

■ Le dossier – Oncodermatologie

Problématique du ganglion sentinelle dans le mélanome : controversé ou non pour la population des T1b ? Quand le faire ? Et que faire selon le résultat ?

RÉSUMÉ : La pratique du ganglion sentinelle (GS) est désormais un standard. Sa valeur est non seulement pronostique mais aussi thérapeutique par le traitement médical adjuvant qu'elle autorise au décours.

En dehors des situations ambiguës essentiellement représentées par les mélanomes de stade 1b, la biopsie du GS doit être proposée pour tout mélanome dont le Breslow est supérieur à 1 mm.

Dans l'idéal, le GS est réalisé dans le même temps que la reprise du primitif. En cas de micrométastase ganglionnaire, le curage immédiat n'est plus systématique. Le patient est éligible à un traitement adjuvant, le choix se portant sur une immunothérapie par anti-PD1 ou une bithérapie ciblée **BRAF-MEK** selon le statut mutationnel. Des essais thérapeutiques sont en cours pour déterminer l'intérêt de ces thérapies en stade plus précoce IIB-IIC.



C. DUTRIAUX

Service d'Oncodermatologie,
Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

Au cours des 15 dernières années, la biopsie du ganglion sentinelle (GS) dans le mélanome n'est jamais apparue comme un standard de prise en charge. Sa place est restée débattue. Au niveau national, dans les *Standard, Options et Recommandations* (SOR) de 2005, l'exérèse du ganglion sentinelle n'était pas recommandée de façon systématique (accord d'experts) [1]. Les auteurs validaient ainsi le rôle pronostique indépendant du statut du GS impactant négativement la survie sans récurrence en cas de micrométastase. Cependant, en l'absence de thérapeutique efficace concernant cette sous-population, la mise en œuvre de l'exérèse du GS n'était qu'une 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'ex-

perts). Malgré les SOR, une étude spécifique réalisée en France à partir d'un questionnaire envoyé à 49 hôpitaux [2] montrait que 53 % des centres avaient inclus cette procédure dans leurs recommandations locales, mais elle confirmait aussi une grande hétérogénéité de prise en charge selon les structures.

■ Le ganglion sentinelle : désormais un standard

En 2006, l'essai multicentrique prospectif randomisé de Morton (étude MSLT1) faisait l'objet d'une publication intermédiaire dans le NEJM [3], comparant la pratique de la biopsie du GS *versus* observation dans le mélanome. La randomisation était stratifiée sur l'épaisseur tumorale en millimètres (1,20 à 1,79 *versus* 1,80 à 3,50) et la localisa-

tion du mélanome primitif (extrémités *versus* autres sites). L'objectif principal était d'étudier la survie globale dans les deux groupes. L'analyse finale était publiée dans le NEJM en février 2014 [4], la population étudiée portant sur 1 661 malades suivis 10 ans. Il n'y avait pas de différence en survie globale dans les deux groupes. La probabilité de survie à 10 ans était de 81,4 % + 1,5 dans le groupe GS et de 78,3 % + 2,0 dans le groupe observation pour les mélanomes d'épaisseur intermédiaire (HR = 0,84 ; IC95 % : 0,64-1,09). Cette absence de différence à 10 ans était également observée pour les mélanomes épais. Le résultat intermédiaire (confirmé ensuite en 2014) ne permettait donc pas de modifier l'attitude des experts lors de l'actualisation des recommandations en 2016.

Voici ce qui était retenu : la technique du GS permet une stratification précise des mélanomes. Il s'agit d'un marqueur pronostique indépendant fort. Cependant, cette procédure n'a pas démontré de bénéfice en survie globale. En conséquence, elle ne peut être considérée comme un standard. Dans les mélanomes de plus de 1 mm d'épaisseur, elle peut être proposée au malade en le prévenant de l'absence de bénéfice thérapeutique. Elle doit être réalisée dans un centre entraîné [5]. Par ailleurs, pour les malades chez lesquels la procédure était réalisée, en cas de GS positif, en l'absence de données bibliographiques en faveur de l'intérêt d'un curage ganglionnaire immédiat en cas de micrométastase, il n'était pas possible de déterminer une attitude argumentée selon les experts. Cela étant, en France, l'attitude était le plus souvent de proposer un curage ganglionnaire [5].

■ Place du curage ganglionnaire

L'avènement de l'adjuvant dès la phase micrométastatique ganglionnaire ainsi que les résultats de deux études randomisées contrôlées multicentriques (MSLT2 et DeCOG-SLT) ont profondé-

ment modifié la prise en charge initiale du mélanome.

>>> Dans la première étude MSLT2 publiée par Faries *et al.* [6] visant à comparer deux attitudes différentes suite à un ganglion sentinelle positif – curage ganglionnaire d'emblée (groupe D “dissection”) ou surveillance clinique et échographique (groupe O “observation”) – l'objectif principal était l'évaluation de la survie spécifique au mélanome. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la survie sans maladie et le taux de ganglions “non sentinelles” pathologiques. Il y avait près de 2000 patients randomisés avec un GS positif. Le taux de survie spécifique (lié au mélanome) à 3 ans était similaire dans les deux groupes ($86 \pm 1,3$ % et $86 \pm 1,2$ %, respectivement ; $p = 0,42$). Le taux de survie sans maladie était un peu plus élevé dans le groupe D que dans le groupe O ($68 \pm 1,7$ % et $63 \pm 1,7$ %, respectivement ; $p = 0,05$). On observait un meilleur contrôle de la maladie au niveau régional à 3 ans dans le groupe D ($92 \pm 1,0$ % *versus* $77 \pm 1,5$ % dans le groupe O ; $p < 0,001$). Cette différence en termes de contrôle de la maladie s'explique par la présence de 11,5 % de ganglions “non sentinelles” pathologiques réséqués lors du curage dans le groupe D.

L'étude confirme la valeur pronostique de la présence de ganglion “non sentinelle”, représentant dans le groupe D un facteur indépendant important de risque de récurrence (HR : 1,78 ; $p = 0,005$). Un lymphœdème était observé chez 24,1 % des patients dans le groupe D *versus* 6,3 % dans le groupe O. Notons que cette étude n'a pas permis d'identifier de groupe à risque plus élevé pour lequel le curage aurait un effet bénéfique sur la survie. En conclusion, le curage ganglionnaire d'emblée en cas de positivité du ganglion sentinelle permet d'améliorer le contrôle ganglionnaire local du mélanome mais n'a pas d'impact sur la survie spécifique.

>>> La seconde étude rapportait les résultats d'un essai réalisé en Allemagne

et publié par Leiter *et al.* [7]. Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase III, randomisée. Les patients de 41 centres allemands présentant un mélanome du tronc, des bras ou des jambes avec ganglion sentinelle positif étaient inclus dans cette étude. Ils étaient randomisés dans le groupe dissection (groupe D) et bénéficiaient d'un curage ganglionnaire d'emblée, ou dans le groupe observation (groupe O) avec surveillance seule avec une stratification selon l'épaisseur et l'ulcération de la tumeur initiale, ainsi qu'un éventuel traitement adjuvant par interféron. L'objectif principal était l'évaluation de la survie sans métastase à distance, en intention de traiter.

Entre 2006 et 2014, 5 547 patients étaient évalués, dont 1 269 (23 %) avec un ganglion sentinelle positif. 483 patients étaient randomisés dans l'étude : 241 dans le groupe O (dont 233 analysés en intention de traiter) et 242 dans le groupe D (240 analysés). En raison des difficultés de recrutement, l'essai s'est arrêté prématurément en décembre 2014. 311 (66 %) patients (158 groupe O et 153 groupe D) présentaient une micrométastase ≤ 1 mm.

La survie sans métastase à distance était de 77 % dans le groupe O et 74,9 % dans le groupe D ($p = 0,87$; HR = 1,03 [0,7-1,50]). Il n'existait pas de différence pour la survie globale (81,7 % groupe O et 81,2 % groupe D ; $p = 0,87$; HR = 0,96 [0,67-1,38]) ni pour la survie sans récurrence (64,7 % groupe O et 66,8 % groupe D ; $p = 0,75$; HR = 0,95 [0,72-1,25]) entre les deux groupes. Le taux de récurrence locale ganglionnaire était de 15 % dans le groupe O *versus* 8 % dans le groupe D. Les événements indésirables de grade 3 étaient retrouvés respectivement chez 6 % et 8 % des patients du groupe D, principalement lymphœdème, écoulement lymphatique, lymphocèle et infections.

Au total, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de survie sans métastase à distance à 3 ans, ni

Le dossier – Oncodermatologie

en termes de survie globale ou de survie sans récurrence. Néanmoins, la puissance de cette étude était limitée en raison de son arrêt prématuré par manque de recrutement et d'un faible taux de récurrence.

Ces deux essais présentent des résultats concordants, d'une part en survie spécifique [6], d'autre part en survie sans métastase à distance [7]. Le curage complémentaire en présence d'une micro-métastase du ganglion sentinelle n'est pas supérieur à l'observation.

Il est donc actuellement admis que le curage ganglionnaire ne doit plus être pratiqué de façon systématique après GS positif. Il peut être discuté au cas par cas au cours d'une RCP.

Des thérapies adjuvantes spécifiques

Si la pratique du GS est désormais solidement ancrée en routine et réalisée de manière beaucoup plus homogène sur le territoire, c'est grâce à l'émergence de thérapies adjuvantes efficaces dont les AMM ont été octroyées en 2018.

Trois essais internationaux randomisés contrôlés, méthodologiquement robustes, ont ainsi permis d'asseoir des données d'efficacité et de tolérance très favorables pour trois molécules ou couples de molécules dans les mélanomes de stades III et/ou IV (AJCC 8^e édition) entièrement réséqués :

- le nivolumab pour les mélanomes de stades IIIB, IIIC et IV ;
- le pembrolizumab pour les mélanomes de stades IIIA, IIIB et IIIC ;
- l'association dabrafénib + tramétinib pour les mélanomes mutés *BRAF V600* de stades IIIA, IIIB et IIIC.

L'analyse détaillée de ces études ne sera pas abordée dans cet article, mais celles-ci soulignent bien l'intérêt de s'enquérir du statut du GS puisqu'un certain nombre de patients bénéficiant soit des

anti-PD1, soit des thérapies ciblées, étaient porteurs de micrométastases ganglionnaires régionales.

Dans ce nouveau contexte thérapeutique adjuvant, plusieurs questions émergent :

- dans quelles conditions proposer le GS ? à quel sous-groupe de mélanome ?
- en pratique, quand le faire ? au moment de la reprise élargie, ou après ?
- que faire en fonction du résultat histologique obtenu ?

L'actualisation récente des recommandations françaises en 2018 [8] permet d'apporter des réponses précises et argumentées dans la majeure partie des cas. Cependant, il existe des situations plus complexes où la question de l'indication même du GS ou de la pertinence à traiter les cas de GS positif se pose.

Dans la plupart des pays européens, le seuil de 1 mm d'épaisseur selon Breslow représente un *cut-off* volontiers admis au-delà duquel on peut proposer la technique du GS, que ce soit de manière standard ou en option.

En France, le GS est recommandé pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow sans ganglion (clinique ou radiologique) identifié (stade T2-T3-T4 AJCC 8^e édition) (grade A), comme dans beaucoup d'autres pays.

Il n'y a en revanche pas d'indication à faire la recherche du GS dans les mélanomes de moins de 0,8 mm de Breslow non ulcérés (stade T1a AJCC 8^e édition) (grade A).

À l'inverse, pour les mélanomes T1b (Breslow 0,8 à 1 mm, quel que soit le statut de l'ulcération, et mélanomes de moins de 0,8 mm ulcérés), le GS peut être proposé (grade B) dans les nouvelles recommandations nationales [8].

Pour résumer :

- grade A : preuve scientifique établie ;
- grade B : présomption scientifique.

Faut-il proposer le GS aux mélanomes T1b dans la nouvelle classification AJCC 8^e édition ?

Pour répondre à cette question, deux publications portant sur deux bases de données américaines peuvent nous aider à sélectionner les patients candidats, même si ces études présentent des biais inhérents au recueil rétrospectif d'un grand nombre de données anatomocliniques.

Au préalable, il faut rappeler que les stades T1a et T1b ont été redéfinis dans cette 8^e édition de l'AJCC [9]. Ce nouveau *staging* élimine la prise en compte de l'index mitotique, ne s'appuyant que sur l'ulcération et l'épaisseur tumorale entre 0,8 mm et 1,0 mm pour définir les mélanomes T1b. Cette modification a été faite car ces deux seuls facteurs histologiques sont suffisants pour définir une cohorte de mélanomes fins associés à une moins bonne survie (sans que l'index mitotique présent dans la classification version 7 soit conservé). Cependant, même si cette sous-population de mélanomes fins est associée à une survie globale moins bonne, elle n'est pas nécessairement associée à un surrisque de positivité du ganglion sentinelle. Or, autant il est communément admis que la présence d'une ulcération tumorale, indépendamment du Breslow, est un critère suffisant justifiant la réalisation d'un GS [10], autant nous pouvons nous questionner sur cette pratique pour les mélanomes T1b non ulcérés.

L'étude d'Egger *et al.* [11] fait la démonstration de la nécessité d'intégrer d'autres facteurs dans la prise de décision pour ces mélanomes fins non ulcérés : l'âge et l'index mitotique notamment. En effet, ceux-ci permettraient d'identifier les patients chez lesquels il existe un risque < 5 % de GS positif. Pour un patient donné, si tel est le cas, il paraîtrait raisonnable d'éviter la procédure du GS, sans compter qu'il existe une morbidité associée à ce geste (même si celle-ci demeure faible avec environ 5 % à 10 % de complications) et un coût pour le payeur.

Le dossier – Oncodermatologie

À partir de la *National Cancer Database 2015 Melanoma Public Use File*, tous les cas de mélanomes cutanés primitifs infiltrants candidats au GS étaient sélectionnés. Parmi ceux-ci, seuls les T1b non ulcérés (selon la 8^e édition AJCC)

étaient étudiés (n = 6 894). Les facteurs clinicopathologiques associés à ceux qui présentaient une micrométastase ganglionnaire au GS *versus* ceux qui n'en présentaient pas étaient examinés. Le taux global de positivité du GS était

de 5,1 %. Les facteurs associés à une plus grande probabilité de GS positif étaient : le plus jeune âge, l'épaisseur plus élevée, le sexe féminin, la présence de mitoses et le niveau de Clark IV/V. Le modèle d'analyse "CART" (*Classification and Regression Tree*) utilisant trois facteurs (âge, épaisseur et index mitotique) permettaient d'identifier quatre cohortes avec des risques distincts de GS positif. Au total, il existait 55 % des patients au sein de cette database avec risque de GS < 5 % (*cut-off* choisi dans les recommandations de la NCCN en-deça duquel il n'est pas recommandé d'envisager le GS) [12]. L'arbre de régression est présenté en **figure 1** et pourrait aider les praticiens à la prise de décision d'une biopsie du GS si le taux de positivité attendu est > 5 %.

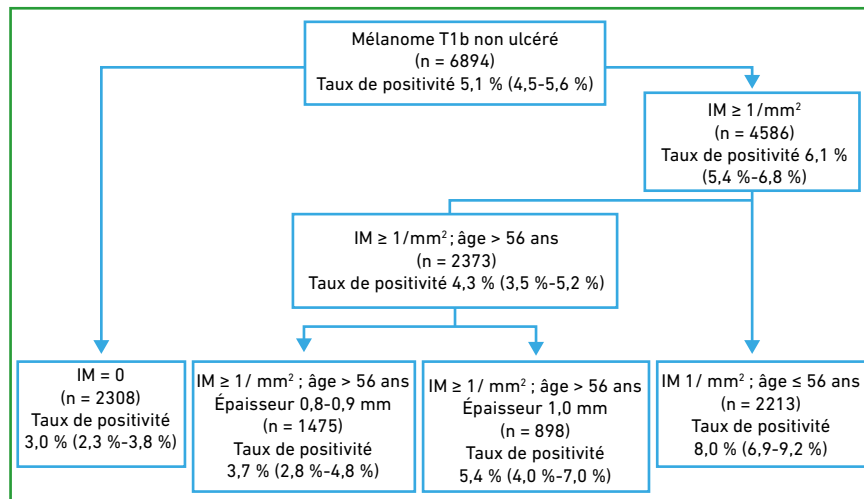


Fig. 1 : L'âge, l'index mitotique (IM) et l'épaisseur permettent d'identifier 4 sous-groupes de mélanomes non ulcérés T1b avec des risques distincts de métastases du ganglion sentinelle [11].

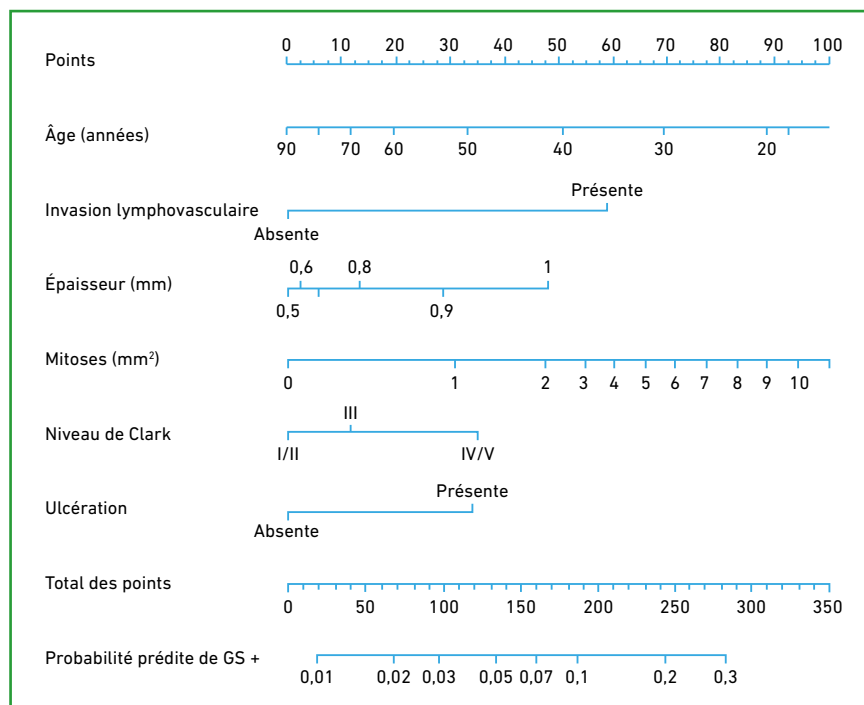


Fig. 2 : Nomogramme de prédiction de la probabilité d'un GS positif [13]. Le premier axe correspond aux points assignés pour chaque variable. Les axes 2 à 6 correspondent à chaque variable étudiée. L'axe 8 correspond au total des points assignés pour toutes les variables, et l'axe 9 prédit la probabilité d'un GS positif. L'utilisation pratique du nomogramme est renseignée dans l'article.

Plus simple et pragmatique, l'approche par obtention d'un nomogramme a été proposée par une autre équipe américaine ayant travaillé sur plus de 10 000 cas de mélanomes fins (Breslow compris entre 0,5 mm et 1 mm) issus de la *National Cancer Database* et soumis à la procédure du GS. Seulement 4 % des patients avaient un GS positif. L'étude confirme l'existence de plusieurs facteurs de risque indépendants communément retenus associés au statut du GS, comme l'âge, l'épaisseur, l'index mitotique, le niveau de Clark, l'ulcération et l'invasion vasculaire. Elle propose ensuite de scorer un ensemble de variables permettant une prédiction du risque de GS pour un individu donné en utilisant un axe horizontal de probabilité croissante (**fig. 2**). Les auteurs recommandent ainsi d'utiliser ce nomogramme pour faciliter la prise de décision médicale quant à la réalisation ou non de la procédure du GS [13].

**En pratique, quand le faire ?
Au moment de la reprise
élargie, après ?**

Une fois le diagnostic de mélanome posé par l'analyse de la première exérèse, une

reprise élargie est recommandée avec des marges adaptées au Breslow.

C'est lors de la reprise élargie que la procédure du GS doit être pratiquée. Le plus souvent, une lymphoscintigraphie est effectuée la veille de l'intervention chirurgicale. Cet examen consiste en l'injection intradermique d'un colloïde radiomarqué (Technetium99) en quatre points autour de la tumeur ou de la cicatrice d'exérèse du mélanome primitif. La détection du GS se fait alors à l'aide d'une sonde manuelle de détection gamma. Cette technique isotopique peut être couplée à une technique colorimétrique par l'injection préopératoire de bleu patenté, la combinaison de ces deux approches permettant de déceler le GS dans plus de 95 % des cas [14].

Les arguments en faveur de la réalisation conjointe de la reprise et de la biopsie du GS sont les suivants :

- épargner au patient un “troisième temps” chirurgical, avec une anesthésie générale supplémentaire et la morbidité éventuelle qui pourrait en découler ;
- optimiser les délais de prise en charge ;
- optimiser la probabilité de repérage du premier relais ganglionnaire. En effet, la procédure peut perdre en fiabilité si elle est pratiquée après de gros décollements des tissus cutanés lors de la reprise du primitif, impliquant une modification des réseaux lymphatiques loco-régionaux pouvant compromettre l'identification du GS.

La simplicité apparente de la biopsie du ganglion sentinelle pourrait laisser envisager une généralisation de sa pratique dans tout centre médical équipé d'une infrastructure appropriée. Il apparaît toutefois que seule une équipe multidisciplinaire (médecine nucléaire, chirurgie, dermatologie et/ou oncologie et pathologie) bien rodée, bien équipée et parfaitement coordonnée peut réaliser la détection des ganglions sentinelles dans une proportion de 95-98 % des cas [15]. Dans cette même publication, les auteurs estiment que la courbe d'apprentissage

doit comporter au moins 30 dissections pour atteindre ce taux de réussite.

Enfin, si la technique du GS est indiquée et qu'elle n'a pu être effectuée au moment de la reprise élargie, elle peut tout de même être préconisée, avec les limites déjà énoncées, après discussion collégiale et analyse du rapport bénéfice/risque.

Que faire en fonction du résultat histologique obtenu ?

En cas de positivité du GS, on rappelle tout d'abord que le curage n'est plus systématique. Des traitements adjuvants sont actuellement indiqués dans le cadre d'une AMM (de la même façon que les patients présentant une atteinte macro-ganglionnaire clinique ou radiologique). Si le GS est négatif, il n'y a actuellement pas de traitement proposé de façon standard

mais des essais thérapeutiques sont en cours, évaluant notamment les anti-PD1 *versus* placebo, pour les mélanomes T3b, T4a et T4bN0. Les traitements adjuvants sont administrés pendant 1 an.

Dans les essais pivotaux, les populations à l'étude n'étaient cependant pas totalement superposables. Par exemple, seuls le pembrolizumab et la bithérapie ciblée ont été testés dans les stades IIIA (avec métastase > 1 mm), et seul le nivolumab a été validé pour les stades IV réséqués. Voici donc le paysage thérapeutique disponible en 2021 (**tableau I**).

Concernant l'indication en pratique d'un traitement adjuvant chez un patient donné, le prescripteur doit prendre en compte un ensemble de critères :

- des facteurs liés au patient : âge physiologique, comorbidités (autre néoplasie évolutive, maladie auto-immune pré-

	Stades III	Stade IV après chirurgie radicale
<i>BRAF</i> sauvage	Nivolumab ou pembrolizumab	Nivolumab
<i>BRAF</i> muté	Nivolumab ou pembrolizumab Ou association dabrafénib et tramétinib	Nivolumab

Tableau I : Paysage thérapeutique disponible en 2021.

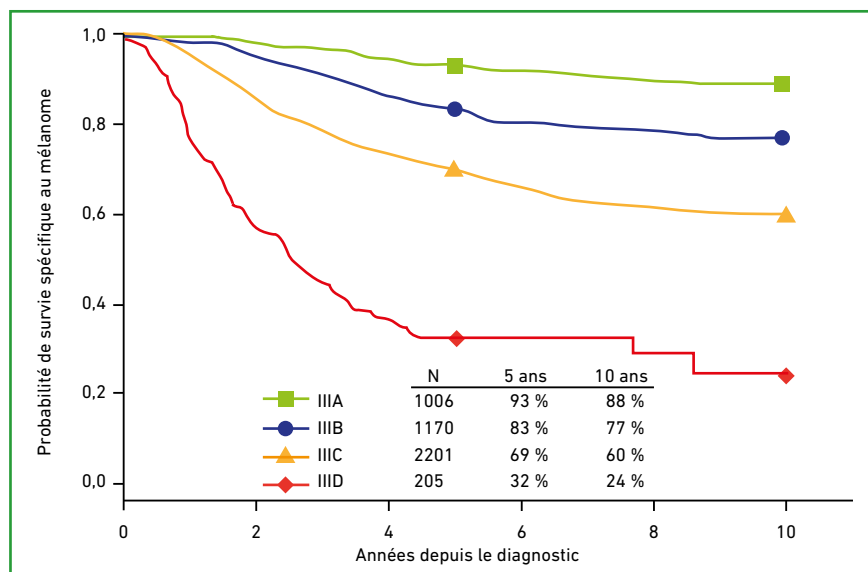


Fig. 3 : Courbes de survie spécifiques de Kaplan-Meier du mélanome en fonction du sous-groupe de stade III dans la 8e classification AJCC [15].

Le dossier – Oncodermatologie

existante ou maladie chronique à risque de décompensation), volonté d'adhérer au projet de soin, étayage socio-familial, profession, etc. ;
– des facteurs liés au cancer avec en particulier la probabilité inhérente de rechute et les taux de survie, corrélés au TNM et au stade.

À ce titre, il apparaît qu'un stade IIIA (mélanomes T1b ou T2a et N1a ou N2a) est associé à des chiffres de survie globalement favorables : survie à 5 ans et à 10 ans respectivement de 93 % et 88 %. Ces paramètres de survie sont d'ailleurs plus favorables que ceux observés pour les stades IIC (survie à 5 ans et à 10 ans respectivement de 82 % et 75 %). La survie diminue graduellement pour les stades IIIB, IIIC et devient pour les stades IIID équivalente à celle des stades IV. L'hétérogénéité des courbes de survie en stade III est illustrée par la **figure 3** issue de la nouvelle classification pronostique américaine (AJCC 8^e édition) [15].

Est-il pertinent de proposer un traitement systémique durant 1 an à un patient porteur d'un mélanome de stade IIIA ?

Aucune réponse univoque ne peut prévaloir. Comme toujours en médecine, et plus encore en adjuvant, c'est l'analyse argumentée du ratio bénéfice/risque d'un traitement dans la situation singulière du patient qui devra être au centre de la décision.

D'autres problématiques, que nous n'aborderons pas dans cet article, font encore l'objet de controverses et enrichissent le débat : faut-il préférer les BRAF-MEK inhibiteurs aux anti-PD1

chez les mutés *BRAF*? Ne peut-on pas restreindre la durée d'exposition au traitement? Peut-on tolérer certains effets secondaires parfois non réversibles chez des patients sans maladie visible? Ces questionnements tout à fait licites risquent de surcroît d'être complétés par d'autres, à l'heure où émergent des doublons néoadjuvants au profil de toxicité moins favorable, mais d'une efficacité encore plus remarquable.

BIBLIOGRAPHIE

1. NEGRIER S, SAIAG P, GUILLOT B *et al.* Recommandations pour la pratique clinique : Standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané. *Ann Dermatol Venereol*, 2005;132:sup2.
2. LOURARI S, PAUL C, GOURAUD PA *et al.* Sentinel lymph node biopsy for melanoma is becoming a consensus: a national survey of French centres involved in melanoma care in 2008. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:1230-1235.
3. MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014;370:599-609.
4. MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014;370:599-609.
5. GUILLOT B, DALAC S, DENIS MG *et al.* Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:629-652.
6. FARIES MB, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;376:2211-2222.
7. LEITER U, STADLER R, MAUCH C *et al.* German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:757-767.
8. GUILLOT B, DUPUY A, PRACHT M *et al.* Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2019;146:204-214.
9. GERSHENWALD JE, SCOLYER RA, HESS KR *et al.* Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
10. WONG SL, FARIES MB, KENNEDY EB *et al.* Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Ann Surg Oncol*, 2018;25:356-377.
11. EGGER ME, STEVENSON M, BHUTIANI N *et al.* Should Sentinel Lymph Node Biopsy Be Performed for All T1b Melanomas in the New 8th Edition American Joint Committee on Cancer Staging System? *J Am Coll Surg*, 2019;228:466-472.
12. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma. In version 2. 2018 Edition.
13. FRIEDMAN C, LYON M, TORPHY RJ *et al.* A nomogram to predict node positivity in patients with thin melanomas helps inform shared patient decision making. *J Surg Oncol*, 2019;120:1276-1283.
14. Exérèse du ganglion sentinelle, www.e-cancer.fr (site de l'INCa)
15. MORTON DL, THOMPSON JF, ESSNER R *et al.* Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma : A multicenter trial. Multicenter selective lymphadenectomy trial group. *Ann Surg*, 1999;230:453-465.

Le Dr Dutriaux est investigateur d'essais cliniques, orateur et/ou a un rôle d'expertise médicale pour BMS, MSD, Pierre Fabre, Novartis, Amgen.