

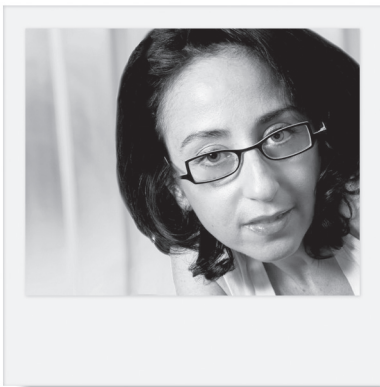
REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Que veut dire ganglion sentinelle ?

RÉSUMÉ : Le concept de ganglion sentinelle a été décrit pour la première fois en 1977 dans les cancers du pénis [1], puis largement développé par Morton dans les années 1990 pour le mélanome [2]. Il correspond au premier relais ganglionnaire d'une région anatomique, cutanée pour nous dermatologues.

Cette technique a permis d'abandonner le curage ganglionnaire dit "prophylactique" alors pratiqué aux Etats-Unis à cette époque.



→ **D. KEROB, C. LEBBE**
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Avant le concept du ganglion sentinelle, l'aire de drainage était repérée selon les connaissances de l'anatomie descriptive.

L'arrivée de la technique du ganglion sentinelle non seulement :

- A bouleversé les connaissances de l'anatomie car elle a permis la découverte de drainages atypiques et parfois inattendus, en particulier au niveau de la tête, du cou et du tronc.
- Mais aussi a modifié la prise en charge chirurgicale des cancers cutanés à haut risque de récurrence ganglionnaire tels que le mélanome, la tumeur de Merkel, certains carcinomes épidermoïdes cutanéomuqueux à haut risque de récurrence.

La présence d'une micrométastase du ganglion sentinelle a une valeur pronostique péjorative en termes de risque de récurrence, et ce facteur est pris en compte dans la nouvelle classification AJCC [3]. En revanche, faire un curage ganglionnaire pour une micrométastase du ganglion sentinelle n'améliore pas la survie globale du patient par rapport à un curage thérapeutique en cas de métastase ganglionnaire palpable [4].

Cette technique est donc aujourd'hui une option pour les mélanomes de plus de 1 mm ou ulcérés, et pourrait

être discutée en cas d'index mitotique $> 1/\text{mm}^2$ pour les mélanomes < 1 mm de Breslow, mais est en pratique exigée par la plupart des essais cliniques adjuvants [5]. En dessous de 1 mm de Breslow, la probabilité de trouver une micrométastase ganglionnaire est trop faible par rapport aux contraintes et aux risques de la technique.

Mais cette technique qui n'améliore pas la survie du patient et qui n'est pas dénuée de risques nous amène à nous poser quelques questions : à qui la proposer ? Quel discours tenir au patient après un ganglion sentinelle positif ? Faut-il faire un curage complémentaire à tous les patients qui présentent une micrométastase ? Quel discours tenir au patient après un ganglion sentinelle négatif ?

Ces questions sont aujourd'hui systématiquement posées en RCP et abordées avec le patient et sa famille pour non seulement discuter du rapport bénéfice/risque de la technique, mais aussi des conséquences du résultat en termes de traitements adjuvants. La discussion se fait au cas par cas selon certains critères : caractéristiques du mélanome, âge du patient, co-morbidités associées, possibilité d'inclusion dans un protocole de traitement adjuvant, volonté de participer à un protocole de traitement adjuvant.

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Indication mélanome : la technique du ganglion sentinelle

Le ganglion sentinelle est le premier relais ganglionnaire d'une zone anatomique. Sa recherche et son analyse se font en plusieurs temps : un premier temps lymphoscintigraphique, un temps chirurgical et un temps anatomopathologique. La lymphoscintigraphie est généralement réalisée la veille ou le matin même (au moins 4 heures avant) de la chirurgie. Elle doit bien entendu être réalisée avant toute reprise chirurgicale afin de ne pas modifier le territoire de drainage observé. Si l'exérèse de la tumeur primitive a nécessité un lambeau chirurgical, là encore, la technique ne peut être envisagée car le territoire anatomique a été modifié.

C'est après avoir injecté en intradermique autour du site de la tumeur (4 points d'injection) 1 mL de nanocolloïde marqué au Tc99m (équivalent de 60 MBq) que la voie de drainage et le premier ganglion de drainage sont repérés sous la gamma-caméra grâce à des acquisitions dynamiques et statiques. En effet, le nanocolloïde va migrer le long de la voie lymphatique *via* les macrophages jusqu'au premier relais ganglionnaire. Dans certaines localisations, acrales en particulier, l'injection peut être douloureuse et entraîner un retard de migration du nanocolloïde. Dans cette situation, la marche ou la mobilisation du membre concerné peut accélérer la migration du nanocolloïde.

On tente de prévenir les douleurs au site d'injection en appliquant sous occlusion de le crème EMLA au moins 1 heure avant. 95 % des ganglions sentinelles vont apparaître dans les 20 premières minutes après l'injection [6]. Le premier foyer fixant est le ganglion sentinelle. Dans certaines localisations de la tumeur primitive, on peut observer des drainages multiples, donc des ganglions sentinelles multiples (en particu-

lier pour les tumeurs du tronc) et/ou des drainages atypiques (en particulier au niveau de la tête et du cou).

En effet, d'une part il existe environ 23 % de patients avec drainages multiples, et plus rarement (2 % des cas) des *interval nodes* (ganglions situés entre le site du mélanome et la grande aire ganglionnaire de drainage) [7], et d'autre part la topographie du drainage n'est pas celle prévue par l'anatomie lymphatique usuelle dans 20 % des cas [8]. Une fois repéré(s), le(s) ganglion(s) sentinelle(s) est(sont) marqué(s) à la peau par le médecin nucléaire afin de guider le chirurgien dans sa recherche. Rarement, la lymphoscintigraphie ne retrouve pas de ganglion sentinelle et les causes de cet échec sont multiples : inhibition de l'activité macrophagique de la tumeur primitive, envahissement ganglionnaire massif, volume d'injection > 0,5 mL, injection trop profonde.

L'utilisation de bleu patenté n'est aujourd'hui plus utilisée par les équipes chirurgicales entraînées dans la prise en charge des tumeurs cutanéomuqueuses.

Selon les équipes, selon le site ganglionnaire et selon les marges de reprise du mélanome, le patient est opéré sous anesthésie locale ou générale.

Le chirurgien, guidé par le marquage cutané, vérifie grâce à une sonde de détection stérile portable le site de radioactivité maximum à la peau et réalise une incision en regard de cette zone dite "chaude" pour prélever le ganglion sentinelle et l'adresser à l'état frais en anatomopathologie. En cas de localisation profonde du ganglion, ou bien dans certains sites anatomiques risqués (par exemple, intraprotidien, sus-claviculaire), le ganglion sentinelle n'est pas recherché car le risque pour le patient est trop élevé par rapport au bénéfice attendu.

Dans le même temps opératoire, le chirurgien réalise la reprise du mélanome pri-

mitif avec des marges adaptées à l'indice de Breslow. Les données de la littérature montrent que le taux de succès, c'est-à-dire la découverte opératoire d'un ganglion sentinelle, est supérieur à 93 % dans des mains entraînées [9]. Ce taux est plus important dans les régions inguinales (98 %) qu'axillaires (92 %) et que cervicales (88 %), et dépend également de l'entraînement du chirurgien. Par ailleurs, la morbidité du geste est elle aussi très faible, la complication la plus fréquente étant le lymphoedème dans 1,7 % des cas, souvent modéré, à condition de ne pas opérer des zones dites "à risque" [10].

La définition histologique de la micrométastase est la découverte en histologie standard et/ou en IHC d'un groupement de plus de trois cellules métastatiques. Cette analyse est difficile, d'autant plus que tout le ganglion ne peut être épuisé à la recherche de quelques cellules métastatiques [11]. Le standard de l'analyse anatomopathologique est de faire 20 lames sur chaque moitié avec étude histologique, immunohistochimique (PS100, HMB45, pan-mélanome). Avec cette technique, l'auteur obtient un taux de positivité du ganglion sentinelle de 34 %.

Une autre difficulté est de faire la différence entre micrométastase et nævus sous-capsulaire physiologiques que l'on peut trouver dans 5 % des ganglions, et responsables de faux positifs en RT-PCR. De plus, l'interprétation de cellules mélaniques isolées ou très rares au sein d'un ganglion est parfois très difficile.

Enfin, il est à noter que la localisation anatomique de la micrométastase au sein même du ganglion sentinelle a toute son importance puisqu'en découle un risque plus ou moins important de micrométastase dans les ganglions non sentinelles du curage [12] : en effet, si la micrométastase du SN est sous-capsulaire, le risque de micrométastase est moindre ; si elle est combinée (sous-capsulaire et parenchymateuse), le risque est de 11 % ; si elle est parenchyma-

teuse, le risque est de 19 % ; si elle est multifocale, le risque est de 37 % ; si elle est extensive, le risque est de 42 %.

La taille de la micrométastase du ganglion sentinelle est également un facteur pronostique important et doit être disponible sur le compte rendu de pathologie [13].

Les critères pronostiques de Rotterdam classent les patients selon la taille de la micrométastase (< 0,1 mm, 0,1-1 mm, > 1 mm). En cas de micrométastase < 0,1 mm, le pronostic des patients serait identique à celui de ceux ayant un ganglion sentinelle négatif.

Se pose alors la question de l'intérêt du curage complémentaire que nous aborderons plus tard.

Les techniques de biologie moléculaire (RT-PCR) qualitatives et quantitatives, parfois couplées à des marqueurs d'angiogénèse, ont tenté d'améliorer la sensibilité de détection des micrométastases [14]. Malheureusement, ces marqueurs sont probablement trop sensibles, manquent de spécificité et ne sont donc pas pris en compte à ce jour dans le diagnostic de micrométastase et la décision de curage.

Quels sont les risques liés à cette procédure ?

La morbidité de la technique du GS équivalait à celle d'une adénectomie avec risque de lymphocèle, infection et lymphœdème estimé à moins de 5 % des patients [15, 16]. Pour les mélanomes cervicaux, la chirurgie plus difficile peut se compliquer dans environ 4 % des cas d'un engourdissement transitoire du membre supérieur et de paralysie transitoire du XII. Si d'exceptionnels chocs anaphylactiques ont été décrits avec le colorant bleu vital, aucune complication grave n'a été induite par le nanocolloïde.

Certains auteurs ont évoqué la possibilité de majoration du risque de récurrence

locorégionale après exérèse d'un ganglion sentinelle positif [17] ; mais cette hypothèse n'est pas partagée par l'expérience d'autres équipes qui retrouvent dans tous les cas un taux de récurrence local de 6 à 8 % [18, 19].

Pourquoi rechercher le ganglion sentinelle ?

Selon les études, le taux de positivité du ganglion sentinelle (histologie ± immunohistochimie) varie entre 15 et 34 % [11]. Toutes les études ont pu montrer le rôle pronostique majeur de la présence de micrométastases au sein du ganglion sentinelle, tant en termes de survie sans récurrence qu'en termes de survie globale, et de façon indépendante des autres facteurs histo-pronostiques.

En effet, la survie sans récurrence à 3 ans est respectivement de 89 % et 56 % si le ganglion est normal ou envahi, et la survie globale à 3 ans est respectivement de 97 % et 70 % [20]. Les facteurs prédictifs de l'envahissement du gan-

glion sentinelle sont le Breslow (50 % de positivité s'il est compris entre 3 et 4 mm), l'ulcération de la tumeur primitive, l'index mitotique, l'invasion vasculaire, la présence de microsattellites et la régression [3].

La survie à 5 ans des patients stade III avec micrométastase du ganglion sentinelle est de 67 % *versus* 43 % pour les patients avec macrométastase (ganglion palpable) [21]. Dans une analyse multivariée les facteurs pronostiques des patients avec micrométastase étaient le nombre de ganglions atteints, l'index mitotique, le Breslow, l'âge, l'ulcération et la localisation de la tumeur primitive.

De même, la survie à 5 ans basée sur la classification TNM va de 70 % pour les patients au stade T1-4N1aM0 à 39 % pour les patients au stade T1-4N3M0 (**fig. 1**) [3].

Pour les mélanomes de moins de 1 mm de Breslow, le risque de micrométastase ganglionnaire est faible, de moins de 5 %, mais peut atteindre 7 % en cas de signes de régression [22].

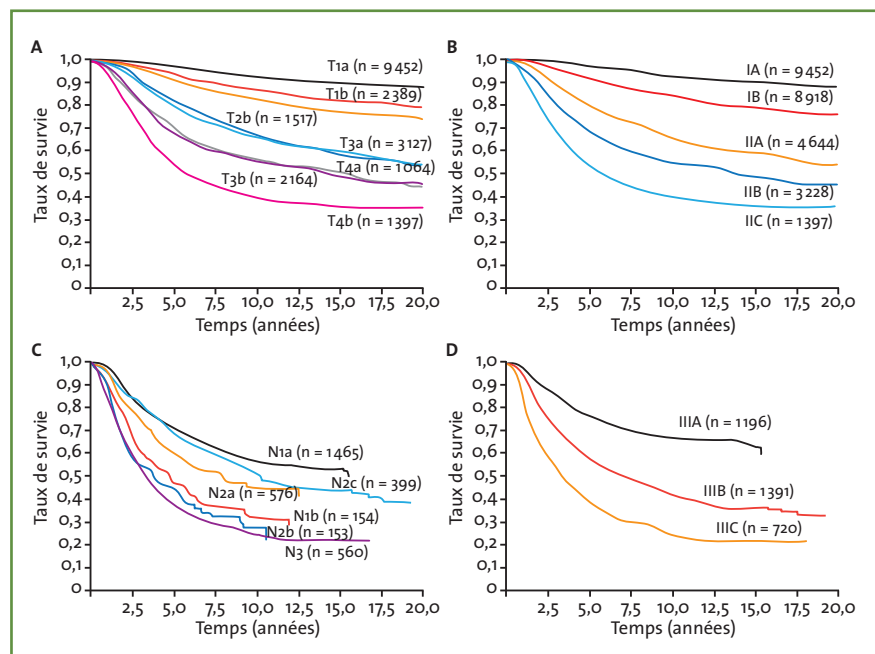


FIG. 1 : Courbes de survie selon la dernière classification TNM de l'AJCC [3].

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Y a-t-il d'autres méthodes pour détecter le ganglion sentinelle ?

L'équipe de Voit [23], en Allemagne, travaille depuis plusieurs années à la détection et l'analyse du ganglion sentinelle par l'échographie couplée à la cytologie écho-guidée. Cette technique demande aujourd'hui une équipe très entraînée mais pourrait éviter à certains patients l'exérèse chirurgicale du ganglion sentinelle.

Les critères prédictifs de micrométastase sont :

- précocément : une vascularisation périphérique,
- ensuite : la perte d'échogénicité au centre du ganglion,
- et, plus tard, l'aspect rond hypoéchogène classique.

Que faire en cas de ganglion sentinelle positif ?

Si on retrouve une micrométastase dans le ganglion sentinelle, il est actuellement recommandé de pratiquer un scanner corps entier à la recherche de métastases à distance et de confier le patient au chirurgien pour un curage ganglionnaire.

1. Le curage est-il nécessaire ?

Dans le curage, on peut trouver des ganglions supplémentaires dits "non sentinelles" envahis, dans 20 % des cas [24].

On peut se demander si le curage doit être systématique car :

- seuls 20 % des patients ont un ganglion dit "non sentinelle" positif,
- on peut d'ailleurs se demander si ce chiffre n'est pas plus élevé car les ganglions "non sentinelles" ne sont pas couverts avec les mêmes précautions que le ganglion sentinelle,
- le curage a une morbidité importante en particulier au niveau de la région inguinale,
- on peut se demander s'il ne suffirait pas de le réaliser en cas de rechute ganglion-

naire en l'absence de bénéfice de cette technique en terme de survie globale.

D'un autre côté :

- le nombre de ganglions positifs au curage est un facteur pronostique important,
- la morbidité liée au curage précoce pour micrométastase est moins importante qu'en cas de macrométastase.

La deuxième étude du MSLT (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSLT-2) NCT00297895) est une étude prospective randomisée évaluant la surveillance simple clinique + échographique *versus* le curage en cas de micrométastase avec une surveillance des patients de 10 ans... qui devrait répondre à cette question. Il faut noter qu'une étude identique faite dans les années 2000 dans le cancer du sein n'a pas montré de bénéfice au curage complémentaire par rapport à l'exérèse simple du ganglion sentinelle [25].

2. Quel traitement adjuvant proposer aux patients et à quels patients ?

Un autre intérêt de la recherche d'une micrométastase ganglionnaire est de sélectionner les candidats à plus haut risque de récurrence pour un traitement médical adjuvant. Aujourd'hui, l'interféron faible dose schéma GROB [26] a été approuvé pour les mélanomes de Breslow > 1,5 mm, mais avant l'ère du ganglion sentinelle.

D'autres études ont tenté de montrer un bénéfice en survie globale de différents schémas, doses et durées d'administration d'interféron, mais en vain. L'existence d'une ulcération de la tumeur primitive pourrait être un facteur de réponse à l'interféron, mais ce biomarqueur demande à être validé [27].

Néanmoins, une récente méta-analyse de 14 essais randomisés réalisés dans les mélanomes à haut risque de récurrence a confirmé le bénéfice en survie sans récurrence, mais a montré un petit bénéfice en survie globale d'un traitement adjuvant par

l'interféron [28]. Les schémas haute dose, toxiques et sans bénéfice en survie, sont, eux, globalement abandonnés en Europe.

Toutefois, si le bénéfice de l'interféron se confirme, d'autres traitements innovants vont également tenter d'améliorer la survie des patients. En effet, après les résultats très encourageants de l'ipilimumab dans le mélanome métastatique, première molécule à avoir amélioré la survie globale des patients, un essai adjuvant a démarré pour les patients avec micrométastase ou macrométastase [29, 30]. Les effets indésirables liés à l'administration de l'ipilimumab, essentiellement immunomédiés, sont sévères dans environ 15 % des cas ; ils sont cependant gérables par une équipe médicale entraînée à l'aide d'une surveillance attentive de patients informés, avec recours à la corticothérapie générale voir à des immunosuppresseurs pour une durée limitée.

Des vaccins adjuvants sont également à l'essai (MAGE3...)

La place reste donc ouverte à d'autres traitements qui montrent une réelle efficacité au stade métastatique et semblent prometteurs pour améliorer la survie globale de nos patients en adjuvant.

Le vemurafenib (inhibiteur de BRAf muté V600E) a montré des résultats très impressionnants en termes de taux de réponse, avec un bénéfice en termes de survie globale versus Dédicène ; mais le risque d'apparition de résistances précoces (après 6 à 7 mois de traitement) devrait être un frein à son développement en adjuvant [31].

Les patients candidats à ces traitements adjuvants parfois lourds, en particulier pour l'ipilimumab, doivent néanmoins être correctement sélectionnés et tous ne sont pas éligibles. Même en cas d'éligibilité, une analyse de la situation du patient et une consultation dédiée, souvent avec sa famille, doivent l'aider

parfois a choisir entre abstention, interféron en AMM et essai d'une molécule innovante *versus* placebo...

Que faire en cas de ganglion sentinelle négatif ?

Il s'agit dans ce cas de patients avec mélanome > 1 mm ou ulcérés (éligibles à la technique du ganglion sentinelle), donc de stades IIA, IIB ou IIC. Le risque de récurrence dépend bien entendu du stade et varie de 15 % (IIA) à 50 % (IIC), justifiant donc dans certaines situations la proposition d'un traitement adjuvant [3].

Globalement, il faut savoir rassurer les patients les moins à risque, c'est-à-dire au stade IIA, et probablement être plus agressif avec les patients au stade IIC.

A ce jour, le seul traitement adjuvant ayant l'AMM dans ce cadre est l'interféron faible dose [25] qui doit être discuté au cas par cas avec le patient selon son risque de rechute, son âge, ses antécédents... Un essai thérapeutique évaluant l'interféron pégylé chez les patients au stade IIC devrait voir le jour.

La RCP guide aussi le médecin dans son conseil au patient.

Les autres indications

Depuis la description de cette technique, de nouvelles indications ont vu le jour. Dans la tumeur de Merkel, le taux de positivité du ganglion sentinelle peut aller jusqu'à 40 % des patients [32]. Il semble par contre que pour les tumeurs de Merkel < 1 cm, cette technique ne soit pas utile, car le risque de micrométastase semble nul [33].

Les carcinomes épidermoïdes muqueux invasifs sont également de bons candidats à la recherche du ganglion sentinelle avec des acquisitions dynamiques, car souvent bilatéraux et positifs dans 20 % des cas

POINTS FORTS

- ➞ Le ganglion sentinelle : son statut est un critère pronostique majeur du mélanome, inclus dans la nouvelle classification AJCC.
- ➞ Son intérêt thérapeutique n'a pas encore été démontré.
- ➞ Il reste aujourd'hui indispensable à l'inclusion des patients dans les protocoles de traitements adjuvants.
- ➞ L'étude MSLTII répondra à la question de la nécessité d'un curage en cas de micrométastase du ganglion sentinelle.
- ➞ Cette technique a été transposée à d'autres tumeurs cutanées telles que la tumeur de Merkel et certains carcinomes épidermoïdes.

[34]. Un essai de phase III de recherche du ganglion sentinelle est actuellement en cours dans les carcinomes épidermoïdes cutanés et intra-buccaux de la tête et du cou (NCT00911326)

Bibliographie

1. CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 1977; 39: 456-466.
2. MORTON DL, WEN DR, WONG JH *et al*. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992; 127: 392-399.
3. BALCH CM. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 6 199-6 206.
4. MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al*. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1307-1317.
5. NEGRIER S, SALAG P, GUILLOT B. Standards, Options and Recommendations. Clinical practice guideline: 2005 update of recommendations for the management of patients with cutaneous melanoma without distant metastases (summary report). *Bull Cancer*, 2006; 93: 371-384.
6. MARIANI G *et al*. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med*, 2002; 43: 811-827.
7. THOMPSON JF *et al*. Location of sentinel nodes in patients with cutaneous melanoma: new insights into lymphatic anatomy. *J Am Coll Surg*, 1999; 189: 195-204.
8. LEONG SP *et al*. The role of sentinel nodes in malignant melanoma. *Surg Clin North Am*, 2000; 80: 1741-1757.
9. MORTON DL *et al*. Validation of the accuracy of intraoperative mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. *Ann Surg*, 1999; 230: 453-463.
10. WRONE DA *et al*. Lymphoedema after sentinel node biopsy for cutaneous melanoma: a report of 5 cases. *Arch Dermatol*, 2000; 136: 511-514.
11. COOK MG *et al*. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol*, 2003; 200: 314-319.
12. DEWAR DJ *et al*. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel nodes predicts nonsentinel node involvement. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 3345-3349.
13. VAN AKKOOIJ AC, NOWECKI ZI, VOIT C *et al*. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*, 2008; 248: 949-955.
14. VITOUX D, MOURAH S, KEROB D *et al*. Highly sensitive multivariable assay detection of melanocytic differentiation antigens and angiogenesis biomarkers in sentinel lymph nodes with melanoma micrometastases. *Arch Dermatol*, 2009; 145: 1105-1113.
15. RAYATT SS *et al*. Psychosocial benefits of sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous malignant melanoma. *Br J Plast Surg*, 2002; 55: 95-99.
16. MORTON DL, WEN DR, FOSHAG LJ *et al*. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 1751-1756.
17. THOMAS JM, CLARCK MA. Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol*, 2004; 30: 686-691.
18. PAWLIK TM, ROSS MI, SHAW HM *et al*. Re: Selective lymphadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma. Thomas and Clarck. *Eur J Surg Oncol*, 2005; 31: 323-324.
19. MOLENKAMP BG, STATIUS MULLER MG, VUYLSTEKE RJCLM *et al*. Selective lymph

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

- phadenectomy in sentinel node-positive patients may increase the risk of local/in-transit recurrence in malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol*, 2005; 31: 211-212.
20. BALCH CM *et al.* Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 3635-3648.
 21. BALCH CM, GERSHENWALD JE, SOONG SJ *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micro-metastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2452-2459.
 22. LOWE JB *et al.* Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Dermatol*, 2003; 139: 617-621.
 23. VOIT CA *et al.* Rotterdam criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma? *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4994-5000.
 24. SONDAK VK. Nonsentinel Node Metastases in Melanoma: do they reflect the biology of the tumor, the lymph node or the surgeon? *Ann Surg Oncol*, 2009; 16: 2965-2967.
 25. GIULIANO AE, HUNT KK, BALLMAN KV *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2011; 305: 569-575.
 26. GROB JJ, DRENO B, DE LA SALMONIERE P *et al.* Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet*, 1998; 351: 1905-1910.
 27. EGGERMONT AM, SUCIU S, SANTINAMI M *et al.* Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008; 372: 117-126.
 28. MOCELLIN S, PASQUALI S, ROSSI CR *et al.* Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010; 102: 493-501.
 29. HODI FS, O'DAY SJ, McDERMOTT DF *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010; 363: 711-723.
 30. ROBERT C *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Medicine*, 2011. [Epub ahead of print].
 31. CHAPMAN PB *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Medicine*, 2011. [Epub ahead of print].
 32. BLOM A *et al.* Significance of sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma. Analysis of 11 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 2003; 130: 417-422.
 33. STOKES JB, GRAW KS, DENGEL LT *et al.* Patients with Merkel cell carcinoma tumors $\leq 1,0$ cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 3772-3777.
 34. TANIS PJ *et al.* Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol*, 2002; 168: 76-80.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.