justification de la prise en compte ou non des commentaires
Chapitre Exérèse du ganglion sentinelle	(suite)
Aborder la question des nævus sous-capsulaires qui expliquent en partie pourquoi on ne peut pas dire que H&E et/ou IHC positive = micrométastases.	Le problème des nævus sous-capsulaires se pose surtout pour la biologie moléculaire ; sinon, c'est un problème de diagnostic morphologique, comme bien d'autres, car il n'y a aucun marqueur de malignité utilisable.
Il serait souhaitable d'établir en parallèle des recommandations pour les modalités de prise en charge technique par le pathologiste afin de limiter les procédures techniques coûteuses et inutiles.	Le problème de la standardisation de la technique est récurrent et ce n'est pas l'objet de la question posée dans le cadre de ces recommandations. Néanmoins, le groupe de travail a souhaité ajouter des « recommandations minimales ».
On s'attend à ce que les recommandations précisent un Breslow au-delà duquel le GS peut être proposé. Ne serait-il pas plus clair de mentionner que le ganglion sentinelle n'est pas recommandé en standard ? Pourquoi exclure les stades IIC de la recommandation ?	La technique du GS n'est pas un standard, elle reste dépendante du protocole. La recommandation a été précisée (exérèse du ganglion sentinelle systématique non recommandée) et une description clinique des patients a été préférée à la mention des stades AJCC (option pour les Breslow > 1 mm).
Chapitre Traitements adjuvants	
Les posologies de l'interféron sont imprécises et parfois erronées.	Les schémas d'administration présentés dans le texte et dans les tableaux ont été revus et corrigés, le cas échéant.
Dans le chapitre IFN γ versus observation, il manque les résultats du bras iscador dans l'étude de Kleeberg <i>et al.</i> , 2004, parue dans <i>European Journal of Cancer</i> .	La description de l'étude de Kleeberg <i>et al.</i> 2004 a été complétée, mais les résultats du bras iscador n'ont pas été discutés, car ils ne concernent pas la question posée.
La conclusion du chapitre IFN α versus observation en est erronée, en contradiction avec les données du tableau de synthèse (aucun des 3 essais n'a montré de différence significative en termes de survie globale).	La conclusion a été modifiée : en effet, l'étude de Kirkwood <i>et al.</i> , 1996, publiée dans <i>Journal of Clinical Oncology</i> montre des résultats positifs en termes de survie globale.
L'absence totale de citation de la BCG thérapie est-elle délibérée ? Au moins un article (Agarwala <i>et al.</i> , <i>Cancer</i> 2004,100(8):1692-1698) rapporte un travail de groupe sur 734 patients de stades I à III en 2 cohortes. Les résultats confirment l'absence de bénéfice de cette thérapeutique adjuvante. Les recommandations ne sont pas modifiées mais il est important de préciser que la BCG thérapie est aussi inutile que le levamisole ou l'acétate de mégestrol.	Le traitement par BCG avait été volontairement évincé de la mise à jour en raison de son manque d'intérêt prouvé dans l'ancienne version du document. Par souci d'exhaustivité et d'homogénéité avec le reste du chapitre, le groupe de travail a néanmoins ajouté un chapitre sur le BCG et intégré la publication de Agarwala <i>et al.</i> , 2004, parue dans <i>Cancer</i> .
Dans le chapitre IFN + IL-2, deux précisions seraient souhaitables : 1) des recommandations d'adaptation des doses en fonction des effets, 2) un positionnement sur la valeur pronostique additionnelle du taux de LDH et des monocytes (Schmidt <i>et al.</i> , <i>BJC</i> 2005; 93:273-278 et Keilholz <i>et al.</i> , <i>Eur J Cancer</i> 2002; 38:1501-1511).	Commentaire non pris en compte : la définition des modalités d'utilisation et d'adaptation de dose n'est pas l'objet de la question posée dans ce document. Par ailleurs, les deux études citées concernent des patients M+, population non couverte par ces recommandations.
Les données publiées sur l'interféron sont insuffisantes pour afficher cette indication en option.	Ce commentaire n'a pas été retenu : en regard des données analysées, le groupe de travail a souhaité maintenir la possibilité de faire un traitement adjuvant (en option) pour les patients qui présentent un mélanome avec un Breslow supérieur à 1,5 mm et/ou un envahissement ganglionnaire. La formulation de la recommandation a été revue et la possibilité de ne pas faire de traitement adjuvant a été clairement affichée comme une alternative à l'interféron.
La notion de N+ clinique n'a pas de sens à ce niveau de la prise en charge, car si le patient est N+ clinique, il est traité par chirurgie et donc la classification N+ est vérifiée d'un point de vue histologique.	La notion de N+ clinique a été supprimée. La recommandation a été établie pour les patients présentant un mélanome avec un Breslow supérieur à 1,5 mm et/ou un envahissement ganglionnaire histologique.
Pour l'indication de radiothérapie adjuvante, il serait préférable de préciser qu'il n'y a pas d'indication au stade locorégional (plutôt que local) même après curage et rupture capsulaire ganglionnaire.	La précision a été ajoutée.

Tableau XL. (suite) – Principaux commentaires issus de la lecture.

Synthèse des principaux commentaires	Justification de la prise en compte ou non des commentaires
Chapitre Bilan et suivi	
Les critères médico-économiques n'ont pas été pris en compte.	Les RPC-SOR ne concernent pas l'analyse médico-économique. Ces données doivent être analysées et interprétées selon une méthodologie spécifique.
Le chapitre sur les performances des examens est à revoir et à compléter. La recherche bibliographique devrait être revue.	Le chapitre sur les performances des examens n'a pas pour objectif d'être exhaustif. Ce chapitre a pour objet d'apporter un rationnel aux questions cliniques posées dans le cadre de la mise à jour : quel bilan initial et quel suivi pour les patients porteurs d'un mélanome sans métastases à distance ?
Les commentaires des relecteurs concernant les recommandations établies ont été divers et variés, souvent contradictoires les uns avec les autres. Si certains prônent la multiplication des examens dans le bilan, comme dans le suivi, d'autres sont en faveur d'une attitude « minimale ». Il est incohérent de proposer une radiographie du thorax en option dans le bilan alors qu'il est précisé auparavant que cet examen n'est pas performant. L'échographie ganglionnaire en option n'a pas recueilli l'adhésion de tous les relecteurs.	Les recommandations ont été rediscutées par le groupe de travail. L'option concernant la radiographie du thorax a été supprimée. L'option concernant l'échographie ganglionnaire a été maintenue dans le bilan et le suivi des stades II et III. Le « découpage » des populations de patients concernés par les recommandations a été homogénéisé entre le bilan et le suivi. Pour les patients de stade I, la fréquence de l'examen clinique dans le cadre du suivi a été revue (tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans à vie).

Références

- Fervers B, Bonichon F, Demard F, Heron JF, Mathoulin S, Philip T, *et al.* Méthodologie de développement des Standards, Options et Recommandations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie. *Bull Cancer* 1995;82:761-7.
- Fervers B, Hardy J, Blanc-Vincent MP, Theobald S, Bataillard A, Farsi F, *et al.* SOR: project methodology. *Br J Cancer* 2001;84:8-16.
- Negrier S, Fervers B, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Doré JF, *et al.* Standards, Options et Recommandations : Mélanome cutané. Paris: John Libbey EUROTEXT, 1998. Standards, Options & Recommandations, vol 6.
- Negrier S, Fervers B, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Dore JF, *et al.* Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané. *Bull Cancer* 2000;87:173-82.
- Negrier S, Fervers B, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Dore JF, *et al.* Cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2001;84:81-5.
- Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Conférence de consensus. Paris: Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM), 1995.
- Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Conférence de consensus. *Ann Dermatol Venerol* 1995;122(5).
- SIGN, (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Cutaneous melanoma [online]. 2003. Available: URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/72/index.html>.
- NHMRC, (National Health and Medical Research Council). The management of cutaneous melanoma [online]. 1999. Available: URL: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp68syn.htm>.
- Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, Cox NH, Newton Bishop JA, Corrie PG, *et al.* U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma [Comment in: *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):832-4; author reply 834-5; Comment in: *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):834; Comment in: *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):835-6; author reply 836-7; Comment in: *Br J Dermatol*. 2002 Oct;147(4):837-8; author reply 838; Comment in: *Br J Dermatol*. 2003 May;148(5):1081-2; author reply 1082]. *Br J Dermatol* 2002;146:7-17.
- AADA, (American academy of dermatology association). Guidelines for care for primary cutaneous melanoma [online]. 2001. Available: URL: <http://www.aadassociation.org/Guidelines/CutaneousMel.html>.
- CCOPGI, (Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative). Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Practice Guideline Report No 8-1 [online]. 2002. Available: URL: http://www.cancercares.on.ca/index_practiceGuidelinesandEvidencesummaries.htm#list.
- Dummer R, Panizzon R, Bloch PH, Burg G. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 2005;210:39-44.
- Kroon BB, Bergman W, Coebergh JW, Ruiters DJ. Consensus on the management of malignant melanoma of the skin in The Netherlands. Dutch Melanoma Working Party. *Melanoma Res* 1999;9:207-12.
- Lawrence WD. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch* 2001;439:601-3.
- Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachtter D, Krag DN, Cruse CW, *et al.* The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000;89:236-41.
- AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for Skin Cancer. File Inventory, Systematic Evidence Review Number 2 [online]. AHRQ Publication 2001. Available: URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/prev/skncainv.htm>.
- Union internationale contre le cancer, ed. TNM classification of malignant melanoma. 2nd ed. Geneva: UICC, 1978.
- Goldsmith HS. Melanoma: an overview. *CA Cancer J Clin* 1979;29:194-215.
- Mastrangelo MJ, Rosenberg SA, Becker AR. Cutaneous melanoma. In: DeVita TV, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Company, 1993;1124-70.
- American joint committee on cancer, ed. Manual for staging of cancer. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1983.
- Spiessl B, Beahrs OH, Herman P, Hutter RV, Scheibe O, Sobin LH, eds. TNM atlas: illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
- Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, Soong S, McCarthy WH, Tinoco L, *et al.* Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system [Comment in: *J Clin Oncol*. 1997;15(3):3026]. *J Clin Oncol* 1997;15:1039-51.
- Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, *et al.* Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. Ann Surg Oncol 2001;8:101-8.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
- Greene FL, Page D.L., *et al.* AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
- Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, *et al.* An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54:131-49.
- Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-41.
- Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, *et al.* Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial [Comment in: *Ann Surg*. 1993;218:702]. *Ann Surg* 1993;218:262-7.
- Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Glaumann B, Hafstrom L, Jacobsson S, *et al.* Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0. *Cancer* 1996;77:1809-14.
- Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH consensus development conference. Consensus statement 1992;10:1-25.
- ANDEM, ed. Tumeurs cutanées. Service des références médicales. Agence nationale pour le développement de l'évaluation en santé, 1994.
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Archives of Surgery* 2002;137:1101-5.
- Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003;46:419-26.
- Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, *et al.* Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison

- of excision with margins of 1 or 3 cm [Erratum in: N Engl J Med 1991 Jul 25;325(4):292]. N Engl J Med 1988;318:1159-62.
36. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996;3:446-52.
37. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, *et al.* Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm *versus* 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000;89:1495-501.
38. Banzet P, Thomas A, Vuillemin E, *et al.* Wide *versus* narrow surgical excision in thin (< 2mm) stage I primary cutaneous melanoma: long term results of a French multicentric prospective randomized trial on 319 patients [abstract]. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1993;12:387.
39. Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, *et al.* Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm *versus* 5 cm) for lesions measuring less than 2. *Cancer* 2003;97:1941-6.
40. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, *et al.* Excision margins in high-risk malignant melanoma [Comment in: N Engl J Med. 2004 Feb 19;350(8):823-5]. N Engl J Med 2004;350:757-66.
41. Cohen LM, McCall MW, Zax RH, Cohen LM, McCall MW, Zax RH. Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Dermatologic Surgery* 1998;24:673-7.
42. Malhotra R, Chen C, Huilgol SC, Hill DC, Selva D, Malhotra R, *et al.* Mapped serial excision for periocular lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Ophthalmology* 2003;110:2011-8.
43. Huilgol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL, Gramp A, *et al.* Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Arch Dermatol* 2004;140:1087-92.
44. Bub JL, Berg D, Slee A, Odland PB. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision: a 5-year follow-up [Comment in: Arch Dermatol. 2004 May;140(5):607-8]. *Arch Dermatol* 2004;140:552-8.
45. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
46. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, *et al.* A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:1484-91.
47. Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Stern S, Glass E, *et al.* Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a therapeutic procedure for early-stage melanoma. *Ann of Surg Oncol* 1999;6:442-9.
48. Lenisa L, Santinami M, Belli F, Clemente C, Mascheroni L, Patuzzo R, *et al.* Sentinel node biopsy and selective lymph node dissection in cutaneous melanoma patients. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:69-74.
49. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, *et al.* Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. *Ann Surg* 1999;230:453-63.
50. Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL, Hoefnagel CA, Olmos RA, Kroon BB. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. *Br J Surg* 2000;87:484-9.
51. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Wong SL, Gershenwald JE, Krag DN, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? [comment]. *Ann of Surg Oncol* 2001;8:192-7.
52. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, *et al.* Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann of Surg Oncol* 2000;7:469-74.
53. Stadius Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC, *et al.* The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;91:2401-8.
54. Carcoforo P, Soliani G, Bergossi L, Basaglia E, Virgili AR, Pagani W, *et al.* Reliability and accuracy of sentinel node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Tumori* 2002;88:S14-S16.
55. Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Cerrito PB, *et al.* Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 2002;184:520-4.
56. Doting MH, Hoekstra HJ, Plukker JT, Piers DA, Jager PL, Tiebosch AT, *et al.* Is sentinel node biopsy beneficial in melanoma patients? A report on 200 patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28: 673-8.
57. Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, Busam KJ, Coit DG. Value of frozen-section analysis of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2002;235:92-8.
58. Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol* 2003;10:21-6.
59. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiters DJ, Spatz A, *et al.* The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200:314-9.
60. Vuylsteke RJ, van Leeuwen PA, Stadius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003;21:1057-65.
61. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, *et al.* Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10 :676-80.
62. Stadius Muller MG, Borgstein PJ, Pijpers R, van Leeuwen PA, van Diest PJ, Gupta A, *et al.* Reliability of the sentinel node procedure in melanoma patients: analysis of failures after long-term follow-up. *Ann of Surg Oncol* 2000;7:461-8.
63. Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, *et al.* Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998;280:1410-5.
64. Blaheta HJ, Ellwanger U, Schitteck B, Sotlar K, Maczey E, Breuninger H, *et al.* Examination of regional lymph nodes by sentinel node biopsy and molecular analysis provides new staging facilities in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2000;114:637-42.
65. Haigh PI, Lucci A, Turner RR, Bostick PJ, Krasne DL, Stern SL, *et al.* Carbon dye histologically confirms the identity of sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;92:535-41.
66. Palmieri G, Ascierto PA, Cossu A, Mozzillo N, Motti ML, Satriano SM, *et al.* Detection of occult melanoma cells in paraffin-embedded histologically negative sentinel lymph nodes using a reverse transcriptase polymerase chain reaction assay. *J Clin Oncol* 2001;19:1437-43.
67. Kuo CT, Hoon DS, Takeuchi H, Turner R, Wang HJ, Morton DL, *et al.* Prediction of disease outcome in melanoma patients by molecular analysis of paraffin-embedded sentinel lymph nodes [Comment in: J Clin Oncol. 2003 Oct 1;21(19):3550-1]. *J Clin Oncol* 2003;21:3566-72.
68. Ribuffo D, Gradilone A, Vonella M, Chiummariello S, Cigna E, Haliassos N, *et al.* Prognostic significance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction-negative sentinel nodes in malignant melanoma [Comment in: Ann Surg Oncol. 2003 May;10(4):336-7.]. *Ann Surg Oncol* 2003;10:396-402.
69. Rimoldi D, Lemoine R, Kurt AM, Salvi S, Berset M, Matter M, *et al.* Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes from melanoma patients: direct comparison of multimarker molecular and immunopathological methods. *Melanoma Res* 2003;13:511-20.
70. Gadd MA, Cosimi AB, Yu J, Duncan LM, Yu L, Flotte TJ, *et al.* Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. *Arch Surg* 1999;134:381-7.
71. Blumenthal R, Banic A, Brand CU, Ris HB, Lardinois D. Morbidity and outcome after sentinel lymph node dissection in patients with early-stage malignant cutaneous melanoma. *Swiss Surg* 2002;8:209-14.
72. Essner R, Chung MH, Bleicher R, Hsueh E, Wanek L, Morton DL. Prognostic implications of thick (> OR = 4-mm) melanoma in the era of

- intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. *Ann of Surg Oncol* 2002;9:754-61.
73. Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2003;21:1326-31.
74. Fincher TR, McCarty TM, Fisher TL, Preskitt JT, Lieberman ZH, Stephens JF, *et al.* Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2003;186:675-81.
75. Liszkay G, Peley G, Sinkovics I, Peter I, Orosz Z, Fejos Z, *et al.* Clinical significance of sentinel lymph node involvement in malignant melanoma. *Pathol Oncol Res* 2003;9:184-7.
76. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Essner R, Elashoff R, Multicenter selective lymphadenectomy trial group. Interim results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I) in clinical stage I melanoma. *American society of clinical oncology*; 2005. (abstr 7500).
77. Glass LF, Fenske NA, Messina JL, Cruse CW, Rapaport DP, Berman C, *et al.* The role of selective lymphadenectomy in the management of patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1995;21:979-83.
78. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, *et al.* Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-83.
79. Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22:3345-9.
80. CCOPGI, (Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative). Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. [online]. 1997. Available: URL: http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelinesandEvidencesummaries.htm#list.
81. Rumke P, Van Everdingeh J. Consensus on the management of melanoma of the skin in the Netherlands. Dutch Melanoma Working Party. *Eur J Cancer* 1992;28:600-4.
82. Melanoma (cutaneous) PDQ information for health care professionals, cancer net from the National cancer institute [online]. 1996. Available: URL: <http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancernet/physicians.toc.htm>.
83. Rusciani L, Petraglia S, Alotto M, Calvieri S, Vezzoni G. Postsurgical adjuvant therapy for melanoma. *Cancer* 1997;79:2354-60.
84. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2002;137:458-61.
85. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *WHO Melanoma Programme* [Comment in: *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1884-5; Comment in: *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1884; author reply 1885; Comment in: *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1885]. *Lancet* 1998;351:793-6.
86. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, *et al.* Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-63.
87. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986;61:697-705.
88. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, *et al.* Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297:627-30.
89. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd O, Caceres E, Cascinelli N, *et al.* Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982;49:2420-30.
90. Baas PC, Schraffordt KH, Hoekstra HJ, van Bruggen JJ, van der Weele LT, Oldhoff J. Groin dissection in the treatment of lower-extremity melanoma. Short-term and long-term morbidity. *Arch Surg* 1992;127:281-6.
91. Beitsch P, Balch C. Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *Am J Surg* 1992;164:462-5.
92. Karakousis CP, Heiser MA, Moore RH. Lymphedema after groin dissection. *Am J Surg* 1983;145:205-8.
93. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, *et al.* Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). *Intergroup Melanoma Surgical Trial* [Comment in: *Ann Surg Oncol*. 2000 Dec;7(10):789; Comment in: *Ann Surg Oncol*. 2000 Mar;7(2):75-6; Comment in: *Ann Surg Oncol*. 2000 Mar;7(2):80-1]. *Ann Surg Oncol* 2000;7:87-97.
94. Meyskens FL, Jr., Kopecky KJ, Taylor CW, Noyes RD, Tuthill RJ, Hersh EM, *et al.* Randomized trial of adjuvant human interferon gamma *versus* observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study [Comment in: *J Natl Cancer Inst*. 1996 Jul 3;88(13):926-7]. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1710-3.
95. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, Rüter DJ, Chartier C, Lienard D, *et al.* Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b *versus* rIFN-gamma *versus* ISCADOR M *versus* observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness > 3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004;40: 390-402.
96. Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002; 20:1818-25.
97. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:241-52.
98. Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology* 2004;208:43-8.
99. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, *et al.* Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1. *Lancet* 1998;351: 1905-10.
100. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:866-9.
101. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, *et al.* Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1425-9.
102. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, *et al.* Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma [Comment in: *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):11-4; Comment in: *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1; 22(1):7-10.]. *J Clin Oncol* 2004;22:53-61.
103. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon RM, Jr., *et al.* Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2776-83.
104. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 [Comment in: *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):1-3; Comment in: *J Clin Oncol*. 1996 Jun;14(6):1967-8; Comment in: *J Clin Oncol*. 1996 Jun; 14(6):1968-9; Comment in: *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):1226-8]. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
105. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, *et al.* High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk

- melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-58.
106. Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, MacKie R. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme [Comment in: *Lancet*. 1994 Jun 11;343(8911):1498-9.]. *Lancet* 1994;343:913-4.
107. Cameron DA, Cornbleet MC, MacKie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, *et al*. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84:1146-9.
108. Hancock BW, Wheatley K, Harrison G, Gore M. Aim high adjuvant interferon in melanoma (high risk), a United Kingdom co-ordinating committee on cancer research (UKCCCR) randomised study of observation *versus* adjuvant low dose extended duration interferon alpha-2a in high risk resected malignant melanoma [Abstract]. 2001. (abstr 1393).
109. Kleeberg UR, Broecker EB, Chartier C, *et al*. EORTC 18871 adjuvant trial in high risk melanoma patients IFN alpha *vs* IFN gamma *vs* iscador *vs* observation. *Eur J Cancer* 1999;35:264.
110. Eggermont AM, Kleeberg UR, Ruiters DJ, Suci S. The European organization for research and treatment of cancer melanoma group trial experience with more than 2,000 patients evaluating adjuvant therapy treatment with low or intermediate doses of interferon-alpha 2b. In : Perry GM, ed. *American Society of Clinical Oncology*. Alexandria, VA, USA: Educational Book, 2001;88-93.
111. Kirkwood JM, Ibrahim J, Lawson DH, Atkins MB, Agarwala SS, Collins K, *et al*. High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696. *J Clin Oncol* 2001;19:1430-6.
112. Kokoschka EM, Trautinger F, Knobler RM, Pohl-Markl H, Micksche M. Long-term adjuvant therapy of high risk malignant melanoma with interferon alfa2b. *J Invest Dermatol* 1990;95:193S-7S.
113. Hauschild A, Weichenthal M, Balda BR, Becker JC, Wolff HH, Tilgen W, *et al*. Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis. *J Clin Oncol* 2003;21:2883-8.
114. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, *et al*. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982;307:913-6.
115. Agarwala SS, Neuberger D, Park Y, Kirkwood JM. Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) *versus* observation and BCG plus dacarbazine *versus* BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group. *Cancer* 2004;100:1692-8.
116. Fisher RI, Terry WD, Hodes RJ, Rosenberg SA, Makuch R, Gordon HG, *et al*. Adjuvant immunotherapy or chemotherapy for malignant melanoma. Preliminary report of the National Cancer Institute randomized clinical trial. *Surg Clin North Am* 1981;61:1267-77.
117. Hersey P, Coates AS, McCarthy WH, Thompson JF, Sillar RW, McLeod R, *et al*. Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:4181-90.
118. Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, Kempf RA, Unger JM, Sosman JA, *et al*. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:2058-66.
119. Sosman JA, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Park MS, Kempf RA, *et al*. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: impact of HLA class I antigen expression on outcome. *J Clin Oncol* 2002;20:2067-75.
120. Wallack MK, Sivanandham M, Ditaranto K, Shaw P, Balch CM, Urist MM, *et al*. Increased survival of patients treated with a vaccinia melanoma oncolysate vaccine: second interim analysis of data from a phase III, multi-institutional trial. *Ann Surg* 1997;226:198-206.
121. Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM, Urist MM, Bland KI, Murray D, *et al*. Surgical adjuvant active specific immunotherapy for patients with stage III melanoma: the final analysis of data from a phase III, randomized, double-blind, multicenter vaccinia melanoma oncolysate trial. *J Am Coll Surg* 1998;187:69-77.
122. Bystryn JC, Zeleniuch-Jacquotte A, Oratz R, Shapiro RL, Harris MN, Roses DF. Double-blind trial of a polyvalent, shed-antigen, melanoma vaccine [Comment in: *Clin Cancer Res*. 2001 Jul;7(7):1837-8]. *Clin Cancer Res* 2001;7:1882-7.
123. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, *et al*. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-80.
124. Dreno B, Nguyen JM, Khammari A, Pandolfino MC, Tessier MH, Bercegeay S, *et al*. Randomized trial of adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:539-46.
125. Labarriere N, Pandolfino MC, Gervois N, Khammari A, Tessier MH, Dreno B, *et al*. Therapeutic efficacy of melanoma-reactive TIL injected in stage III melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:532-8.
126. Loutfi A, Shakr A, Jerry M, Hanley J, Shibata HR. Double blind randomized prospective trial of levamisole/placebo in stage I cutaneous malignant melanoma. *Clin Invest Med* 1987;10:325-8.
127. Lejeune F, Macher E, Kleeberg UR, Rumke P, Prade M, Thomas D, *et al*. An assessment of DTIC *versus* levamisole or placebo in the treatment of high risk stage I patients after removal of a primary melanoma of the skin: a phase III adjuvant study (EORTC protocol 18761). *Eur J Cancer* 1988;24:S81-90.
128. Quirt IC, Shelley WE, Pater JL, Bodurtha AJ, McCulloch PB, McPherson TA, *et al*. Improved survival in patients with poor-prognosis malignant melanoma treated with adjuvant levamisole: a phase III study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [Comment in: *J Clin Oncol*. 1991 May;9(5):716-7.]. *J Clin Oncol* 1991;9:729-35.
129. Spittler LE. A randomized trial of levamisole *versus* placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1991;9:736-40.
130. Hill IC, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Fletcher WS, Minton JP, *et al*. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer* 1981;47:2556-62.
131. Quirt IC, De Boer G, Kersey PA, Baker MA, Bodurtha AJ, Norwell ST. Randomized controlled trial of adjuvant chemoimmunotherapy with DTIC and BCG after complete excision of primary melanoma with a poor prognosis or melanoma metastases. *Can Med Assoc J* 1983;128:929-33.
132. Creagan ET, Ingle JN, Schutt AJ, Schaid J. A prospective, randomized controlled trial of megestrol acetate among high-risk patients with resected malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 1989;12:152-5.
133. Markovic S, Suman VJ, Dalton RJ, Woods JE, Fitzgibbons RJ, Jr., Wold LE, *et al*. Randomized, placebo-controlled, phase III surgical adjuvant clinical trial of megestrol acetate (Megace) in selected patients with malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25:552-6.
134. Ghussen F, Kruger I, Smalley RV, Groth W. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for melanoma of the extremities [Comment in: *World J Surg*. 1990 Nov-Dec;14(6):845-6.]. *World J Surg* 1989;13:598-602.
135. Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, *et al*. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998;16:2906-12.
136. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, Pritchard DJ, Sim FH, Soule EH, *et al*. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 1978;42:2206-10.

137. Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000;88:88-94.
138. Ballo MT, Strom EA, Zagars GK, Bedikian AY, Prieto VG, Mansfield PF, *et al.* Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:964-72.
139. Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, Myers JN, Gershenwald JE, Zagars GK, *et al.* Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003;97:1789-96.
140. Ballo MT, Zagars GK, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Kim KB, *et al.* A critical assessment of adjuvant radiotherapy for inguinal lymph node metastases from melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:1079-84.
141. Burmeister BH, Smithers BM, Davis S, Spry N, Johnson C, Krawitz H, *et al.* Radiation therapy following nodal surgery for melanoma: an analysis of late toxicity. *ANZ Journal of Surgery* 2002;72:344-8.
142. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer* 2001;91:1520-4.
143. Kelly JW, Blois MS, Sagebiel RW. Frequency and duration of patient follow-up after treatment of a primary malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:756-60.
144. McCarthy WH, Shaw HM, Thompson JF, Milton GW. Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:497-502.
145. Rogers GS, Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M, Bart RS. Hazard-rate analysis in state I malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1986;122:999-1002.
146. Slingluff CL, Jr., Dodge RK, Stanley WE, Seigler HF. The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure. *Cancer* 1992;70:1917-27.
147. Ho VC, Sober AJ. Therapy for cutaneous melanoma: an update. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:159-76.
148. Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First recurrence analysis of 840 cutaneous melanomas: a proposal for a follow-up schedule. *Tumori* 1994;80:188-97.
149. McEwan L, Smith JG, Matthews JP. Late recurrence of localized cutaneous melanoma: its influence on follow-up policy. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:527-34.
150. Romero JB, Stefanato CM, Kopf AW, Bart RS. Follow-up recommendations for patients with stage I malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:175-8.
151. Thomas L. Quels sont les progrès espérés dans la surveillance et le traitement du mélanome de stade I ? *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:378-88.
152. Fortier-Beaulieu M. Y-a-t-il des modalités de surveillance particulières imposées par certaines thérapeutiques du mélanome de stade I ? *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:372-7.
153. Grange F. Mélanomes primitifs multiples et mélanome familial : évaluation du risque et mesures de dépistage. Comment apprécier le risque de développer un deuxième mélanome chez le malade ? Dans sa famille ? Faut-il mettre en œuvre des méthodes pour les dépister ? Lesquelles et pourquoi ? *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:365-71.
154. Truchetet F, Chartier C. Quelles sont les méthodes de détection des récidives ? Quelle est leur valeur ? Faut-il les mettre en œuvre ? Lesquelles et à quelle fréquence ? *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:360-4.
155. Gautier MS. Devant un patient opéré d'un mélanome primitif isolé, quel est le risque évolutif de sa maladie ? Comment apprécier ce risque ? *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:336-48.
156. Grob JJ. Méthodes de détection des récidives : lesquelles, à quelle fréquence et pendant combien de temps ? *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:298-304.
157. Eggermont AM. Surveillance des malades atteints de mélanome de stade I après exérèse de la tumeur primitive. *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:292-7.
158. Bonerandi JJ. Après exérèse d'un mélanome primitif faut-il faire un bilan initial ? Le point de vue d'un dermatologue français. *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:289-91.
159. Lienard D. Utilité du bilan initial pour les mélanomes de stade I. *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:285-8.
160. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests [Comment in: *Arch Dermatol*. 2001 Oct;137(10):1361-3]. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-50.
161. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-65.
162. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebe W, Schwarz M, *et al.* Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy [Comment in: *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3706; author reply 3706-7; *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3707; author reply 3707-8]. *J Clin Oncol* 2003;21:520-9.
163. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients—monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002;87:151-7.
164. Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, Sober AJ, Rosenthal D, Goggins W. Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. *Arch Dermatol* 2004;140:67-70.
165. Heaston DK, Putman CE, Rodan BA, Nicholson E, Ravin CE, Korobkin M, *et al.* Solitary pulmonary metastases in high-risk melanoma patients: a prospective comparison of conventional and computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:169-74.
166. Kostrubiak I, Whitley NO, Aisner J, Goose P, DeLuca RR, Didolker MS, *et al.* The use of computed body tomography in malignant melanoma. *JAMA* 1988;259:2896-7.
167. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, Curtis AM, Poo WJ, Bologna JL, *et al.* Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:638-43.
168. Iscoe NA, *et al.* Predictive value of staging. Investigations in patients with clinical stage I malignant melanoma. *Plast and Reconstr Surg* 1984; 233-7.
169. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG. Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:252-8.
170. Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, Yahanda A, Smith JW, Hamlet KR, *et al.* Computed tomography in staging of patients with melanoma metastatic to the regional nodes. *Ann Surg Oncol* 1997;4:396-402.
171. Davidoff A, Uubert F, Menu Y, *et al.* The liver, biliary system, pancreas and spleen. In: Vanels D, Strak,DD, eds. *Imaging strategies in oncology*. Londres, Dunitz: 1993;223-226.
172. Colman LK, Porter BA, Redmond J, III, Olson DO, Stimac GK, Dunning DM, *et al.* Early diagnosis of spinal metastases by CT and MR studies. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:423-6.
173. Bragg DG. The lung, pleura and chest wall. In: Vanels D, Strak,DD, eds. *Imaging strategies in oncology*. Londres, Dunitz: 1993;121-144.
174. Roth JA, Eilber FR, Bennett LR, Morton DL. Radionuclide photoscanning. Usefulness in preoperative evaluation of melanoma patients. *Arch Surg* 1975;110:1211-2.
175. Thomas JH, Panoussopoulous D, Liesmann GE, Jewell WR, Preston DF. Scintiscans in the evaluation of patients with malignant melanomas. *Surg Gynecol Obstet* 1979;149:574-6.
176. Evans R, *et al.* Radionuclides scans not indicated for clinical stage I melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150:5332-4.
177. Au FC, Maier WP, Malmud LS, Goldman LI, Clark WH, Jr. Preoperative nuclear scans in patients with melanoma. *Cancer* 1984;53: 2095-7.
178. Zartman GM, Thomas MR, Robinson WA. Metastatic disease in patients with newly diagnosed malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1987; 35:163-4.

179. Ardizzoni A, Grimaldi A, Repetto L, Bruzzone M, Sertoli MR, Rosso R. Stage I-II melanoma: the value of metastatic work-up. *Oncology* 1987; 44:87-9.
180. Khansur T, Sanders J, Das SK. Evaluation of staging workup in malignant melanoma. *Arch Surg* 1989;124:847-9.
181. Jonsson PE, Hafstrom L, Hugander A, Cederquist E. Value of liver scintigraphy in pretreatment staging and in follow-up of patients with malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1985;29:22-5.
182. Serrone L, Solivetti FM, Thorel MF, Eibenschutz L, Donati P, Catricala C. High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res* 2002;12:287-90.
183. Partsch B, Binder M, Puspok-Schwarz M, Wolff K, Pehamberger H. Limitations of high frequency ultrasound in determining the invasiveness of cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res* 1996;6:395-8.
184. Lassau N, Koscielny S, Avril MF, Margulis A, Duvillard P, De Baere T, *et al.* Prognostic value of angiogenesis evaluated with high-frequency and color Doppler sonography for preoperative assessment of melanomas. *AJR* 2002; *American Journal of Roentgenology*. 178:1547-51.
185. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis [Comment in: *Lancet Oncol*. 2005 Jan;6(1):2; discussion 3]. *Lancet Oncol* 2004;5:673-80.
186. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dorffner R, Wolff K, Pehamberger H. Lymph node sonography *versus* palpation for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1997;33:1805-8.
187. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1,288 patients. *Cancer* 2000;88:2534-9.
188. Brountzos EN, Panagiotou IE, Bafaloukos DI, Kelekis DA. Ultrasonographic detection of regional lymph node metastases in patients with intermediate or thick malignant melanoma. *Oncol Rep* 2003;10:505-10.
189. Nazarian LN, Alexander AA, Rawool NM, Kurtz AB, Maguire HC, Mastrangelo MJ. Malignant melanoma: impact of superficial US on management. *Radiology* 1996;199:273-7.
190. Prayer L, Winkelbauer H, Gritzmann N, Winkelbauer F, Helmer M, Pehamberger H. Sonography *versus* palpation in the detection of regional lymph-node metastases in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1990;26:827-30.
191. Rossi CR, Seno A, Vecchiato A, Foletto M, Tregnaghi A, De Candia A, *et al.* The impact of ultrasound scanning in the staging and follow-up of patients with clinical stage I cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 1997; 33:200-3.
192. Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B, Foletto M, Vecchiato A, Pilati P, *et al.* The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. *J Surg Oncol* 2003;83:80-4.
193. Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M. Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:183-8.
194. Stutte H, Erbe S, Rassner G. Lymphknotenultraschall in der Nachsorge des malignen Melanoms [Lymph node sonography in the after care of malignant melanoma]. *Hautarzt* 1989;40:344-9.
195. Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L, *et al.* Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001;91:2409-16.
196. Bernard, M. Intérêt de l'échographie superficielle des adénopathies pour le diagnostic des métastases ganglionnaires de mélanome [Thèse. Université de Paris V; 2002.
197. Saiag P. Recommendations for an effective follow-up strategy in melanoma patients should be tailored to the investigations performed during initial staging [Comment on: *J Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):520-9]. *J Clin Oncol* 2003;21:3706-7.
198. Voit C, Mayer T, Proebstle TM, Weber L, Kron M, Krupienski M, *et al.* Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the early detection of melanoma metastases. *Cancer* 2000;90:186-93.
199. Finck SJ, Giuliano AE, Morton DL. LDH and melanoma. *Cancer* 1983;51:840-3.
200. Campora E, Repetto L, Giuntini P, Bertelli G, Amoroso D, Sertoli MR, *et al.* LDH in the follow-up of stage I malignant melanoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:277-8.
201. Karnell R, von Schoultz E, Hansson LO, Nilsson B, Arstrand K, Kagedal B. S100B protein, 5-S-cysteinyl-dopa and 6-hydroxy-5-methoxyindole-2-carboxylic acid as biochemical markers for survival prognosis in patients with malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7:393-9.
202. Karnell R, Kagedal B, Lindholm C, Nilsson B, Arstrand K, Ringborg U. The value of cysteinyl-dopa in the follow-up of disseminated malignant melanoma. *Melanoma Res* 2000;10:363-9.
203. Mohammed MQ, Abraha HD, Sherwood RA, MacRae K, Retsas S. Serum S100beta protein as a marker of disease activity in patients with malignant melanoma. *Med Oncol* 2001;18:109-20.
204. Gogas H, Kefala G, Bafaloukos D, Frangia K, Polyzos A, Pectasides D, *et al.* Prognostic significance of the sequential detection of circulating melanoma cells by RT-PCR in high-risk melanoma patients receiving adjuvant interferon. *Br J Cancer* 2002;87:181-6.
205. Wakamatsu K, Kageshita T, Furue M, Hattori N, Kiyohara Y, Nakayama J, *et al.* Evaluation of 5-S-cysteinyl-dopa as a marker of melanoma progression: 10 years' experience. *Melanoma Res* 2002;12:245-53.
206. Kersey PA, Iscoe NA, Gapski JA, Osoba D, From L, DeBoer G, *et al.* The value of staging and serial follow-up investigations in patients with completely resected, primary, cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 1985;72:614-7.
207. Metastatic spread of stage I melanoma of the skin. *Tumori* 1983; 69:449-54.
208. Margenthaler JA, Johnson DY, Virgo KS, Fosko SW, Chan D, Goshima K, *et al.* Evaluation of patients with clinically suspected melanoma recurrence: current practice patterns of plastic surgeons. *Int J Oncol* 2002;21:591-6.
209. Margenthaler JA, Meier JD, Virgo KS, Johnson DY, Goshima K, Chan D, *et al.* Geographic variation in posttreatment surveillance intensity for patients with cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2003;186:194-200.
210. Barzilai DA, Cooper KD, Neuhauser D, Rimm AA, Cooper GS. Geographic and patient variation in receipt of surveillance procedures after local excision of cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2004;122: 246-55.
211. Virgo KS, Chan D, Handler BS, Johnson DY, Goshima K, Johnson FE. Current practice of patient follow-up after potentially curative resection of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:590-7.
212. Goerz G, Schulte-Berubuhl R, Roder K, Schoppe WD, Munchhoff C, Jungblut RM. Malignes Melanom. Welche Untersuchungen sind für Staging und Verlaufskontrollen sinnvoll? [Malignant melanoma: which examinations are useful in staging and follow-up?]. *Dtsch Med Wochenschr* 1986;111:1230-3.
213. Brandt SE, Welvaart K, Hermans J. Is long-term follow-up justified after excision of a thin melanoma (less than or equal to 1.5 mm)? A retrospective analysis of 206 patients. *J Surg Oncol* 1990;43:157-60.
214. Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ. Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5:174-80.
215. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, *et al.* Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995;191:199-203.
216. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL, *et al.* Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86:252-8.

217. Grenier B. Collection évaluation et statistique, ed. Évaluation de la décision médicale : introduction à l'analyse médico-économique. 3^e ed. Paris: Masson, 1999.
218. Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 1993;34:1420-7.
219. Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996;6:325-9.
220. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S, *et al.* Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:70-5.
221. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, *et al.* Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000;89:1019-25.
222. Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, Yee R, Qi K, Morton DL. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. *J Am Coll Surg* 1998;187:191-7.
223. Acland KM, O'Doherty MJ, Russell-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:606-11.
224. Boni R, Boni RA, Steinert H, Burg G, Buck A, Marincek B, *et al.* Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Br J Dermatol* 1995;132:556-62.
225. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996;23:737-43.
226. Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001;91:1530-42.
227. Schwimmer J, Essner R, Patel A, Jahan SA, Shepherd JE, Park K, *et al.* A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. *Q J Nucl Med* 2000;44:153-67.
228. Jenicke L, Klutmann S, Bohuslavizki KH, Neuber K, Altenhoff J, Wedler J, *et al.* Conventional staging and (18)F-FDG-PET staging of malignant melanoma. *Radiology and Oncology* 2001;35:95-103-50.
229. Mercier GA, Alavi A, Fraker DL. FDG positron emission tomography in isolated limb perfusion therapy in patients with locally advanced melanoma: preliminary results. *Clin Nucl Med* 2001;26:832-6.
230. Loffler M, Weckesser M, Franzius C, Nashan D, Schober O. Malignant melanoma and (18)F-FDG-PET: Should the whole body scan include the legs? *Nuklearmedizin* 2003;42:167-72.
231. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ, Saxman S, Hutchins G, *et al.* Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999;17:1508-15.
232. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D, Wenck S, Jung SH, Hutchins G. FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. *J Surg Oncol* 2001;77:237-42.
233. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S, *et al.* Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000;41:1491-4.
234. Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography. A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma [see comments]. *Arch Dermatol* 1995;131:1394-8.
235. Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne M, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: (18)FDG PET imaging *versus* sentinel node detection. *Oncologist* 2002;7:271-8.
236. Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ, Nienhuijs S, Hoekstra HJ, Ruers TJ, *et al.* Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:662-4.
237. Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Lingen A, van Diest PJ, Ader HJ, Lammertsma AA, *et al.* How morphometric analysis of metastatic load predicts the (un)usefulness of PET scanning: the case of lymph node staging in melanoma. *J Clin Pathol* 2003;56:283-6.
238. Mijnhout GS, Comans EF, I, Rajmakers P, Hoekstra OS, Teule G-JJ, Boers M, *et al.* Reproducibility and clinical value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent melanoma. *Nucl Med Commun* 2002;23:475-81.
239. Holder WDJ, White RL, Zuger JH, Easton EJJ, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998;227:764-9.
240. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients [see comments]. *Cancer* 1998;82:1664-71.
241. Steinert HC, Huch BR, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B, *et al.* Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995;195:705-9.
242. Wagner JD, Schauwecker D, Hutchins G, Coleman JJ. Initial assessment of positron emission tomography for detection of nonpalpable regional lymphatic metastases in melanoma. *J Surg Oncol* 1997;64:181-9.
243. Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1770-6.

Recommandations pour la Pratique Clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO

Texte court

S. Négrier, P. Saiag, B. Guillot, O. Verola, M.-F. Avril, C. Bailly, D. Cupissol, S. Dalac, A. Danino, B. Dreno, J.-J. Grob, M.-T. Leccia, C. Renaud-Vilmer, L. Bosquet

Classification

Six classifications internationales différentes ont été successivement établies pour définir les stades cliniques de mélanome. Le système de classification à 3 grades n'est plus utilisé en France.

La classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons et dans la littérature est celle de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

La 6^e édition de la classification AJCC/UICC est une classification pronostique basée sur des courbes de survie. Elle ne s'apparente pas à une classification d'indication thérapeutique. De ce point de vue, la classification AJCC/UICC antérieure semble plus pertinente et est de plus utilisée dans les publications faites jusqu'à présent. Cette 6^e classification a été validée par une analyse pronostique concernant 17 600 malades suivis de manière prospective. Les points nouveaux sont la prise en compte de l'ulcération de la tumeur primitive et du statut du ganglion sentinelle (s'il est pratiqué). Elle a mis en évidence des groupes de patients dont le pronostic favorable permet de ne pas leur proposer de traitements adjuvants intensifs. Elle permet de classer les patients en groupes plus homogènes, ce qui devrait faciliter l'analyse des essais thérapeutiques.

En conclusion, la 5^e et la 6^e édition de la classification AJCC/UICC peuvent actuellement être utilisées.

Marges d'exérèse

CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'améliore pas le pronostic des mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm par rapport à une marge de 1 à 2 cm (aucune différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence) (niveau de preuve B1). Les données disponibles

sur les effets indésirables sont insuffisantes pour permettre de conclure en termes de bénéfices/risques pour les mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfice/risques, pour des mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 4 mm.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfices/risques, pour des mélanomes *in situ*. Pour le cas particulier des mélanomes lentigineux (type Dubreuilh) une marge de 0,5 cm ne semble pas suffisante pour obtenir un taux de guérison acceptable (niveau de preuve B2), et ce d'autant plus que l'extension infraclinique des lésions est responsable d'un nombre important de rechutes.

JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

Il existe actuellement en France deux propositions consensuelles sur la taille des marges d'exérèse : les références médicales établies par l'ANDEM en 1994 et les propositions faites lors de la conférence de consensus française de 1995. Les recommandations proposées par l'ANDEM en 1994, en fonction de l'épaisseur de la tumeur, restent conformes aux nouvelles données identifiées dans la littérature et ont donc été adoptées dans le cadre de ces recommandations pour la pratique clinique :

- marge de 0,5 cm pour les mélanomes *in situ*,
- marges de 1 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow inférieur ou égal à 1 mm,
- marges de 1 à 2 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow compris entre 1,01 et 2 mm,
- marges de 2 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow compris entre 2,01 et 4 mm,
- marges de 2 à 3 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow supérieur à 4 mm.

Aucun bénéfice des marges supérieures à 3 cm n'a actuellement été démontré.

Pour les lentigo malins (type Dubreuilh) non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges, soit par chirurgie de Mohs, soit par chirurgie en plusieurs temps avant fermeture. Cette proposition peut paraître maximaliste, mais il ne faut pas sous-estimer le fait que c'est justement dans le cas des mélanomes de Dubreuilh que le problème esthétique est le plus crucial, compte tenu de la localisation faciale très prédominante de cette forme clinique.

CONFRONTATION

Les nouvelles données identifiées convergent avec les données présentées dans les documents initiaux et ne modifient pas la classification en Standards et Options. Les marges d'exérèse recommandées ont été globalement revues et légèrement abaissées par rapport aux marges définies par l'ANDEM en 1994 et la conférence de consensus française de 1995. Des recommandations spécifiques ont été ajoutées pour le cas particulier des mélanomes de Dubreuilh.

RECOMMANDATIONS

Les marges d'exérèse doivent être adaptées à l'épaisseur de la tumeur et aucune marge supérieure à 3 cm ne doit être réalisée (standard).

Épaisseur de Breslow (classification)	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome <i>in situ</i> (pTis)	=> 0,5 cm
0-1 mm (Pt1)	=> 1 cm
1,01-2 mm (Pt2)	=> 1-2 cm
2,01-4 mm (Pt3)	=> 2 cm
> 4 mm (Pt4)	=> 2-3 cm

Pour les **mélanomes de Dubreuilh non invasifs**, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges (recommandations, accord d'experts).

Exérèse du ganglion sentinelle (patients NO clinique)

MODALITÉS D'IDENTIFICATION ET DE PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE

Les modalités d'identification et de prélèvement sont relativement standardisées et établies. L'utilisation d'un radiocolloïde avec ou sans bleu semble la technique la plus performante (niveau de preuve B2). La conférence de consensus d'Augsburg recommande l'utilisation du ^{99m}Tc associé à l'utilisation d'une sonde gamma quelle que soit la localisation du mélanome et en particulier pour les mélanomes de la tête et du cou, zone dans laquelle la complexité du système lymphatique rend plus difficile l'identification du ganglion sentinelle.

MODALITÉS D'ANALYSE DU GANGLION SENTINELLE

Les modalités de réalisation de l'analyse anatomopathologique du ganglion sentinelle sont hétérogènes et non standardisées. Le nombre de coupes recommandées varie de 1 à 20 selon les études. Le protocole adopté par l'EORTC consiste à faire 20 coupes (étalées sur 6 niveaux) par demi-ganglion (coloration à l'hématoxyline-éosine (HE) et analyse immunohistochimique (IHC) par anticorps anti-protéine S100, HMB45 et PAN melanoma Plus®). Le protocole établi par la conférence de consensus d'Augsburg recommande 10 coupes de 4 microns par demi-ganglion avec alternance de colorations à l'hématoxyline-éosine (coupes 1, 3, 5 et 10) et de marquages immunohistochimiques (anti-protéine S100 pour la coupe 2, HMB45 pour la coupe 4).

L'examen extemporané manque de sensibilité et entraîne une perte de matériel tissulaire potentiellement préjudiciable à l'étude anatomopathologique ultérieure.

Les données disponibles concernant les études de biologie moléculaire restent encore expérimentales et leurs résultats ne peuvent conditionner la conduite thérapeutique.

VALEUR PRONOSTIQUE DU GANGLION SENTINELLE

Le taux de récurrence semble plus élevé en cas de ganglion sentinelle positif (niveau de preuve B2).

Le statut du ganglion sentinelle semble être un facteur pronostique indépendant sur la survie sans récurrence. L'envahissement du ganglion sentinelle semble avoir une valeur péjorative sur la survie sans récurrence (niveau de preuve B2). Les données de la littérature concernant la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale sont contradictoires (niveau de preuve C).

JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

La technique du ganglion sentinelle, dans le cadre du traitement du mélanome, nécessite une étroite collaboration entre dermatologues, médecins nucléaires, chirurgiens plasticiens et pathologistes. La méthode scintigraphique est actuellement la technique de référence. La technique chirurgicale nécessite un apprentissage. L'examen anatomopathologique fait appel à l'histologie standard, à l'immunohistochimie, et parfois à la biologie moléculaire. L'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être envisagée que comme une technique permettant d'obtenir un nouveau facteur pronostique. Son impact sur la survie et/ou la survie sans récurrence n'est actuellement pas évalué de manière satisfaisante. Le statut du ganglion sentinelle pourra éventuellement permettre d'identifier une sous-population de patients présentant un risque significativement augmenté de récurrence. En l'absence de thérapeutique concernant cette sous-population, la mise en œuvre de l'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être qu'une option, sans évidence prouvée en termes d'impact sur l'évolution de la maladie. Il n'est actuellement pas possible de déterminer si la découverte de micrométastases par cette technique doit conduire ou non à proposer un curage ganglionnaire complémentaire ou un traitement adjuvant.

Un curage réalisé en cas de ganglion sentinelle positif conduit à la détection de métastases supplémentaires dans 16 à 28 % des cas selon les études.

Les données présentées par Morton *et al.* au congrès de l'ASCO 2005 n'ont pas été prises en compte pour l'établissement des recommandations. À ce jour, ces données n'ont pas été publiées et les résultats présentés dans l'abstract disponible concernant les données de survie sont très contestables méthodologiquement.

La procédure d'exérèse du ganglion sentinelle ne fait pas partie du traitement standard et doit donc, pour l'instant, être réalisée dans le cadre d'études cliniques. Il ne semble pas raisonnable d'envisager l'exérèse du ganglion sentinelle pour des tumeurs de moins de 1 mm d'épaisseur ou sans ulcération.

Le problème de la standardisation de la technique, lorsque celle-ci est réalisée, est récurrent : on retrouve dans la littérature des pratiques très variées allant de 1 à 3 niveaux avec ou sans immunohistochimie jusqu'aux coupes sériées (eg. 1 000 coupes par tranches de 3 microns), en passant par des intermédiaires plus ou moins compatibles avec l'exercice médical. S'il paraît donc impossible de parler de standard en la matière, il semble cependant acceptable de proposer des recommandations minimales, à savoir l'inclusion en totalité du ganglion coupé en tranches de 3 à 5 mm et l'utilisation de l'immunohistochimie au moins sur un niveau de coupe, voir l'utilisation du protocole accepté par l'EORTC (6 niveaux avec alternance HE et IHC).

CONFRONTATION

La place de l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pas été abordée en détail dans les documents initiaux de 1995 et 1998 et n'avait donc pas fait l'objet de recommandations. Les nouvelles données identifiées ont permis de définir des Standards et des Options pour cette intervention. L'exérèse du ganglion sentinelle peut être indiquée en option pour les patients porteurs d'un mélanome supérieur à 1 mm d'épaisseur ou ulcéré, dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation (accord d'experts).

RECOMMANDATIONS

L'exérèse du ganglion sentinelle n'est pas recommandée de façon systématique chez les patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable (standard, accord d'experts).

L'exérèse du ganglion sentinelle, réalisée par une équipe entraînée, peut être proposée dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation pour les mélanomes supérieurs à 1 mm d'épaisseur ou ulcérés (option, accord d'experts).

Traitements adjuvants

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES

L'interféron-alpha 2a est indiqué chez les patients atteints d'un mélanome de stade II (AJCC) (Breslow > 1,5 mm sans

atteinte ganglionnaire, ni extension cutanée) et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale (AMM européenne).

L'interféron-alpha 2b est indiqué dans le traitement adjuvant du mélanome chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques (clinique ou pathologique) (AMM européenne).

Il n'existe pas d'indication de l'interféron gamma ou bêta dans le traitement des mélanomes malins.

CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Curage ganglionnaire prophylactique systématique

Aucun bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique après exérèse de mélanome n'a été démontré. Le curage ganglionnaire prophylactique systématique n'améliore pas la survie globale par rapport au curage ganglionnaire retardé ou à l'absence de curage ganglionnaire chez les patients atteints d'un mélanome cutané cliniquement NO (niveau de preuve A).

Immunothérapie

Interféron

L'IFN γ n'améliore pas la survie des patients atteints d'un mélanome cutané (niveau de preuve B1).

L'interféron-alpha à très faibles doses (1 MUI) ou de très courte durée (< 3 mois) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané, quel que soit le stade (niveau de preuve B1). Deux essais randomisés sur 5 ont rapporté des résultats en faveur de l'interféron-alpha à faible dose en termes de survie sans récurrence et aucun de ces essais n'a mis en évidence de résultat significatif sur la survie globale. L'interféron-alpha à faibles doses (3 MUI) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané présentant un envahissement ganglionnaire clinique (niveau de preuve B1). En revanche, l'interféron-alpha à faibles doses (3 MUI) semble améliorer la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable, sans effet sur la survie globale (niveau de preuve B1).

Un seul des 3 essais randomisés a rapporté des résultats en faveur de l'interféron-alpha à haute dose en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Une seule des deux méta-analyses a évalué l'efficacité de l'interféron à haute dose sur le taux de récurrence et sur la survie globale. L'interféron-alpha à hautes doses (20 MUI/m²/jour en intraveineuse pendant 1 mois puis 10 MUI/m² en sous-cutané 3 fois par semaine pendant 48 semaines) semble améliorer la survie sans récurrence (niveau de preuve C), mais ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané (niveau de preuve C).

L'association IL-2 et IFN-alpha ne semble pas améliorer ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints de mélanomes cutanés opérés.

Vaccination

Aucun des procédés de vaccination utilisés jusqu'à ce jour n'a mis en évidence une différence significative sur la survie sans récurrence ou sur la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané résectionné avec ou sans envahissement ganglionnaire et dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm (niveau de preuve B1).

Levamisole

Le levamisole en situation adjuvante n'améliore pas la survie des patients porteurs d'un mélanome cutané opéré (niveau de preuve A).

Chimiothérapie

La dacarbazine en situation adjuvante n'améliore pas la survie des patients porteurs d'un mélanome cutané opéré (niveau de preuve A). Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure sur le bénéfice/risque du méthyl-CCNU en situation adjuvante chez les patients porteurs d'un mélanome cutané.

Hormonothérapie

L'acétate de mégestrol n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané opéré (niveau de preuve C).

Perfusion de melphalan sur membre isolé

La perfusion de melphalan sur membre isolé ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané (niveau de preuve C).

Radiothérapie

Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure en termes de bénéfice/risque sur l'intérêt de la radiothérapie en situation adjuvante chez les patients atteints d'un mélanome cutané.

JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

Il n'existe aucune indication de traitement adjuvant par radiothérapie au stade locorégional de l'évolution du mélanome, même après un curage et rupture capsulaire ganglionnaire. Les données actuellement disponibles concernant la radiothérapie sont insuffisantes pour recommander son utilisation en situation adjuvante en dehors d'essais thérapeutiques.

Aucune indication de chimiothérapie adjuvante ne doit être maintenue dans le cas d'un mélanome localisé. Aucune étude clinique contrôlée n'a pu faire la preuve d'une quelconque efficacité des cytostatiques à ce stade, même dans les tumeurs les plus épaisses. Il est donc logique de ne pas proposer de chimiothérapie adjuvante après exérèse d'un mélanome, ni après exérèse d'adénopathies envahies en dehors d'essais thérapeutiques.

Les études contrôlées sur la chimiothérapie sur membre isolé perfusé en adjuvant ont montré l'absence d'impact de cette méthode sur la survie globale ou la survie sans récurrence. Cette technique n'est donc pas indiquée. Elle ne peut être recommandée que dans le cadre d'essais thérapeutiques et doit être réalisée par des équipes entraînées.

Aucun procédé de vaccination n'a démontré à ce jour une efficacité en situation adjuvante dans les mélanomes. Les données actuellement disponibles ne permettent donc pas de recommander la vaccination dans les traitements des patients atteints d'un mélanome cutané en dehors d'essais thérapeutiques.

L'interféron-alpha dispose d'une AMM en France dans le mélanome de « mauvais pronostic initial ». Cependant, l'efficacité de ce traitement en termes de survie globale est contestée et insuffisamment démontrée pour ne faire considérer cette thérapeutique adjuvante autrement que comme une option. Il est recommandé de poursuivre les études cliniques pour évaluer la balance des bénéfices/risques de l'interféron-alpha, notamment pour les patients porteurs d'un mélanome dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm et/ou présentant un envahissement ganglionnaire.

L'hétérogénéité des classifications utilisées à travers l'ensemble des études analysées ne permet pas une comparaison aisée des résultats d'une étude à l'autre. Il est donc nécessaire d'établir une description clinique et fonctionnelle des patients. La 6^e édition de la classification AJCC n'a été utilisée dans aucun des essais analysés et ne permet donc pas de définir des sous-groupes de patients liés à cette classification pour établir des recommandations pour la pratique clinique concernant l'interféron adjuvant. Deux groupes de patients doivent être distingués :

- les patients dont l'épaisseur de la tumeur est inférieure ou égale à 1,5 mm et sans envahissement ganglionnaire clinique ou histologique,
- les patients dont l'épaisseur de la tumeur est supérieure à 1,5 mm et/ou présentant un envahissement ganglionnaire clinique ou histologique.

CONFRONTATION

Les nouvelles données identifiées convergent avec les données présentées dans le document initial et ne modifient pas la classification en Standards et Options. L'interféron-alpha reste indiqué en option (accord d'experts). Les caractéristiques des patients auxquels s'appliquent les options et les modalités d'administration de l'interféron ont été précisées. La chimiothérapie sur membre isolé perfusé, la chimiothérapie systémique, l'hormonothérapie, les procédés de vaccination et la radiothérapie ne sont pas indiqués dans le traitement adjuvant des patients opérés d'un mélanome cutané en dehors d'essais thérapeutiques.

RECOMMANDATIONS

Aucun traitement adjuvant n'est indiqué pour les patients porteurs d'un mélanome avec un Breslow \leq 1,5 mm et NO clinique (standard, accord d'experts).

Les patients porteurs d'un mélanome avec un Breslow $>$ 1,5 mm et/ou N+ histologique, le curage prophylactique systématique est contre-indiqué (standard). Trois options thérapeutiques peuvent être envisagées pour ces patients :

- l'absence de traitement adjuvant,

■ l'interféron-alpha à faible dose (3 MUI) pendant 18 mois pour les patients sans envahissement ganglionnaire histologique,

■ l'interféron-alpha à haute dose (20 MUI/m²/jour iv pendant 1 mois, puis 10 MUI/m² sc 3 x/semaine pendant 48 semaines) pendant 1 an pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire histologique.

Les traitements adjuvants systémiques à base de levamisole, BCG ou dacarbazine ne sont pas recommandés en dehors d'essais thérapeutiques.

La perfusion de membre isolé n'est pas recommandée en dehors d'essais thérapeutiques et doit être réalisée par des équipes entraînées.

Bilan et suivi des patients opérés sans métastases à distance

VALEUR DIAGNOSTIQUE DES EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Depuis 1975, la radiologie a vécu une véritable explosion technologique et est devenue l'imagerie médicale. Ceci pose un problème méthodologique : beaucoup de séries prospectives solides qui se sont intéressées à l'apport d'une technique, ou qui ont comparé deux techniques sont « démodées » par les progrès récents. À l'inverse, l'intérêt des avancées technologiques n'est pas toujours étayé par des études cliniques prospectives fiables.

Au total :

■ La radiographie pulmonaire est peu performante pour mettre en évidence une maladie métastatique (niveau de preuve B2).

■ L'échographie « dite ganglionnaire » est plus sensible et spécifique que l'examen clinique (niveau de preuve A). Les rapports de vraisemblance positifs et négatifs de l'échographie ganglionnaire sont supérieurs à la palpation pour la détection précoce des métastases ganglionnaires au cours du suivi des patients opérés de mélanome. La valeur de l'échographie ganglionnaire chez des patients ayant subi la technique du ganglion sentinelle, et qui ont en principe un risque plus faible d'évolution vers l'atteinte ganglionnaire ultérieure, n'a pas été étudiée.

■ La TEP-FDG semble performante pour la détection des métastases à distance, le bilan des rechutes ou la recherche de récurrence mais ces résultats doivent être analysés en regard des possibilités thérapeutiques et confirmés dans le cadre de protocoles évalués. En revanche, la TEP-FDG n'est pas performante pour la recherche de métastases ganglionnaires (niveau de preuve B2).

■ La cytoponction ganglionnaire pratiquée sur les images découvertes par échographie semble performante dans les centres ayant une bonne expérience. Elle n'a cependant en pratique une valeur absolue que si elle est positive.

■ Il n'existe pas à ce jour de marqueur tumoral validé pour le mélanome et les bilans biologiques de routine sont toujours normaux en l'absence de métastases.

QUEL BILAN INITIAL AU MOMENT DU DIAGNOSTIC ?

Jugement argumenté des experts

Un bilan d'extension est réalisé en cas de diagnostic de tumeur maligne. Ce bilan est motivé par la nécessité d'avoir connaissance de l'extension locorégionale de la maladie. Le bilan à distance est indiqué en fonction de l'extension de la tumeur primitive. Les modalités de la réalisation du bilan initial varient fortement d'un pays à l'autre, voire d'un établissement à un autre. Le comportement métastatique du mélanome est très variable et aucun critère ne permet de prédire si la tumeur métastatera d'abord dans les ganglions ou à distance. Cependant, la dissémination locorégionale (métastases ganglionnaires ou métastases en transit) est la plus fréquente (70 % des cas).

Le principal mode de récurrence de cette pathologie étant ganglionnaire, il semble important de mettre en œuvre les moyens nécessaires d'une détection précoce des métastases ganglionnaires et ce d'autant plus qu'il est vraisemblablement intéressant d'opérer précocement une métastase ganglionnaire régionale lorsqu'elle commence à croître avant que plusieurs éléments de la chaîne soient massivement envahis. Cependant, aucune étude n'a évalué correctement l'impact, sur la survie des patients, du bilan initial au moment du diagnostic et s'il est acquis que l'examen clinique corps entier du patient est le seul examen utile, la question d'une imagerie de départ pour optimiser le suivi par la suite reste posée.

Ainsi, l'échographie « dite ganglionnaire » semble pouvoir être proposée en option lors du bilan initial de la tumeur primitive pour les patients atteints d'un mélanome cutané de stades II et III AJCC. Une TDM peut également être proposée pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC) et pour les patients présentant une tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur avec ulcération. Malgré la supériorité probable de l'IRM par rapport à la TDM pour la détection des métastases viscérales abdominales, cérébrales et osseuses, la prise en compte des considérations financières et d'accès aux machines IRM explique que la TDM reste l'examen de référence. Une radiographie du thorax et une échographie abdominale peuvent également être réalisées, en particulier pour les patients de stades IIA et IIB pour lesquels un traitement adjuvant est envisagé (accord d'experts). Un examen TEP peut également être proposé pour les stades III AJCC (accord d'experts).

Toutefois, une réponse fondée et définitive aux problèmes de l'utilité du *staging* initial ne pourra être donnée qu'au moment où des patients présentant une maladie au même stade, avec les mêmes facteurs pronostiques, pourront être randomisés dans une étude comparant, d'une part, une investigation minimale et, d'autre part, une investigation sophistiquée.

Confrontation

Les nouvelles données identifiées convergent globalement avec les données présentées dans les documents initiaux de 1995 et 1998. La conférence de consensus française de 1995 mentionne : « après exérèse d'un mélanome primitif, l'exa-

men clinique du malade nu est le seul examen utile. Une inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques sont recommandées. L'interrogatoire et l'examen complet doivent rechercher des signes fonctionnels ou physiques orientant vers une possible métastase. La faible rentabilité des examens paracliniques incite à les considérer comme inutiles à titre systématique. En raison de leur simplicité, une radiographie pulmonaire et une échographie hépatique sont tout de même conseillées par certains, dans le cadre de la prise en charge globale du malade. »

Les nouvelles données portent sur la place de l'échographie « dite ganglionnaire » qui devient une option pour les patients porteurs d'un mélanome de stades II et III AJCC. La TDM et la TEP sont également des options pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stade III) ou une tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur avec ulcération (stade IIC).

Recommandations

Le bilan initial au moment du diagnostic doit comporter un examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques) (standard). L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée (standard).

Pour les mélanomes de stade I AJCC, aucun examen complémentaire n'est recommandé.

Pour les mélanomes de stades IIA et IIB AJCC (NO clinique), une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être envisagée (options). Les autres examens complémentaires ne sont pas recommandés en dehors de signes d'appel.

Pour les mélanomes de stades IIC et III AJCC, une échographie locorégionale de la zone de drainage et une TDM thoracique, abdominopelvienne et cérébrale peuvent être proposées (options). Un examen TEP-FDG peut également être envisagé pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC) (option).

QUELLE STRATÉGIE DE SURVEILLANCE ?

Jugement argumenté des experts

La surveillance des patients ayant développé un mélanome peut avoir deux objectifs principaux : d'une part le diagnostic le plus précoce possible d'un nouveau mélanome, d'autre part le diagnostic le plus précoce possible des récurrences curables éventuelles du premier mélanome. Si la surveillance semble associée à un dépistage plus précoce des deuxièmes mélanomes, aucune étude randomisée n'a précisé si cette différence était due à l'éducation des patients, au protocole de surveillance lui-même ou à d'autres facteurs.

L'hypothèse selon laquelle une surveillance régulière facilite la détection précoce des métastases peut être juste, mais la déduction que cette découverte conduira à un traitement

plus précoce et donc à une meilleure survie, n'a jamais été ni prouvée, ni écartée. De plus, aucun traitement n'a prouvé son intérêt en cas de métastases à distance.

Dans le diagnostic de récurrence, la sensibilité des examens est un paramètre important, qui a fait l'objet d'études. Concernant le rythme de réalisation des examens, les articles sont le plus souvent de qualité moyenne avec une grande majorité d'études rétrospectives qui incluent à la fois des stades I, II et III (parfois IV) d'une part, et une grande variabilité du rythme de suivi et des examens effectués d'autre part, ce qui rend très difficile l'analyse. Aucune de ces études ne démontre un bénéfice éventuel sur la survie des procédures de surveillance, mais certaines abordent de manière indirecte et partielle cette question. Aucune étude n'a cependant montré quelle était la stratégie de surveillance optimale.

Les examens cliniques sont certainement la méthode de diagnostic précoce des métastases la moins critiquable car leur fréquence peut être élevée. Ils sont simples et dépistent les récurrences locorégionales, donnant accès à une chirurgie ganglionnaire précoce à visée curative. L'échographie ganglionnaire relève du même principe, mais quoique plus sensible que l'examen clinique, il n'y a pas encore de preuve qu'elle apporte un bénéfice supérieur dans une stratégie de surveillance. Globalement, la réalisation d'échographies abdominales, de scintigraphies osseuses et d'une TDM cérébrale n'a pas montré d'intérêt en l'absence de signe d'appel clinique et le bénéfice pour le patient d'une surveillance échographique des ganglions n'a pas été suffisamment apprécié.

Face à l'ensemble de ces considérations, il semble raisonnable d'envisager une surveillance minimale, à savoir basée essentiellement sur l'examen clinique et l'éducation du patient à l'autodépistage. Pour les mélanomes de stade I AJCC qui présentent globalement un faible risque de récurrence, l'examen clinique annuel ou bi-annuel aura pour objectif la détection d'un éventuel second mélanome. Pour les patients de stades II et III AJCC, une échographie ganglionnaire de la zone de drainage peut être envisagée en option (accord d'experts). Les autres examens d'imagerie (à la recherche de métastases à distance) n'ont pas apporté la preuve qu'ils pouvaient influencer sur la survie en partie du fait de l'absence de thérapeutique efficace à ce stade.

En l'absence d'études portant spécifiquement sur l'intérêt de la surveillance et de son rythme, il n'est pas apparu possible de formuler des conclusions *evidence-based* à partir de la littérature. De ce fait, les recommandations qui seront établies ne pourront reposer que sur des accords d'experts et seront le reflet d'un consensus pour un protocole de surveillance minimum basé sur l'examen clinique complet et l'éducation du patient à l'autodépistage.

Confrontation

Les nouvelles données identifiées convergent globalement avec les données présentées dans les documents initiaux de 1995 et 1998 et apportent de nouveaux éléments, notamment concernant l'échographie ganglionnaire qui peut être proposée pour le suivi des patients opérés de stades II et III AJCC (option, accord d'experts). L'examen clinique complet

et l'éducation à l'autodépistage du patient restent le standard. La fréquence est à adapter au stade du patient : une à deux fois par an pour les patients atteints d'un mélanome de stade I et tous les 3 mois pour les autres stades.

Recommandations

Le suivi des patients traités pour un mélanome de stade I AJCC doit comporter un examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans pendant toute la vie ainsi qu'une éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence (standard). Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel pour les stades I AJCC (standard, accord d'experts).

Le suivi des patients traités pour un mélanome de stades II et III doit comporter un examen clinique complet tous les

3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà ainsi qu'une éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence (standard).

Une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être réalisée tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années (option).

Pour les stades IIA et IIB AJCC, aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appel ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant. Leur réalisation est à discuter individuellement avec le patient.

Pour les stades IIC et III AJCC, des examens d'imagerie complémentaires (TEP-FDG, TDM abdomino-pelviennne, cérébrale ou thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.