

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Dermatologie et Vénérologie

par

Sophie Vildy

Née le 12/07/1985 à Chambray-Lès-Tours (37)

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2016

**INFLUENCE DU DELAI DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE
DES METASTASES GANGLIONNAIRES SUR LA SURVIE DANS LE MELANOME**

Présidente : Madame le Professeur Brigitte Dreno

Directeur de thèse : Docteur Amir Khammari, PhD

Je remercie respectueusement,

➤ Le président du jury, **Madame le Professeur Brigitte Dreno,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect. Merci pour votre enseignement de la dermatologie et pour vos conseils lors de l'élaboration de cette thèse.

➤ Mon directeur de thèse, **Monsieur le Docteur Amir Khammari,**

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Trouve ici l'expression de mon profond respect.

Merci pour ton aide dans l'élaboration de ce travail.

Les membres du jury,

➤ **Monsieur le Docteur Jean-Michel Nguyen,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect. Merci pour votre implication dans l'élaboration de ce travail.

➤ **Monsieur le Professeur Olivier Malard,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

➤ **Madame le Docteur Mélanie Saint-Jean,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour ton inconditionnelle bonne humeur et ta patience. Ce fut un vrai plaisir de travailler avec toi.

La vie et le rêve s'entrecroisent ...

constituant l'enthousiasme ...

la poursuite d'un idéal.

H. Hess. Le voyage en Orient

A mon chéri, merci pour ton inconditionnel soutien au cours de ces longues années d'études. A notre amour... A nos voyages... A nos petits bouts...

A Enzo et Mathis, mes deux amours, vous me comblez chaque jour de joie. Votre bonheur sera toujours ma priorité.

A la mémoire de mon papa, à ta fantaisie, ta tendresse, ta grande humanité. Tu me manques...

A ma maman, merci de m'avoir transmis la passion de cette belle spécialité. Merci d'avoir toujours été à mes côtés, merci pour ta générosité.

A mes grands-parents, merci d'avoir toujours été aux petits soins avec moi.

A mes frère et sœurs, sans lesquels je ne serais rien, merci pour tous ces moments passés ensemble.

A mes oncles et tantes, beaux-frères, beaux-parents, cousins et cousines, neveux et nièce, à Syl'.

A mes amis d'enfance, Adèle, Alix et Alice, à ce lien qui nous unit, à notre folle jeunesse...

A mes amis de faculté, Clémence, Marie, Claire et Emilie, à nos parties de tarot, à nos soirées resto...

A mes amis et co-internes Pauline L, Sylvie, Justine, Anne K, Romain, Pauline G, Louise, Charlotte, Edouard, Sarah, qui ont égayé mes journées à l'hôpital.

Un grand merci à ceux qui ont eu le courage de relire ma thèse, Fred, Jacques, maman, Lolo et Pauline.

A tous ceux qui m'ont appris la dermatologie.

Sommaire

Liste des abréviations utilisées

1. <u>RESUME</u>	8
2. <u>ETUDE</u>	9
2.1. Introduction	9
2.1.1. Epidémiologie	9
2.1.2. Facteurs de risque	10
2.1.3. Stades du mélanome	11
2.1.4. Prise en charge du mélanome au stade localisé	12
2.1.4.1. Diagnostic	12
2.1.4.2. Formes anatomo-cliniques	12
2.1.4.3. Prise en charge chirurgicale	13
2.1.4.4. Traitements adjuvants	13
2.1.4.5. Facteurs pronostiques et survie	14
2.1.4.6. Suivi	15
2.1.5. Prise en charge du mélanome au stade III ganglionnaire	16
2.1.5.1. Diagnostic	16
2.1.5.2. Prise en charge chirurgicale	16
2.1.5.3. Traitements adjuvants	20
2.1.5.4. Facteurs pronostiques et survie	21
2.1.5.5. Suivi	22
2.1.6. Rationnel et objectif de l'étude	22
2.2. Patients et Méthodes	24
2.2.1. Patients	24
2.2.2. Critère de jugement principal	27
2.2.3. Critères secondaires	27
2.2.4. Analyses statistiques	28

2.3. Résultats	30
2.3.1. Caractéristiques de la population	30
2.3.2. La suspicion de récurrence ganglionnaire	32
2.3.3. Le curage ganglionnaire	35
2.3.4. Après le curage : traitements adjuvants et survie	37
2.3.5. Influence des délais de prise en charge chirurgicale des métastases ganglionnaires sur la survie	38
2.3.5.1. 1^{ère} étape : influence des délais sur la survie selon le modèle COX sans le facteur fantôme	39
2.3.5.2. 2^{ème} étape : vérification de notre hypothèse : les patients avec un mauvais pronostic ont des délais d'intervention plus courts	42
2.3.5.3. 3^{ème} étape : développement des modèles ROP	43
2.3.5.4. 4^{ème} étape : analyse de survie pour tester la valeur statistique du facteur fantôme	47
2.3.5.5. 5^{ème} étape : influence des délais sur la survie selon le modèle COX incluant le facteur fantôme	49
2.4. Discussion	53
2.4.1. La suspicion de récurrence ganglionnaire	53
2.4.1.1. Les conditions de détection	53
2.4.1.2. L'indication du curage	54
2.4.2. Influence des délais de prise en charge chirurgicale des métastases ganglionnaires sur la survie	55
2.4.2.1. Contexte méthodologique	55
2.4.2.2. Comparaison avec la littérature	57
2.4.2.3. Explication physiopathologique	59
2.4.2.4. Comment améliorer la prise en charge des récurrences ganglionnaires	64
2.4.2.5. Perspectives	65
2.4.3. Les limites de l'étude	66

2.5. Conclusion.....	67
3. <u>INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES</u>	68
4. <u>ANNEXES</u>	70
5. <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	72
6. <u>ARTICLE SOUMIS DANS L'EJD</u>	81

Liste des abréviations utilisées

Ag	Antigène
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte associated Antigen 4
DCL	Delayed Completion Lymphadenectomy
DTL	Delayed Therapeutic Lymphadenectomy
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
HAS	Haute Autorité de Santé
ICL	Immediate Completion Lymphadenectomy
ITL	Immediate Therapeutic Lymphadenectomy
INF alpha	Interféron alpha
LT	Lymphocyte T
MAP Kinases	Mitogen-Activated Protein Kinases
MSLT-1	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 1
MSLT-2	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 2
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death-ligand 1
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
ROP	Régression Optimisée
SSM	Superficial Spreading Melanoma
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TIL-IL2	Tumor Infiltrating Lymphocytes-Interleukine 2

1. RESUME

Introduction

Le curage ganglionnaire est le traitement de référence des métastases ganglionnaires dans le mélanome. Il n'existe pas actuellement de recommandation formelle quant au délai dans lequel il doit être réalisé. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact du délai pris avant le curage sur la survie des patients.

Patients et méthodes

Les patients ayant eu un curage pour des macrométastases ganglionnaires de leur mélanome au CHU de Nantes entre 2005 et 2012 ont été inclus dans cette étude rétrospective et observationnelle. L'objectif principal était d'évaluer l'influence des délais entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage ainsi qu'entre la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et le curage sur la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG). Un modèle de régression optimisée (ROP) a été utilisé pour modéliser les facteurs de confusion (basés sur l'utilisation d'un facteur fantôme) liés aux délais. Le modèle de Cox multivarié a été utilisé pour évaluer l'effet des délais sur la SG et sur la SSR ajusté sur l'ensemble des facteurs pronostiques historiques ainsi que sur le facteur de confusion modélisé par le modèle ROP.

Résultats

Nous avons inclus 154 patients. Le délai médian entre la suspicion de récurrence et le curage était de 59 jours et celui entre la RCP et le curage de 22 jours. Les analyses avec le modèle COX ajusté sur le modèle ROP montraient que l'augmentation du délai entre la suspicion de récurrence et le curage diminuait la SSR (OR = 1.00 [1.0008-1.01], $p = 0.01$) et la SG (OR = 1.009 [1.004-1.015], $p < 0.001$) et que l'augmentation du délai entre la RCP et le curage diminuait la SSR (OR = 1.07 [1.01-1.14], $p = 0.01$) et la SG (OR = 1.04 [1.01-1.08], $p = 0.01$).

Conclusion

L'ajustement du modèle de Cox sur le facteur de confusion déterminé par le modèle ROP a permis de démontrer aussi bien sur la SSR que sur la SG que l'augmentation du délai pris avant le curage était corrélée à un mauvais pronostic.

2. ETUDE

2.1. Introduction

2.1.1. Epidémiologie

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe au dépend des mélanocytes. Il est l'un des cancers cutanés les plus agressifs. En effet, il représente moins de 5 % de tous les cancers cutanés diagnostiqués mais est responsable de 90% des décès (1)(2). Son incidence dans les dernières décennies a considérablement augmenté à travers le monde plus que n'importe quel autre cancer bien qu'il y ait une tendance vers une diminution depuis 2005 (3)(4)(5)(6). Une étude sur l'épidémiologie des cancers en France de 1980 à 2012 montrait qu'en 2012, il y avait 11 176 nouveaux cas de mélanomes et 1672 décès (6). Il constituait la 6^{ème} cause de cancer chez la femme et la 9^{ème} chez l'homme. Entre 2005 et 2012, l'incidence diminuait : le taux de variation annuel ainsi que le taux de mortalité étaient presque divisés par deux chez les femmes et chez les hommes, ils se stabilisaient. Ceci est en partie dû à une politique d'information et de dépistage précoce, les mélanomes étant plus fréquemment dépistés à un stade débutant. Une étude australienne tendait également dans ce sens puisqu'elle montrait qu'entre 1982 (date de début du dépistage de masse en Australie) et 2002, l'incidence des mélanomes in situ avait progressé de 8,4 % par an chez la femme et de 10,4 % par an chez l'homme, tandis que celle des formes invasives avait progressé de seulement 1,2 % par an chez la femme et 2,6 % par an chez l'homme (7).

La gravité et la fréquence du mélanome en font un véritable problème de santé publique.

2.1.2. Facteurs de risque

Le facteur de risque extrinsèque majeur est l'exposition aux rayonnements ultraviolets. Une récente méta-analyse montrait qu'il s'agissait principalement des expositions brutales et intermittentes et des coups de soleil avant l'âge de 15 ans (8). Les expositions intermittentes multipliaient le risque de mélanome par 1,61 et les antécédents de coups de soleil le multipliaient par 2,03 (8). L'exposition solaire dans sa globalité entraînait un risque relatif de mélanome de 1,34 (8). Par contre, l'exposition chronique était un facteur protecteur avec un risque relatif de 0,95 mais non significatif (7). Les expositions artificielles en cabine étaient également un facteur de risque de mélanome (8). Elles multipliaient le risque de mélanome par 1,15 (7). L'immunodépression est le deuxième facteur de risque extrinsèque. La transplantation d'organes augmente le risque de mélanome de 2,38 (9).

Concernant les facteurs de risque intrinsèques, ils sont multiples, il s'agit (10) :

- des antécédents personnels et familiaux de mélanome : on estime que 18 à 55 % des mélanomes sont liés à une prédisposition génétique (11). En cas d'antécédent familial, le risque de développer un mélanome est doublé (12). Deux gènes majeurs de susceptibilité ont été identifiés dans les mélanomes familiaux, il s'agit des gènes CDKN2A et CDK4 (13)(14).
- du nombre élevé de nævi (15)(16). Les patients ayant entre 16 et 40 nævi ont un risque de mélanome multiplié par 1,5 et ceux en ayant entre 101 et 120 ont un risque multiplié par 7 (15).
- du syndrome des nævi atypiques : le risque de développer un mélanome est 10 fois plus élevé chez les patients ayant au moins 5 nævi atypiques (15).
- des nævi congénitaux géants : ils se transforment dans 2,5 % des cas (17).
- du phototype clair : les individus de phototype clair I et II (peau claire ne bronzant pas, yeux clairs, cheveux blonds ou roux, éphélides) sont plus à risque de mélanome que ceux de phototype IV et V (1).

2.1.3. Stades du mélanome

Le mélanome est classé en 5 stades selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tableau 1). Les stades 0, I et II correspondent aux mélanomes localisés, les stades III aux mélanomes avec métastases régionales (ganglionnaires satellites et/ou cutanées locales ou en transit) et le stade IV aux mélanomes avec métastases à distance. Au stade III ganglionnaire, il y a 3 sous-groupes. Le stade IIIA correspond aux micro-métastases dans moins de 4 ganglions sans ulcération du mélanome primitif. Le stade IIIB aux micrométastases dans moins de 4 ganglions avec ulcération du mélanome primitif ou aux macrométastases dans moins de 4 ganglions sans ulcération du mélanome primitif. Le stade IIIC aux macrométastases dans moins de 4 ganglions avec ulcération du primitif ou aux métastases dans 4 ganglions ou plus.

Tableau 1. Classification AJCC 7^{ème} édition des mélanomes

Stades	Critères
Stade 0	Tumeur <i>in situ</i>
Stade IA	Tumeur ≤ à 1mm d'épaisseur, sans ulcération et mitoses < 1/mm ² (pT1a), N0, M0
Stade IB	Tumeur ≤ à 1mm d'épaisseur, avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ² (pT1b), N0, M0 Tumeur > 1mm et ≤ 2mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
Stade IIA	Tumeur > 1mm et ≤ 2mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur > 2mm et ≤ 4mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
Stade IIB	Tumeur > 2mm et ≤ 4mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur > 4mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
Stade IIC	Tumeur > 4mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (pT1a-4a), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (pT1b-4b), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b), M0 Tumeur 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), M0
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

2.1.4. Prise en charge du mélanome au stade localisé

2.1.4.1. Diagnostic

Le mélanome survient dans la majorité des cas de novo, en peau saine (70 %). Il est le plus souvent cutané mais peut être également muqueux ou choroïdien. Le diagnostic de mélanome est suspecté cliniquement lorsqu'une lésion pigmentée a les critères classiques ABCDE (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur hétérogène, Diamètre > 6 mm et Evolutivité) ou lorsqu'un nævus est différent des autres (règle du vilain petit canard). L'examen dermoscopique peut permettre de conforter une suspicion de mélanome à l'œil nu ou de détecter une lésion suspecte qui ne l'était pas à l'œil nu.

2.1.4.2. Formes anatomo-cliniques

Il existe 4 principales formes anatomo-cliniques de mélanome cutané (2).

- Le mélanome à extension superficielle (SSM) (70 %) est la forme la plus fréquente avec une phase de croissance horizontale lente puis une phase verticale. Il touche le plus souvent le tronc chez l'homme et les membres inférieurs chez la femme et ceci s'explique facilement par les pratiques d'exposition solaire différentes entre les hommes et les femmes (7)(18).
- Le mélanome nodulaire représente 10 à 20 % des mélanomes et concerne principalement les hommes de plus de 60 ans. Il se présente cliniquement comme un nodule pigmenté ou achromique et se développe avec une phase de croissance verticale d'emblée ce qui en fait une forme très agressive.
- Le mélanome sur mélanose de Dubreuilh représente 5 à 10 % des mélanomes et se développe le plus souvent chez les sujets âgés au niveau du visage. Il est de croissance lente et peut être de grande taille.
- Le mélanome acro-lentigineux (2 à 10 %) est situé uniquement en zone acrale. Il est de croissance lente mais du fait de sa localisation pose souvent le problème d'un retard de diagnostic.

2.1.4.3. Prise en charge chirurgicale

Devant une suspicion clinique de mélanome, le premier traitement consiste en l'exérèse de la lésion avec une marge minimale suivi d'un examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse (19). Elle doit être réalisée dans les plus brefs délais. La biopsie doit être évitée car elle peut fausser les mesures de l'indice de Breslow. Elle peut être réalisée exceptionnellement pour confirmer le diagnostic dans les cas de larges tumeurs du visage ou pour des lésions acrales ou des muqueuses. De larges études ont montré que les biopsies n'aggravaient pas le pronostic des patients par rapport à une exérèse d'emblée (20).

Lorsque le diagnostic de mélanome est confirmé histologiquement, une reprise chirurgicale avec des marges adaptées à l'indice de Breslow s'impose (2)(21). De nombreuses études ont montré que la réalisation de marges diminuait le risque de récurrence locale mais aucune étude n'a montré d'augmentation de la survie (2)(22)(23). Cette reprise doit être réalisée dans un délai de 4 à 6 semaines d'après les recommandations européennes (2). Plusieurs études se sont intéressées à l'influence du délai de prise en charge des reprises chirurgicales sur la survie des patients mais aucune n'a mis en évidence de corrélation entre les deux (24)(25)(26).

Pour les mélanomes ayant un indice de Breslow > 1 mm et/ou ulcéré, la technique du ganglion sentinelle est proposée dans certains centres hospitaliers (cette technique sera développée plus loin dans la présente introduction) (27).

2.1.4.4. Traitements adjuvants

Pour les mélanomes avec un indice de Breslow $\geq 1,5$ mm, un traitement adjuvant par interféron alpha (INF alpha) est proposé, en l'absence de contre-indication, dans certains centres hospitaliers. Il doit être débuté dans un délai de 6 à 8 semaines après la reprise chirurgicale. Il s'agit du premier traitement à avoir montré une augmentation significative de la survie sans récurrence (28)(29)(30)(31)(32)(33)(34) et même, selon quelques études, une augmentation significative de la survie globale (30)(34). La dernière méta-analyse de Mocellin *et al.* en 2013 concernant 17 études et environ 10 000 patients montrait un impact

sur la survie sans récurrence (OR = 0.83 [0.78 - 0.87], $p < 0.00001$) et sur la survie globale (OR = 0.91 [0.85 - 0.97], $p = 0.003$) (35). Par contre, la méta-analyse de Wheatley en 2007 montrait un bénéfice absolu sur la survie globale de seulement 3 % (36).

2.1.4.5. Facteurs pronostiques et survie

Les principaux facteurs pronostiques actuellement reconnus dans le mélanome sont histologiques. Ils ont été rapportés par Bach *et al.* en 2009 et sont à l'origine de la septième classification AJCC du mélanome (37) (Tableau 1). Ainsi, à partir d'une étude multicentrique fondée sur 32 918 patients issus de la base de données de l'AJCC, les auteurs ont revu selon le stade primitif, ganglionnaire ou métastatique les facteurs qui ont une influence pronostique significative. Au stade localisé (stade I et II AJCC), les facteurs de mauvais pronostic retenus sont un indice de Breslow élevé (épaisseur tumorale maximale), la présence d'une ulcération et un index mitotique $> 1/\text{mm}^2$. Concernant l'indice de Breslow, de multiples études ont montré son importance sur le pronostic des patients (38)(39). Il existe une relation quasi-linéaire entre l'épaisseur de la tumeur et la mortalité. La survie à 10 ans est de 92 % quand l'indice de Breslow est ≤ 1 mm et elle chute à 50 % quand il est ≥ 4 mm (21). La présence d'une ulcération a également été reconnue comme un facteur pronostique majeur et indépendant dans de nombreuses études (40)(41). L'index mitotique a été introduit dans la dernière classification comme un facteur pronostique indépendant pour les mélanomes < 1 mm après que son influence significative sur le pronostic ait été démontrée dans plusieurs études (41)(42)(43)(44).

Le niveau de Clark (niveau d'invasion dermique) est un facteur pronostique pour les mélanomes < 1 mm mais il a été retiré de la dernière classification car il ne ressort plus comme un facteur pronostique significatif lorsque l'on tient compte de l'ulcération et de l'index mitotique (20)(45).

D'autres facteurs pronostiques ont été démontrés mais avec un impact moindre, tels que l'âge (plus l'âge est élevé, moins le pronostic est bon) (46), le sexe (les femmes ont un meilleur pronostic que les hommes) (45)(47)(48)(49), la localisation du mélanome (l'atteinte des membres a un meilleur pronostic que celles de la tête et du cou ou du tronc) (45)(50) et le type histologique (les mélanomes nodulaires et acro-lentigineux ont un moins bon

pronostic que les mélanomes SSM ou que ceux sur mélanose de Dubreuilh). La présence d'une régression tumorale histologique est un facteur pronostique péjoratif controversé.

Concernant la survie à 5 ans, au stade 0, elle est de 99 %, aux stades IA et IB, elle varie de 92 à 97% et aux stades IIA, IIB et IIC, elle varie de 53 à 81 % (37).

2.1.4.6. Suivi

Après le diagnostic d'un mélanome, un suivi est indispensable. Il s'agit d'un suivi clinique tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie. Il permet d'identifier les récurrences à un stade débutant, de dépister un second mélanome, d'informer sur la prévention et l'auto-dépistage et d'apporter un support psychologique (2). Concernant les examens d'imagerie, aux stades 0 et I, aucun examen n'est recommandé en dehors de points d'appel clinique. Aux stades II, ils sont optionnels et à adapter au cas par cas. Ils reposent sur une échographie des aires de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans. Pour les stades IIA et IIB, aucun autre examen d'imagerie n'est recommandé en dehors de signes d'appel ou pour les patients recevant un traitement adjuvant. Pour les stades IIC, il peut être réalisé un scanner corps entier ou une tomographie par émission de positons (TEP) dont les fréquences ne sont pas définies pendant les 5 premières années. Le suivi doit être réalisé par un dermatologue mais peut être organisé en alternance avec le médecin généraliste.

2.1.5. Prise en charge du mélanome au stade III ganglionnaire

2.1.5.1. Diagnostic

Le risque de récurrence initiale est principalement ganglionnaire dans le territoire de drainage du mélanome primitif. Lors de la détection clinique ou radiologique de ganglions, il n'y a pas de consensus sur la conduite à tenir. Il convient en premier lieu d'identifier les critères de malignité ou de bénignité de ces ganglions avec un examen clinique et une échographie doppler. Un ganglion est suspect cliniquement s'il est fixé au plan profond, ferme, rond et supra-centimétrique. Il est suspect en échographie s'il est hypoéchogène, hétérogène, rond, a une vascularisation périphérique, perdu son centre graisseux, un grand axe > 1,5 cm et un rapport grand axe/petit axe < 2 (51)(52). Si l'aspect des ganglions n'est pas suspect, il convient de reconstrôler l'examen clinique et l'échographie dans un délai de 4 à 8 semaines. Si l'aspect est douteux, il peut être réalisé soit une cytoponction ganglionnaire sous échographique soit une adénectomie puis un curage dans un deuxième temps en cas de positivité soit une adénectomie avec un examen extemporané et un curage dans le même temps en cas de positivité. Une TEP peut parfois aider en cas de doute sur le diagnostic. Si l'aspect est très suspect, un curage peut être réalisé d'emblée ou après confirmation histologique de la récurrence par un prélèvement ganglionnaire (cytoponction ganglionnaire ou adénectomie) (53).

2.1.5.2. Prise en charge chirurgicale

Plusieurs méthodes ont été développées afin de prendre en charge le plus précocement possible les métastases ganglionnaires dans le but d'améliorer la survie des patients. Historiquement, les curages préventifs ont été proposés par H. Snow en 1892 (54). Plusieurs études randomisées ont comparé la survie de patients ayant eu un curage préventif aux patients en observation mais elles ne montraient pas de bénéfice sur la survie globale (38)(55)(56)(57). Cependant, dans l'étude prospective de Balch *et al.* sur 740 patients, les analyses en sous-groupes montraient que la survie à 10 ans des patients qui

avaient un mélanome avec un indice de Breslow entre 1 et 2 mm ($p = 0.03$) ou un mélanome non-ulcéré ($p = 0.03$) ou un mélanome localisé aux membres ($p = 0.05$) et qui avaient bénéficié d'un curage préventif était supérieure à celle des patients en observation (38). Dans l'étude prospective de Cascinelli *et al.*, les analyses en sous-groupes montraient que chez les patients qui avaient des métastases ganglionnaires ceux qui avaient bénéficié d'un curage préventif avaient un taux de survie à 5 ans statistiquement supérieur à ceux qui avaient eu un curage après la découverte clinique de macrométastases (55). Mais cette technique fut abandonnée car elle comportait des complications non négligeables et ne profitait pas à l'ensemble des patients. En effet, le taux de métastases ganglionnaires occultes découvertes après les curages préventifs était aux alentours de 20% (55)(57).

Dans ce contexte Morton *et al.* et d'autres ont développé une technique chirurgicale moins invasive pour évaluer le statut ganglionnaire, la technique du ganglion sentinelle (58)(59). Elle consiste à enlever le premier ganglion de l'aire de drainage du mélanome primitif après l'avoir repéré avec un produit radioactif. Si l'analyse histologique du ganglion retrouve des micrométastases, un curage complet est ensuite réalisé. Cette technique est actuellement réalisée dans certains centres pour les mélanomes avec un indice de Breslow > 1 mm et/ou ulcéré et en l'absence de détection clinique ou radiologique de ganglions envahis (56). Plusieurs études ont montré des bénéfices de cette pratique, elle permet : (i) de mieux évaluer le stade du mélanome et donc le pronostic, (ii) de faciliter le curage, (iii) d'accéder à un traitement adjuvant, (iiii) de rassurer les patients (58).

Concernant l'intérêt d'un accès à un traitement adjuvant, il restait limité jusqu'à très récemment, du fait de l'absence de traitements modifiant de façon importante la survie. Mais l'ipilimumab en adjuvant a été récemment approuvé aux Etats-Unis par la *Food Drug Administration* à la dose de 10mg/kg pour les patients ayant bénéficié d'un curage complet à la suite d'un envahissement ganglionnaire de plus de 1 mm (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm469944.htm>, accessible depuis le 28 octobre 2015). En effet, une étude a comparé l'ipilimumab à la dose de 10mg/kg *versus* un placebo en adjuvant au stade III ganglionnaire (63). Elle montrait une diminution du risque de récurrence de 25 % (OR = 0.75 [0.64-0.90], $p < 0.002$) mais avec des effets indésirables conséquents et notamment 1 % de décès dus au traitement. L'arrivée de ce nouveau traitement en adjuvant pourrait changer les pratiques médicales.

Cependant, son intérêt sur la survie est encore très controversé. Plusieurs études ont montré un intérêt sur la survie sans récurrence mais peu sur la survie globale (55)(60)(61)(62)(64). La seule étude prospective randomisée est celle de Morton et al. (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1)) publiée en 2014 et fondée sur l'analyse multicentrique de 1661 patients (54). Elle a comparé la survie de patients ayant eu la recherche du ganglion sentinelle et en cas de positivité une ablation immédiate et complète de tous les ganglions à celle de patients qui étaient en observation et ont eu une ablation de leurs ganglions uniquement en cas de détection de macrométastases. Ils n'ont pas montré de différence sur la survie globale entre les deux groupes. Ils ont par contre montré une augmentation de la survie sans récurrence à 10 ans pour les mélanomes de plus de 1,20 mm ayant bénéficié de la recherche du ganglion sentinelle (OR = 0,76 [0.62-0.94], p = 0,01) (54). Dans la population ayant présenté des métastases ganglionnaires (micro ou macroscopiques), la survie globale (OR = 0,56 [0.37-0.84], p = 0,006) et la survie sans récurrence (OR = 0,62 [0.42-0.91], p = 0,02) étaient augmentées chez les patients avec un indice de Breslow intermédiaire (1,20 mm à 3,5 mm) qui avaient eu la technique du ganglion sentinelle. Cependant, ces dernières analyses restent controversées car elles ont été faites en sous-groupes après la randomisation, sous-groupes qui n'étaient pas comparables.

Une autre question actuellement en suspens est de savoir si le curage réalisé après la découverte d'un ganglion sentinelle positif améliore la survie. En effet, seuls 20% des patients ont un ganglion non-sentinelle envahi après la découverte d'un ganglion sentinelle positif. La deuxième étude du MSLT (MSLT-2) devrait répondre à cette question. Il s'agit d'une étude prospective randomisée évaluant la surveillance simple clinique et échographique *versus* le curage après l'exérèse d'un ganglion sentinelle positif. Une étude rétrospective sur 106 patients réalisée en 2014 ne montrait pas de différences en terme de survie globale entre les patients n'ayant pas eu de curage complémentaire et ceux en ayant eu un (64). Une autre étude faite dans les années 2000 sur le cancer du sein ne montrait pas non plus de bénéfice du curage complémentaire par rapport à l'exérèse simple du ganglion sentinelle sur la survie (65).

Donc actuellement, la seule prise en charge chirurgicale recommandée par les directives françaises en pratique courante est le curage ganglionnaire après la détection

clinique ou radiologique de macrométastases ganglionnaires en l'absence de métastases à distance (stades IIIB/C) (2). Le premier curage ganglionnaire fut réalisé en 1851 (66). Il consiste en l'ablation des chaînes ganglionnaires de la zone de drainage atteinte indissociables du tissu cellulo-graisseux et des aponévroses qui en forment la limite.

Concernant le curage cervical, la région latéro-cervicale est partagée en 5 groupes ganglionnaires (I à V) et 6 sous-groupes (IA, IB, IIA, IIB, VA et VB) et la région centrale est partagée en 2 groupes (VI et VII) (Figure 1) (67). L'atteinte ganglionnaire métastatique se fait de manière séquentielle et prédictible (68). La prise en charge des métastases cervicales doit être adaptée à la localisation de la tumeur initiale ainsi qu'à la taille des ganglions (69).

Deux approches basées sur des concepts chirurgicaux différents sont à la base des différents types d'évidements cervicaux : l'approche nord-américaine et l'approche latine. Ces concepts sont à l'origine de deux classifications. La première, simplifiée en 2001 par *l'American Head and Neck Society et l'American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, comprend : (i) le curage radical, curage de référence, où les ganglions des zones I à V sont enlevés ainsi que les éléments vasculo-nerveux (muscle sterno-cléido-mastoïdien, nerf spinal et veine jugulaire interne); (ii) le curage radical modifié où un ou plusieurs éléments vasculo-nerveux sont conservés; (iii) le curage sélectif où un ou plusieurs groupes de ganglions sont conservés; (iiii) le curage étendu où un ou plusieurs groupes de ganglions ou éléments vasculo-nerveux sont enlevés en plus de ce que prévoit le curage radical (67). La deuxième comprend (i) le curage radical où tous les éléments vasculo-nerveux sont enlevés; (ii) le curage radical « modifié » où un à deux éléments vasculo-nerveux sont conservés; (iii) le curage fonctionnel où tous les éléments vasculo-nerveux sont conservés. Cette classification ne tient pas compte de l'extension de l'exérèse qui doit être précisée au cas par cas.

Concernant le curage axillaire, il est généralement complet et comprend la dissection des niveaux I, II et III de Berg (69) (Figure 2).

Pour la région inguinale, les limites du curage sont encore controversées (70). Certains chirurgiens recommandent un curage inguinal superficiel et profond pour les patients ayant une atteinte inguinale et un curage inguino-iliaque pour les patients ayant une atteinte iliaque associée alors que d'autres recommandent systématiquement un curage

complet inguino-iliaque (71). En cas de curage inguinal simple, il faut s'assurer en peropératoire de l'absence d'envahissement du ganglion de Cloquet qui est le ganglion inguinal le plus haut situé. S'il est envahi un curage iliaque doit être réalisé (Figure 3). Il peut être iliaque externe, ilio-obturateur ou lombo-aortique en fonction de la localisation des métastases (Figure 4).

Un scanner corps entier devra toujours être réalisé avant le curage pour s'assurer de l'absence de métastases à distance (69). Il est également indispensable que le patient soit vu en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) de dermato-cancérologie pour valider l'indication en présence de dermato-oncologues et de chirurgiens et programmer l'intervention.

2.1.5.3. Traitements adjuvants

Le seul traitement adjuvant validé en France est l'INF alpha. Il doit être débuté dans les 6 semaines suivant la chirurgie (72). Certaines études ont montré un bénéfice sur la survie sans récurrence (30)(31)(33)(34)(73) mais peu sur la survie globale (34) et d'autres n'ont montré aucun bénéfice (72)(74)(75)(76). Dans la méta-analyse de Mocellin *et al.*, les analyses en sous-groupes des études qui concernaient exclusivement les stades III ganglionnaires n'ont pas montré de bénéfice sur la survie globale (35). Le traitement par TIL-IL2 (Tumor Infiltrating Lymphocytes - Interleukine 2) a montré un bénéfice sur la survie sans récurrence et la survie globale chez les patients qui avaient un indice de Breslow > 1,5 mm et un seul ganglion atteint avec une effraction capsulaire (78). Il s'agit d'un traitement par immunothérapie passive (78). Il consiste à extraire les lymphocytes T activés ayant infiltré la tumeur, à les faire proliférer in vitro puis à les réinjecter au patient en association avec de l'interleukine 2. Concernant la chimiothérapie par Dacarbazine, elle n'a montré aucun bénéfice sur la survie des patients dans de nombreuses études (77). Quant au traitement par MAGE A3 qui est une immunisation active par injection de peptides antigéniques, l'étude DERMA dont les résultats viennent d'être communiqués n'a pas montré pas de bénéfice de ce traitement par rapport à un placebo (79).

D'autres traitements sont actuellement en cours d'essai suite aux découvertes de nouvelles approches thérapeutiques très prometteuses dans le mélanome métastatique non opérable. Il s'agit de traitement par thérapie ciblée et immunothérapie. Concernant les thérapies ciblées, la voie des MAP Kinases (Mitogen-Activated Protein Kinases) est une des principales voies de prolifération cellulaire (80). On retrouve dans 40 à 55 % des mélanomes une mutation activatrice du pro-oncogène BRAF. Les anti-BRAF (vemurafenib et dabrafenib) et les anti-MEK (cobimetinib et trametinib) sont des thérapies ciblées dont le but est de bloquer l'activation permanente de la voie des MAP Kinases et donc d'inhiber la prolifération tumorale. Les anti-BRAF ne peuvent être appliqués qu'aux patients BRAF mutés. Des essais cliniques évaluant les anti-BRAF en adjuvant sont en cours. Concernant les traitements par immunothérapie, ils comprennent les anti-CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte associated Antigen 4), les anti-PD-1 (Programmed Death 1) et les anti-PD-L1 (Programmed Death-ligand 1). Les anti-CTLA-4 (ipilimumab et tremelimumab) et les anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) sont des anticorps monoclonaux dirigés contre des récepteurs exprimés à la surface des lymphocytes T activés (21). Les anti PD-L1 (atezolizumab) sont dirigés contre le ligand PD-L1 (81). Comme nous l'avons vu précédemment, l'ipilimumab à la dose de 10mg/kg *versus* un placebo en adjuvant au stade III ganglionnaire permet une diminution du risque de récurrence de 25% (OR = 0.75 [0.64-0.90], $p < 0.002$) mais avec des effets indésirables conséquents et notamment 1% de décès dus au traitement.

2.1.5.4. Facteurs pronostiques et survie

Au stade III ganglionnaire, les facteurs pronostiques retenus par l'AJCC sont l'ulcération du mélanome primitif, le nombre de ganglions atteints et la masse tumorale (82). Le nombre de ganglions atteints est le facteur pronostique le plus important à ce stade selon Bach *et al* (82). De nombreuses études montraient une corrélation inverse entre une survie décroissante et un nombre de ganglions croissant (83)(58). La masse tumorale peut être répartie en deux groupes : microscopique : il s'agit de métastases non retrouvées à l'examen clinique ni à l'imagerie, isolées par la technique du ganglion sentinelle et confirmées histologiquement; et macroscopique : il s'agit de métastases retrouvées à l'examen clinique et/ou à l'imagerie et confirmées histologiquement. Deux autres facteurs

de mauvais pronostic sont la présence d'un dépassement capsulaire et l'indice de Breslow qui garde à ce stade un poids pronostique péjoratif.

Concernant le taux de survie à 5 ans, il est de 78 % pour les patients avec un ganglion envahi avec des micrométastases (IIIA) alors qu'il chute à 39 % pour les patients avec plus de 4 ganglions envahis (IIIC) (82).

2.1.5.5. Suivi

Un suivi par un dermatologue est indispensable. Il s'agit d'un suivi clinique tous les 3 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie. Les examens d'imagerie, scanner corps entier et TEP, sont optionnels et à adapter au cas par cas pendant les 5 premières années selon l'HAS.

2.1.6. Rationnel et objectif de l'étude

Il n'y a actuellement aucune recommandation formelle en France quant au délai dans lequel le curage doit être réalisé après la découverte de macrométastases ganglionnaires. Les praticiens tentent en pratique de réaliser le curage le plus rapidement possible. Cette pratique se base sur l'hypothèse que l'ablation précoce des ganglions atteints limite le risque de dissémination à distance. Mais cela peut s'avérer difficile en pratique. En effet, la morbidité des curages étant importante, un curage ne peut être réalisé sans arguments formels (69). Lorsque des ganglions suspects ont été détectés cliniquement ou par imagerie mais que le diagnostic de malignité n'est pas certain, une confirmation histologique par une cytoponction est le plus souvent réalisée pour confirmer le diagnostic. Lorsque les ganglions ne sont pas suspects ou qu'ils sont trop petits pour être accessibles à une cytoponction, un contrôle échographique de leur évolution à 1 à 2 mois est le plus souvent réalisé. Et dans tous les cas, lorsque le diagnostic de métastase ganglionnaire est confirmé, un délai est inévitable avant le curage déjà pour réaliser le bilan d'extension (disponibilité des scanners corps entier), puis pour programmer le passage en RCP (disponibilité des onco-dermatologues et des chirurgiens) et enfin pour organiser la chirurgie (disponibilité des chirurgiens, des anesthésistes et des blocs opératoires). Mais si un délai est toujours

inévitable, il est parfois augmenté du fait de ressources médicales limitées. Nous avons réalisé cette étude afin d'explorer l'impact du délai pris avant le curage sur la survie des patients après le curage.

Cette question est légitime puisque le curage est le traitement primordial des métastases ganglionnaires. Il est actuellement le seul à ouvrir des chances de guérison au stade ganglionnaire. En effet, environ 30 % des patients ne récidiveront pas après l'intervention. Résultat primordial, car le pronostic au stade IV métastatique est très sombre. Dans l'étude de *Bach et al.* publiée en 2001, le taux de survie à 5 ans se situait entre 9 et 19% pour les mélanomes de stade IV en fonction de la localisation des métastases (39). Le seul traitement de référence a été très longtemps la chimiothérapie par dacarbazine. Son efficacité est limitée, avec seulement 5 à 20% de réponses objectives selon les études et seulement 1 à 2 % de réponses complètes (84). Cependant, depuis quelques années, l'arrivée des thérapies ciblées et de l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique. L'essai BRIM 3 qui comparait le vemurafenib à la dacarbazine montrait que la survie médiane était de 13,6 mois pour le vemurafenib *versus* 9,7 mois pour la dacarbazine. Concernant la survie globale, le risque de décès était diminué de 30 % (85). Une étude de phase 3 comparant le vemurafenib seul et le vemurafenib associé au cobimetinib montrait une survie sans progression de 9,9 mois pour l'association vemurafenib et cobimetinib *versus* 6,2 mois pour le vemurafenib seul (86). Concernant l'immunothérapie, une étude de phase 3 comparant l'ipilimumab au vaccin gp100 montrait une survie globale de 10,1 mois pour l'ipilimumab *versus* 6,4 mois pour le vaccin gp100 (87). Une autre étude comparant l'ipilimumab seul à l'ipilimumab associé au nivolumab montrait des taux de réponses objectives de 11 % pour la monothérapie *versus* 61 % pour la bithérapie (88).

Ces nouveaux traitements améliorent nettement le pronostic des patients mais au stade IV le mélanome reste un cancer de très mauvais pronostic. Il est donc très important de tout mettre en œuvre pour éviter la dissémination secondaire. La réalisation du curage ganglionnaire dans des conditions optimales semble être une étape importante pour éviter cette dissémination. Nous pensons donc qu'il est indispensable de savoir si le délai pris avant le curage influence l'évolution des patients.

2.2. Patients et Méthodes

2.2.1. Patients

Il s'agissait d'une étude monocentrique, rétrospective et observationnelle réalisée entre mai 2013 et mai 2014 dans le service d'onco-dermatologie du centre hospitalier universitaire de Nantes. Nous avons étudié tous les dossiers des patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire pour des macrométastases ganglionnaires de leur mélanome entre mai 2005 et janvier 2012. Tous les patients avaient un mélanome ganglionnaire au stade IIIB ou IIIC de l'AJCC opérable. Nous avons inclus les patients dont le curage était positif et dont nous connaissions l'indice de Breslow, le type histologique et le caractère ulcéré ou non du mélanome primitif, le nombre de ganglions atteints, la présence ou non d'un dépassement capsulaire et l'évolution de la maladie au moment de l'étude (récidive ou non après curage et décédé ou encore en vie). La récurrence ganglionnaire devait être la première récurrence du mélanome primitif. Les patients dont le curage était négatif, qui avaient eu des métastases cutanées auparavant et dont nous ne connaissions pas l'indice de Breslow, le type histologique, la présence ou non d'une ulcération, le nombre de ganglions atteints et la présence ou non d'un dépassement capsulaire étaient exclus. Les patients qui avaient eu moins de 5 ans de suivi après le curage et dont nous ne connaissions pas l'évolution au moment de l'étude étaient également exclus. Aucun patient n'avait bénéficié de la recherche du ganglion sentinelle.

Les données étaient collectées à partir des dossiers médicaux. Nous avons recueilli :

- les données démographiques des patients,
- les caractéristiques du mélanome primitif (localisation, type histologique, indice de Breslow, niveau de Clark, présence ou non d'une ulcération),
- la réalisation ou non d'une reprise chirurgicale et les marges réalisées,
- la prise ou non d'un traitement adjuvant par INF alpha à la dose de 3 MUI * 3 fois par semaine,
- la méthode de détection de la récurrence ganglionnaire (examen clinique ou imagerie),

- la personne l'ayant détectée (médecin généraliste, dermatologue libéral ou hospitalier, chirurgien ou patient),
- la méthode ayant validé l'indication du curage (examen clinique, imagerie ou cytoponction ganglionnaire),
- les résultats histologiques des cytoponctions ganglionnaires,
- les caractéristiques histologiques du curage (nombre de ganglions enlevés, nombre de ganglions envahis, dépassement capsulaire, taille du ganglion le plus volumineux),
- les résultats de la recherche de la mutation BRAF sur les ganglions envahis,
- les traitements adjuvants reçus après le curage (INF alpha, TIL-IL2 ou MAGE-A3)
- le type de récurrence (cutanée et/ou ganglionnaire régionale et/ou à distance)

Nous avons également recueilli plusieurs dates clés dans le parcours de soin des patients : l'exérèse du mélanome primitif, la reprise chirurgicale, la suspicion de récurrence ganglionnaire, la demande de RCP, la RCP, le curage, la récurrence et le décès ou les dernières nouvelles. La date de la suspicion de récurrence ganglionnaire correspondait à la date à laquelle on trouvait la première notification dans le dossier médical de la présence de ganglions dans le territoire du futur curage qu'ils soient suspects ou non. Ces ganglions avaient pu être détectés par l'examen clinique et/ou par l'imagerie. Ils avaient pu être détectés lors d'une consultation de suivi dans le service d'onco-dermatologie ou par un médecin extérieur au service. Dans ce dernier cas, le patient avait été adressé dans le service d'onco-dermatologie pour la suite de la prise en charge. Au moment de la suspicion de récurrence, soit les ganglions n'étaient pas suspects, c'est-à-dire qu'ils n'avaient pas de critère clinique et/ou échographique de malignité et il a été programmé une surveillance clinique et échographique rapprochée ; soit, ils étaient douteux, c'est-à-dire qu'ils avaient plusieurs critères cliniques et/ou échographiques de malignité mais l'onco-dermatologue ne pouvait être affirmatif sur leurs caractères malins et il a été demandé une cytoponction ganglionnaire sous échographie; soit, ils étaient très suspects, c'est-à-dire qu'ils avaient tous les critères cliniques et/ou échographiques de malignité et il a été demandé un passage en RCP.

Les curages cervicaux étaient réalisés par les chirurgiens oto-rhino-laryngologistes. Le type d'évidement cervical se basait sur la classification latine. Il dépendait de la taille des ganglions. Si les ganglions étaient > 3 cm, un curage radical était réalisé et il pouvait être modifié en fonction des constatations per-opératoires et s'ils étaient < 3 cm, un curage fonctionnel était réalisé. Il dépendait également de la localisation du mélanome primitif et de la récurrence ganglionnaire. En cas d'atteinte jugulo-carotidienne, il consistait en une dissection des niveaux II, III et IV. En cas d'envahissement clinique ou radiologique de l'aire V, le curage emportait également cette aire ganglionnaire. En cas d'atteinte sous-mandibulaire, il était réalisé une dissection des niveaux I, II, III et plus ou moins IV. Les curages axillaires étaient réalisés par les chirurgiens plasticiens. Ces derniers réalisaient une dissection axillaire jusqu'au niveau III de Berg sauf en cas d'impossibilité physiologique (niveau II de Berg). Concernant les curages inguinaux, en cas d'atteinte inguinale seule, un curage inguinal était réalisé par les chirurgiens plasticiens. En cas d'atteinte ganglionnaire sus-crurale clinique et/ou radiologique, un curage inguino-iliaque était réalisé par les chirurgiens urologues.

Au moment de notre étude, après le curage, les patients étaient inclus en priorité dans le protocole TIL-IL2 et repartis en deux groupes, l'un recevant le traitement par TIL-IL2, l'autre recevant l'IL2. En cas de contre-indication au protocole TIL-IL2, ils étaient inclus dans le protocole MAGE-A3. Si ce dernier était également contre-indiqué, on débutait, en l'absence de contre-indication, un traitement par INF alpha à la dose de 10 MUI par jour pendant 1 mois, puis 10 MUI * 3 par semaine pendant 11 mois, puis 3 MUI * 3 par semaine pendant 6 mois.

Les patients bénéficiaient ensuite d'un examen clinique dans le service d'onco-dermatologie tous les 3 mois pendant 5 ans et d'un scanner corps entier tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 2 ans. Ils étaient ensuite suivis à vie tous les ans par un dermatologue libéral et seuls les patients inclus dans des protocoles étaient revus dans le service d'onco-dermatologie une fois par an.

2.2.2. Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était d'évaluer si les délais entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage ganglionnaire, ainsi qu'entre la RCP et le curage ganglionnaire, étaient corrélés à la survie sans récurrence et à la survie globale.

La survie sans récurrence a été calculée de la date du curage à la date de récurrence ou de décès et la survie globale de la date de curage à la date de décès.

Figure 5. Les moments clés de l'étude dans le temps.



2.2.3. Critères secondaires

Nos critères secondaires étaient d'évaluer :

- les conditions de détection des récurrences ganglionnaires et les moyens utilisés pour poser l'indication d'un curage suite à une suspicion de récurrence
- le nombre de ganglions enlevés et le nombre de ganglions envahis
- l'intérêt pronostic du ganglion le plus volumineux
- les délais entre la suspicion de récurrence et la demande de RCP et entre la demande de RCP et la RCP

2.2.4. Analyses statistiques

Nous avons dans un premier temps étudié l'influence du délai sur la survie avec un modèle de régression multivarié COX. Mais ce modèle n'était pas adapté à notre étude car nous étudions de façon rétrospective des délais. En effet, notre hypothèse était que l'effet des délais sur la survie était hétérogène et dépendait de nombreux facteurs. Pour démontrer cette hétérogénéité, nous avons testé l'ensemble des interactions des variables pris 2 à 2. Nous supposons que le délai n'était pas un facteur aléatoire et qu'il dépendait entre autres d'une décision médicale, contrairement aux autres facteurs biologiques ou histologiques. Il est probable que pour des situations préoccupantes (association de plusieurs facteurs de mauvais pronostic : un indice de Breslow élevé, la présence d'une ulcération sur le mélanome primitif, une masse tumorale ganglionnaire importante ou encore une maladie rapidement évolutive), les délais de prise en charge pouvaient être raccourcis selon la volonté du personnel médical. Si ces situations étaient suffisamment nombreuses, alors, on pourrait constater un effet paradoxal d'association statistique entre les délais courts et un mauvais pronostic. Nous avons donc dans un deuxième temps comparé la survie de trois groupes de délais définis par le 33^{ème} et le 66^{ème} percentile de la distribution des délais entre la RCP et le curage afin de voir si les délais courts étaient associés à un mauvais pronostic.

Il était nécessaire de tenir compte de l'information liée à la prise de décision médicale. Cependant, cette décision médicale dépendait de l'opinion du clinicien et était un facteur de confusion non mesuré et non inclu dans les données analysées. Le modèle ROP (Régression Optimisée) a démontré sa capacité à identifier des facteurs pronostiques non colligés et/ou inconnus, appelés facteurs fantômes (89). Un facteur fantôme est un facteur ou un ensemble de facteurs qui ne peuvent être colligés et qui ont une valeur statistique. Nous avons donc dans un troisième temps développé un modèle ROP pour la survie sans récurrence et la survie globale et pour les deux délais, afin d'identifier un facteur fantôme pouvant expliquer l'hétérogénéité de l'effet des délais sur la survie. Pour chaque modèle ROP, 3 nœuds avec 2 scores de risque par nœud étaient utilisés. Chaque score de risque était construit en utilisant une combinaison de facteurs pronostiques linéaires. Le coefficient de chaque facteur pronostique était calculé en utilisant l'algorithme spécifique de ROP. Un

coefficient positif indiquait une augmentation du risque de récurrence et/ou de décès, un coefficient négatif indiquait une diminution du risque de récurrence et/ou de décès et un coefficient nul signifiait que le facteur pronostique n'avait pas d'influence sur la survie. Plus le coefficient était élevé plus l'influence sur la survie était importante. Les patients étaient ensuite regroupés en 2 ou 3 groupes selon l'effet pronostique du délai sur leur survie (coefficient positif, négatif ou nul).

Dans un quatrième temps, nous avons utilisé un test du log-rank pour comparer la survie des différents groupes définis selon le modèle ROP et ainsi évaluer la valeur pronostique et statistique de notre facteur fantôme nouvellement identifié.

Puis dans un dernier temps, nous avons utilisé un modèle de Cox incluant toutes les variables de pronostic connues ainsi que le facteur fantôme identifié par le modèle ROP, pour évaluer l'effet des délais sur la survie. Toutes les interactions des variables prises 2 à 2 étaient aussi incluses. La sélection des variables pour les modèles de Cox était basée sur le critère d'Akaike (90).

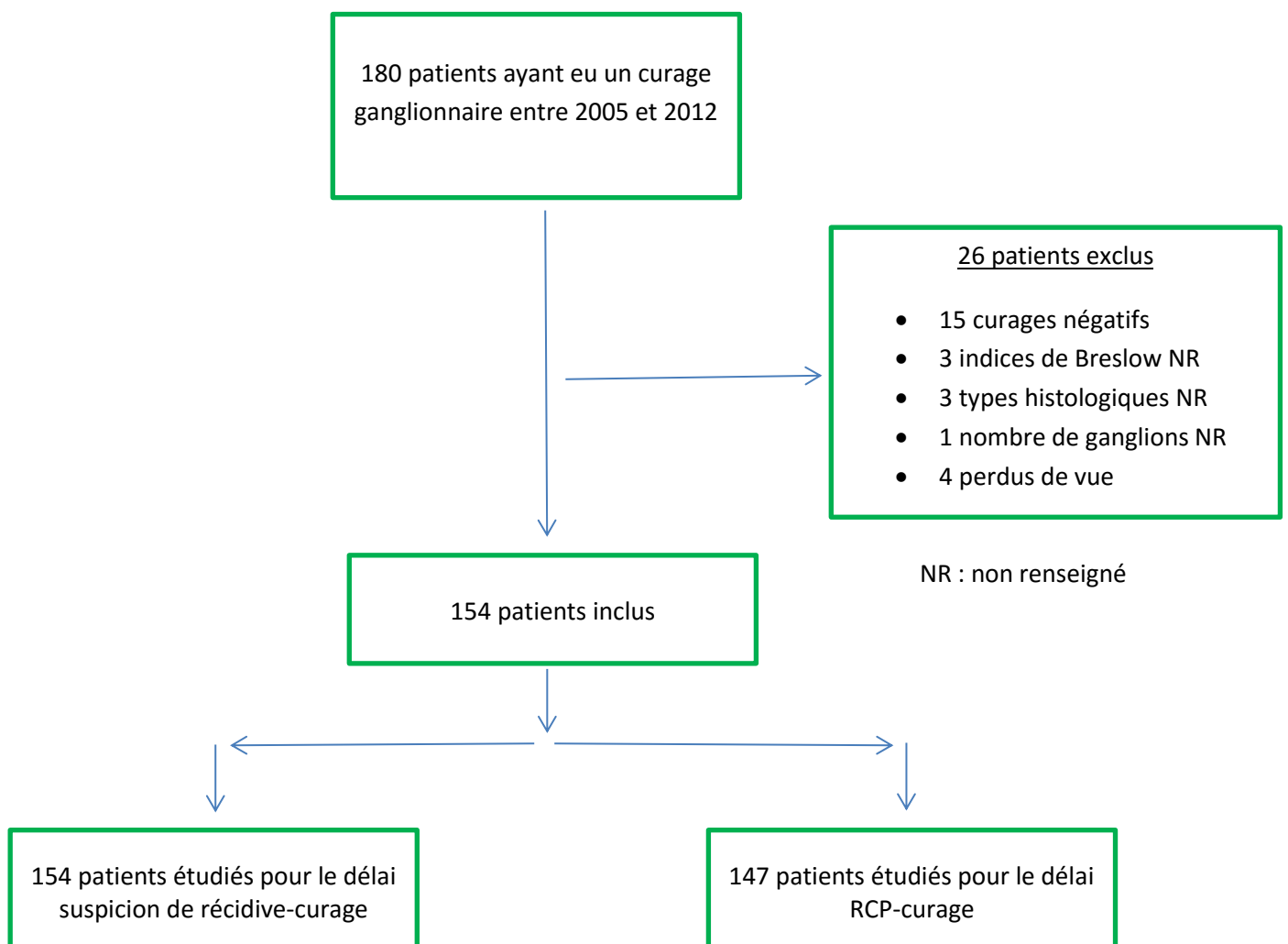
Toutes les analyses ont été faites en utilisant R statistical software 3.1.3 et le logiciel ROP 7.0 (89).

2.3. Résultats

2.3.1. Caractéristiques de la population

Un total de 180 patients avait bénéficié d'un curage ganglionnaire au CHU de Nantes entre mai 2005 et mai 2012 (Figure 6). Le curage était négatif pour 15 d'entre eux. L'indice de Breslow n'était pas connu chez 3 patients, le type histologique était également inconnu pour 3 patients et le nombre de ganglions non précisé pour 1 patient. Quatre patients étaient perdus de vue après leur curage. Au total, nous avons inclus 154 patients (Tableau 2). Il nous manquait 7 dates de RCP, les analyses des délais entre la RCP et le curage portaient donc sur 147 patients.

Figure 6. Flowchart de l'étude.



Il s'agissait de 94 hommes (61,0 %) et 60 femmes (39,0 %) d'âge médian 62,4 ans au moment du curage (rang : 26-82,5 ans). Les caractéristiques des mélanomes primitifs sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Caractéristiques des mélanomes primitifs (n = 154)

Caractéristiques		n (%)
Localisation du primitif	Tronc	61 (39.6 %)
	Membres inférieurs	59 (38.3 %)
	Membres supérieurs	20 (13.0 %)
	Tête et cou	10 (6.5 %)
	Muqueuses	4 (2.6 %)
Forme histologique	SSM	76 (49.4 %)
	Nodulaire	58 (37.7 %)
	Acro-lentigineux	8 (5.2 %)
	Dubreuilh	3 (1.9 %)
	Muqueux	4 (2.6 %)
	Inclassable	5 (3.2 %)
Indice de Breslow (mm)	≤ 1.0	17 (11.0 %)
	1.01-2.0	37 (24.0 %)
	2.01-4.0	58 (37.7 %)
	> 4	42 (27,3 %)
	Médiane	2.6
Niveau de Clark	II	6 (3.9 %)
	III	56 (36.4 %)
	IV	69 (44.8 %)
	V	18 (11.7 %)
	Inconnu	5 (3,2 %)
Ulcération	Absente	78 (50.6 %)
	Présente	76 (49.4 %)

L'exérèse du mélanome primitif était faite d'emblée avec des marges chez 26 patients (16,9 %), soit parce qu'ils avaient eu une biopsie soit parce que la lésion était très suspecte et notamment lorsque l'exérèse du primitif se faisait en même temps que le curage. Une reprise chirurgicale était faite chez 123 patients (79,9 %) et 5 patients (3,2 %) n'avaient eu ni marge d'emblée ni reprise chirurgicale. Les marges étaient adaptées à l'indice de Breslow chez 148 patients (99,3 %) sur les 149 ayant eu une exérèse avec des marges. Le délai médian entre l'exérèse du mélanome primitif et la reprise chirurgicale était de 25 jours (rang : 0 à 123 jours). Il était supérieur à 42 jours chez 37 patients (30,1 %).

Un traitement adjuvant par INF alpha à la dose de 3 MUI * 3 fois par semaine était réalisé chez 69 patients (54,8 %) sur les 126 ayant un indice de Breslow \geq 1,5 mm.

2.3.2. La suspicion de récurrence ganglionnaire

Le délai médian entre l'exérèse du mélanome primitif et la suspicion de récurrence ganglionnaire était de 11,9 mois (rang : 0 à 242,9 mois).

Les suspicions de récurrences étaient détectées par les dermatologues hospitaliers pour 72 patients (46,8 %), par les dermatologues libéraux pour 56 patients (36,4 %), par les patients pour 17 d'entre eux (11,0 %), par les médecins généralistes pour 7 patients (4,5 %) et par les chirurgiens pour 2 patients (1,3 %).

Le délai médian entre l'exérèse du primitif et la suspicion de récurrence était significativement plus court lorsque la suspicion de récurrence était détectée par un dermatologue hospitalier ($p = 0.00145$) ou libéral ($p = 0.01182$) que par le patient (Tableau 3). Par contre, le délai médian entre la suspicion de récurrence et le curage n'était pas significativement différent selon la personne ayant détecté la récurrence (Tableau 4).

Tableau 3. Délais entre l'exérèse du mélanome primitif et la suspicion de récive ganglionnaire selon la personne ayant détecté la récive

Personne ayant repéré la récive	Délai exérèse mélanome primitif-suspicion de récive ganglionnaire (jours)					Nombre de patients
	Médiane	Moyenne	Ecart-type	Coefficient	P	
Dermatologue hospitalier	210	519.73	894.80	-904,6	0.00145	72 (46,8 %)
Dermatologue libéral	336	698.23	867.35	-726,1	0.01182	56 (36,4 %)
Médecin généraliste	701	1013	1045.20	-411,4	0.3767	7 (4,5 %)
Patient	534	1424.35	1815.03	Référence	Référence	17 (11 %)
Chirurgien	505	505	714.18	-919,4	0.23	2 (1,3 %)

Tableau 4. Délais entre la suspicion de récive ganglionnaire et le curage selon la personne ayant détecté la récive

Personne ayant repéré la récive	Délai suspicion de récive ganglionnaire et curage (jours)					Nombre de patients
	Médiane	Moyenne	Ecart-type	Coefficient	P	
Dermatologue hospitalier	71	115	115.21	38.5	0.11925	72 (46,8 %)
Dermatologue libéral	53	68.56	69.50	-7.9	0.75315	56 (36,4 %)
Médecin généraliste	42	41	7.75	-35.5	0.38597	7 (4,5 %)
Patient	64	76.47	46.43	Référence	Référence	17 (11 %)
Chirurgien	29.50	29.50	3.54	-47.0	0.49020	2 (1,3 %)

La suspicion de récurrence ganglionnaire était repérée pour 109 patients (70,8 %) cliniquement, pour 44 patients (28,6 %) lors d'une échographie et pour 1 patient (0,6 %) lors d'un scanner corps entier.

Les localisations des récurrences ganglionnaires étaient axillaires chez 71 patients (46,1 %), inguinales chez 66 patients (42,9 %) et cervicales chez 17 patients (11,0 %). Un seul patient avait une récurrence inguino-iliaque. Nous l'avons regroupé avec les patients ayant eu une récurrence inguinale pour simplifier. Les suspicions de récurrence avec une localisation primitive aux membres inférieurs étaient inguinales dans 100 % des cas, celles avec un primitif localisé aux membres supérieurs étaient axillaires dans 95,5 % des cas et cervicales dans 4,5 %, celles avec un primitif localisé au tronc étaient axillaires dans 86,6 % des cas, inguinales dans 9 % et cervicales dans 4,4 % des cas et celles avec primitif localisé à la tête et cou étaient cervicales dans 100 % des cas.

L'indication du curage ganglionnaire était posée pour 92 patients (59,8 %) à partir des données de l'échographie, pour 45 patients (29,2 %) à partir de l'analyse histologique d'une cytoponction ganglionnaire, pour 15 patients (9,7 %) à partir de l'examen clinique et pour 2 patients à partir des données de la TEP (1,3 %).

Une cytoponction ganglionnaire sous échographie était réalisée chez 50 patients (32,5 %) avant le curage. Les résultats étaient positifs pour 43 patients (86,0 %), négatifs pour 5 patients (10,0 %), douteux pour 1 patient (2,0 %) et non contributifs pour 1 autre (2,0 %). Concernant les 5 patients ayant eu un prélèvement négatif, l'indication du curage était posée pour 2 d'entre eux après une deuxième cytoponction positive, pour 1 sur les critères cliniques et pour 2 autres sur les critères d'imagerie. Concernant le patient avec un résultat douteux, il bénéficiait d'une deuxième cytoponction qui était négative, et l'indication du curage était posée sur les critères échographiques. Concernant le patient avec un résultat non contributif, il bénéficiait d'une deuxième cytoponction qui était positive. La sensibilité de la cytoponction ganglionnaire était de 89,6 %.

Le délai médian entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et la cytoponction ganglionnaire était de 38 jours (rang : 2 à 415 jours). Le délai médian entre la suspicion de récurrence et le curage était significativement plus long pour les patients ayant eu une

cytoponction ganglionnaire par rapport à ceux n'en ayant pas eue (162,1 jours *versus* 62,1 jours, test de student $p < 0.001$).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les patients ayant eu une cytoponction ganglionnaire et ceux n'en ayant pas eu concernant la survie sans récurrence (OR = 0.8671 [0.5682-1.323], $p = 0,508$) et la survie globale (OR = 0.8482 [0.5373-1.339], $p = 0,4797$).

2.3.3. Le curage ganglionnaire

L'âge médian au moment du curage était de 62,4 ans (rang : 26 à 82,5 ans).

Le nombre médian de ganglions enlevés était respectivement de 10, 6 et 18 au niveau axillaire, inguinal et cervical (Tableau 5). Le nombre médian de ganglions envahis était respectivement de 2, 2 et 1 au niveau axillaire, inguinal et cervical (Tableau 6). Le nombre médian de ganglions enlevés était significativement différent entre les trois localisations ($p = 0,0145$) mais il n'y avait pas de différence significative quant au nombre de ganglions envahis ($p = 0,058$).

Un dépassement capsulaire était noté chez 73 patients (47,4 %). Les patients qui avaient eu une cytoponction ganglionnaire n'avaient pas plus de dépassement capsulaire ($p = 0,471$).

La taille moyenne du ganglion le plus volumineux était de 31,8 mm au niveau axillaire, 33,7 mm au niveau inguinal et 22,6 mm au niveau cervical. Toutes localisations confondues, il était < 30 mm chez 75 patients (48,7 %), entre 30 et 60 mm chez 69 patients (44,8 %), > 60 mm chez 8 patients (5,2 %) et sa taille n'était pas connue chez 2 patients (1,3 %). Il n'y avait pas de corrélation entre la taille du ganglion le plus volumineux et les délais que ce soit pour le délai entre la suspicion de récurrence et le curage ($p = 0.1784$) ou pour le délai entre la RCP et le curage ($p = 0.3744$). La taille du ganglion le plus volumineux

n'influçait ni la survie sans récidence (OR = 1.002 [0.992-1.012], p = 0,722) ni la survie globale (OR = 1.007 [0.997-1.019], p = 0,181).

La mutation V600E du gène BRAF était recherch e sur les ganglions envahis chez 103 patients (66,9 %). Elle était présente chez 49 d'entre eux (47,6 %).

Tableau 5. Nombre de ganqlions enlevés en fonction de la localisation

Ganglions enlevés	Min.	1^{er} quartile	Médiane	Moyenne	3^{�me} quartile	Max.	Déviation standard	Patients
Totaux	1.00	5.50	8.00	10.25	12.00	56.00	7.513273	154
Inguinaux	1.00	4.00	6.00	7.06	8.00	35.00	5.479693	66
Axillaires	4.00	7.00	10.00	10.62	12.00	29.00	5.216365	71
Cervicaux	9.00	12.50	18.00	20.50	25.25	56.00	11.54149	17

Tableau 6. Nombre de ganqlions envahis en fonction de la localisation

Ganglions envahis	Min.	1^{er} quartile	Médiane	Moyenne	3^{�me} quartile	Max.	Déviation standard	Patients
Totaux	1.000	1.000	2.000	2.768	3.000	34.000	4.080074	154
Inguinaux	1.000	1.000	2.000	2.697	3.000	34.000	4.945766	66
Axillaires	1.000	1.000	2.000	2.958	3.000	24.000	3.527187	71
Cervicaux	1.000	1.000	1.000	2.278	2.750	9.000	2.371536	17

2.3.4. Après le curage : traitements adjuvants et survie

La durée médiane de suivi après le curage était de 27,7 mois (rang : 3 à 106 mois).

Un traitement adjuvant était débuté chez 101 patients (65,6 %). Il s'agissait d'INF alpha chez 58 patients (57,4 %), de TIL-IL2 chez 31 patients (30,7 %) et de MAGE-A3 chez 12 patients (11,9 %).

Cent-douze patients (72,7 %) récidivaient dans un délai médian de 7,2 mois (rang : 0,3 à 52,8 mois). La première récurrence était uniquement cutanée chez 23 patients (20,4 %) avec des métastases cutanées locales chez 12 patients (10,6 %), des métastases cutanées en transit chez 9 patients (7,9 %) et les deux chez 2 patients (1,8 %). Elle était cutanée et associée à d'autres localisations chez 10 patients (6,5 %). Les récurrences ganglionnaires régionales seules concernaient 6 patients (5,4 %) et étaient associées à d'autres localisations chez 14 patients (12,5 %). Les récurrences à distance seules concernaient 64 patients (57,1 %) et étaient associées à d'autres localisations chez 17 patients (12,4 %). Lorsque les récurrences étaient associées, elles étaient cutanée et ganglionnaire régionale chez 2 patients (2,7 %), cutanée et à distance chez 5 patients (4,4 %), ganglionnaire régionale et à distance chez 9 patients (7,1 %) et cutanée, ganglionnaire régionale et à distance chez 3 patients (2,7 %).

Quatre-vingt-treize patients (60,4 %) décédaient de leur mélanome dans un délai médian de 33,0 mois (rang : 3 à 97,3 mois).

2.3.5. Influence des délais de prise en charge chirurgicale des métastases ganglionnaires sur la survie

Le délai médian entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage était de 59 jours et variait de 15 à 676 jours (Figure et tableau 7). Celui entre la RCP et le curage était de 22 jours et variait de 6 à 66 jours (Figure et tableau 7).

Figure 7. Les délais médians entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage et entre la RCP et le curage

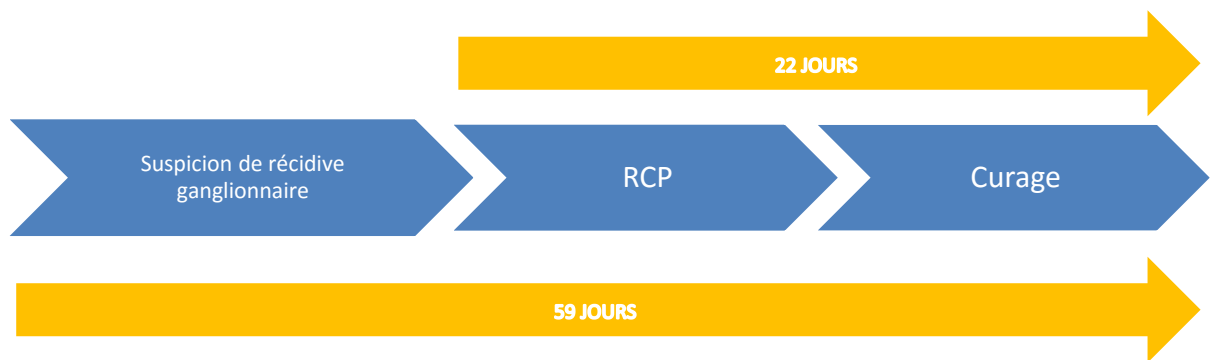


Tableau 7. Les délais entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage

Délais (jours)	Min.	1 ^{er} quartile	Médiane	Moyenne	3 ^{ème} quartile	Max.	Déviat ion standard
Suspicion de récurrence ganglionnaire-Curage	15.00	40.00	59.00	88.90	93.00	676.00	92.68998
RCP-Curage	6.00	16.00	22.00	22.98	29.00	66.00	10.21822
Suspicion de récurrence ganglionnaire-Demande de RCP	0.00	3.00	15.00	51.2	45.00	618.00	90.42137
Demande de RCP-RCP	0.00	8.00	14.00	15.68	20.75	88.00	11.29513

2.3.5.1. 1^{ère} étape : influence des délais sur la survie selon le modèle COX sans le facteur fantôme

Il n'y avait pas d'influence significative du délai entre la suspicion de récurrence et le curage sur la survie sans récurrence (OR = 1.00 [0.996-1.004], p = 0.943) ni sur la survie globale (OR = 1.0019 [0.997-1.006], p = 0.384) (Tableaux 8A et 8B). Il n'y avait pas non plus d'influence significative du délai entre la RCP et le curage sur la survie sans récurrence (OR = 1.013 [0.987-1.039], p = 0.326) ni sur la survie globale (OR = 1.022 [0.992-1.053], p = 0.139) (Tableaux 8C et 8D).

Par contre, de nombreuses interactions significatives entre les délais et les facteurs pronostiques connus du mélanome (indice de Breslow, ulcération, nombre de ganglions envahis et dépassement capsulaire) étaient présentes (Tableaux 8A, 8B, 8C et 8D). Ces interactions étaient plus pertinentes pour la survie globale.

Dans ce modèle, l'indice de Breslow, la présence d'une ulcération, le nombre de ganglions envahis et la présence d'un dépassement capsulaire étaient des facteurs pronostiques péjoratifs significatifs pour la survie sans récurrence et pour la survie globale (Tableaux 8A, 8B, 8C et 8D).

Tableau 8A. Modèle COX pour l'influence du délai suspicion de récurrence ganglionnaire-curage sur la survie sans récurrence sans le facteur fantôme ; n=154

Facteurs pronostiques	OR - IC 95 %	P
Délai suspicion de récurrence ganglionnaire - Curage	1.00 [0.996-1.004]	0.943
Indice de Breslow	1.16 [1.02-1.31]	0.017
Dépassement capsulaire	2.29 [1.06-4.95]	0.033
Nombre de ganglions envahis	1.08 [0.97-1.19]	0.121
Interaction délai - Dépassement capsulaire	1.01 [1.005-1.017]	< 0.001
Interaction délai - Nombre de ganglions envahis	0.99 [0.997-0.999]	0.009
Interaction indice de Breslow - Dépassement capsulaire	0.81 [0.71-0.93]	0.002
Interaction indice de Breslow - Nombre de ganglions envahis	1.02 [1.01-1.03]	< 0.001

Tableau 8B. Modèle COX pour l'influence du délai suspicion de récurrence ganglionnaire-curage sur la survie globale sans le facteur fantôme ; n=154

Facteurs pronostiques	OR - IC 95 %	P
Délai suspicion de récurrence ganglionnaire - Curage	1.0019 [0.997-1.006]	0.384
Indice de Breslow	1.062 [0.906-1.257]	0.436
Ulcération	1.1001 [0.5979-2.024]	0.759
Dépassement capsulaire	2.853 [1.144-7.114]	0.024
Nombre de ganglions envahis	1.0268 [0.854-1.233]	0.777
Interaction délai - Dépassement capsulaire	1.007 [0.998-1.014]	0.057
Interaction délai - Nombre de ganglions envahis	0.9983 [0.996-1.001]	0.059
Interaction indice de Breslow - Dépassement capsulaire	0.7667 [0.653-0.898]	0.001
Interaction indice de Breslow - Nombre de ganglions envahis	1.095 [1.021-1.174]	0.010
Interaction nombre de ganglions envahis - Ulcération	0.859 [0.731-1.009]	0.064

Tableau 8C. Modèle COX pour l'influence du délai RCP-curage sur la survie sans récurrence sans le facteur fantôme ; n=147

Facteurs pronostiques	OR - IC 95 %	P
Délai entre RCP - Curage	1.013 [0.987-1.039]	0.326
Indice de Breslow	1.950 [0.685-5.54]	0.056
Ulcération	1.95 [0.685-5.54]	0.210
Dépassement capsulaire	7.73 [3.58-16.6]	< 0.001
Nombre de ganglions envahis	1.09 [0.92-1.29]	0.310
Interaction délai - Ulcération	0.97 [0.93-1.01]	0.264
Interaction Indice de Breslow - Dépassement capsulaire	0.82 [0.71-0.94]	0.007
Interaction Indice de Breslow - Nombre de ganglions envahis	1.02 [1.01-1.03]	< 0.001
Interaction nombre de ganglions envahis -Dépassement Capsulaire	0.87 [0.73-1.03]	0.125

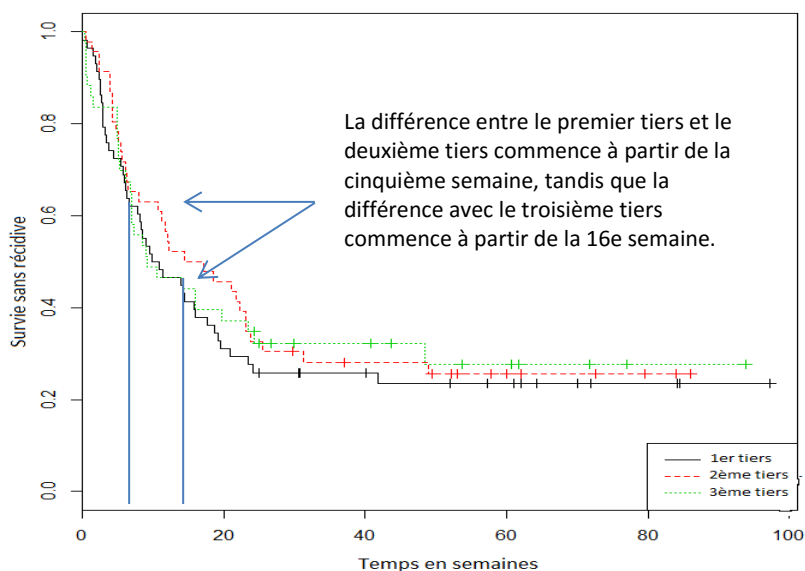
Tableau 8D. Modèle COX pour l'influence du délai RCP-curage sur la survie globale sans le facteur fantôme; n=147

Facteurs pronostiques	OR - IC 95 %	P
Délai RCP - Curage	1.022 [0.992 -1.053]	0.139
Indice de Breslow	1.081 [0.913- 1.280]	0.361
Ulcération	3.30 [0.99-10.96]	0.051
Dépassement Capsulaire	5.38 [2.51-11.51]	< 0.001
Nombre de ganglions envahis	0.931 [0.793-10.09]	0.385
Interaction délai - Ulcération	0.955 [0.913-0.999]	0.046
Interaction indice de Breslow - Dépassement capsulaire	0.766 [0.650-0.902]	0.001
Interaction Indice de Breslow - Nombre de ganglions envahis	1.085 [1.018-1.157]	0.011
Interaction nombre de ganglions envahis - Ulcération	0.881 [0.745-1.030]	0.113

2.3.5.2. 2^{ème} étape : vérification de notre hypothèse : les patients avec un mauvais pronostic ont des délais d'intervention plus courts

Les patients ont été divisés en trois groupes selon les 33^{ème} et 66^{ème} percentiles du délai entre la RCP et le curage. La courbe de survie de Kaplan-Meier concernait la survie sans récurrence. Elle montrait que le premier tiers de la distribution des délais entre la RCP et le curage, c'est-à-dire les patients avec les délais de prise en charge chirurgicale les plus courts avaient la plus forte probabilité de rechute ou de décès mais de façon non significative ($p = 0,76$) (Figure 8). Cependant, les simulations sur 1170 patients montraient que cette différence était statistiquement significative ($p = 0,04$). La différence de survie entre les délais courts (courbe noire) et les délais intermédiaires (courbe rouge) se faisait dès la 5^{ème} semaine avec un décrochage rapide dans la 5^{ème} semaine. La différence de survie entre les délais courts (courbe noire) et longs (courbe verte) se faisait plus tard à partir de la 16^{ème} semaine et le décrochage se faisait dans la 20^{ème} semaine.

Figure 8. Effet du délai entre la RCP et le curage sur la survie sans récurrence selon les 33^{ème} et 66^{ème} percentiles



Les patients ont été divisés en trois groupes selon les 33^{ème} et 66^{ème} percentiles du délai entre la RCP et le curage. La courbe de survie de Kaplan-Meier concernait la survie sans récurrence. Elle montrait que le premier tiers de la distribution des délais avait la plus forte probabilité de rechute ou de décès mais de façon non significative ($p = 0,76$). Cependant les simulations sur 1170 patients montraient que cette différence était statistiquement significative.

2.3.5.3. 3^{ème} étape : développement des modèles ROP

Quatre modèles ROP étaient développés :

- deux modèles concernant le délai entre la suspicion de récurrence et le curage avec la survie sans récurrence et la survie globale;
- deux modèles concernant le délai entre la RCP et le curage avec la survie sans récurrence et la survie globale.

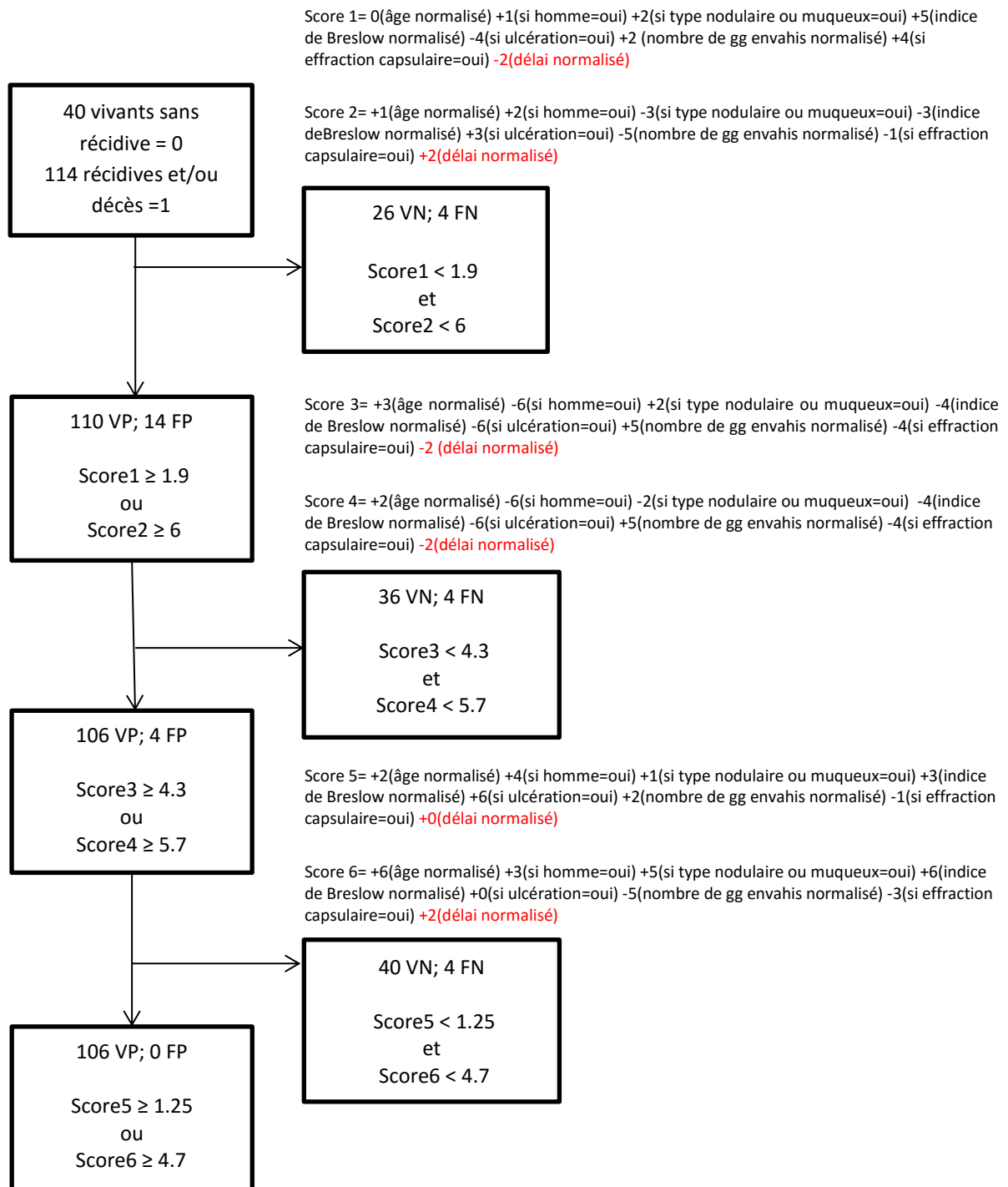
Un exemple de modèle ROP est représenté par la figure 9. Il concernait l'influence du délai entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage sur la survie sans récurrence. Pour calculer les scores de risque, le modèle prenait en compte plusieurs facteurs pronostiques : l'âge, le sexe, le type histologique, l'indice de Breslow, l'ulcération, le dépassement capsulaire, le nombre de ganglions envahis et le délai entre la suspicion de récurrence et le curage. Le coefficient de chaque facteur pronostique était calculé en utilisant l'algorithme spécifique de ROP. Plus le coefficient était élevé plus l'influence du facteur pronostique sur la survie était importante. Un coefficient positif indiquait une augmentation du risque de récurrence et/ou de décès, un coefficient négatif indiquait une diminution du risque de récurrence et/ou de décès et un coefficient nul signifiait que le facteur pronostique n'avait pas d'influence sur la survie.

Après le premier nœud, les patients qui avaient un score de risque 1 ≥ 1.9 ou un score de risque 2 ≥ 6 étaient classés selon ROP comme à risque de récurrence et/ou de décès et ceux qui avaient un score de risque 1 < 1.9 et un score de risque 2 < 6 étaient classés selon ROP comme non à risque de récurrence et/ou de décès. Un vrai positif (VP) était un patient qui avait été classé selon ROP comme à risque de récurrence ou de décès et qui avait récidivé ou était décédé. Un faux positif (FP) était un patient qui avait été classé selon ROP comme à risque de récurrence ou de décès alors qu'il n'avait pas récidivé et n'était pas décédé. Un vrai négatif (VN) était un patient qui avait été classé selon ROP comme non à risque de récurrence ou de décès et qui n'avait pas récidivé et n'était pas décédé. Un faux négatif (FN) était un patient qui avait été classé selon ROP comme non à risque de récurrence ou de décès alors qu'il avait récidivé ou était décédé. Deux autres nœuds étaient développés afin de maximiser la spécificité et la sensibilité du modèle.

Les coefficients variaient entre les différentes branches de la classification ROP. Pour le facteur pronostique « délai », le coefficient de régression était négatif pour les scores de risque 1 et 4, positif pour les scores de risque 2, 3 et 6 et nul pour le score de risque 5. Ceci signifiait que quand le délai entre la suspicion de récurrence et le curage augmentait, le risque de décès et/ou de récurrence augmentait pour les patients classés par les scores de risque 1 et 4, diminuait pour les patients classés par les scores de risque 2, 3 et 6 et n'était pas modifié pour les patients classés par le score de risque 5.

Les 3 autres modèles (non présentés) montraient également que les coefficients de régression pour l'effet du délai sur la survie variaient entre les différentes branches de la classification ROP.

Figure 9. Exemple de modèle ROP pour le délai entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage et la survie sans récurrence



VP= Vrai Positif, FP= Faux Positif, VN= Vrai Négatif, FN= Faux Négatif.

Les patients étaient ensuite regroupés en 2 ou 3 groupes selon l'influence du délai sur leur survie.

Pour l'influence du délai entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage sur la survie sans récurrence :

- pour 45 patients (groupe 0), quand le délai augmentait la survie sans récurrence diminuait et pour 109 patients, l'augmentation du délai n'influait pas la survie sans récurrence. Les patients pour lesquels le délai n'avait pas d'influence étaient redécoupés en deux groupes : on retrouvait le groupe 1 (n = 78) pour lequel l'augmentation du délai n'avait pas d'influence sur la survie et le groupe 2 (n = 31) pour lequel l'augmentation du délai diminuait la survie.

Pour l'influence du délai entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage sur la survie globale :

- pour 48 patients (groupe 0), l'augmentation du délai entre la suspicion de récurrence et le curage diminuait la survie globale et pour 106 patients, l'augmentation du délai n'influait pas la survie globale. Les patients pour lesquels le délai n'avait pas d'influence étaient redécoupés en deux groupes : on retrouvait le groupe 1 (n = 80) et le groupe 2 (n = 26) pour lesquels l'augmentation du délai n'avait pas d'influence sur la survie.

Pour l'influence du délai entre la RCP et le curage sur la survie sans récurrence :

- l'augmentation du délai diminuait la survie sans récurrence pour 23 patients (groupe 0) et n'avait pas d'influence pour 124 patients (groupe 1).

Pour l'influence du délai entre la RCP et le curage sur la survie globale :

- l'augmentation du délai diminuait la survie globale pour 73 patients (groupe 0) et l'augmentait pour 74 patients (groupe 1). Devant ce résultat surprenant pour le groupe 1, nous avons comparé dans ce groupe, les délais de prise en charge des patients vivants et des patients décédés. Le délai moyen était significativement plus court pour les patients décédés (19,95±8 jours) que pour les patients vivants (26,92±9,8 jours) (test de Wilcoxon, p=0.01).

2.3.5.4. 4^{ème} étape : analyse de survie pour tester la valeur statistique du facteur fantôme

Nous avons comparé la survie des différents groupes définis selon le modèle ROP. Les tests de Logrank montraient des différences significatives que ce soit pour la survie sans récurrence ou la survie globale entre les groupes définis par le modèle ROP pour les deux délais ($p < 0,001$) (Figures 10A, 10B, 10C et 10D).

Figure 10A. Survie sans récurrence des groupes définis par le modèle ROP concernant le délai entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage

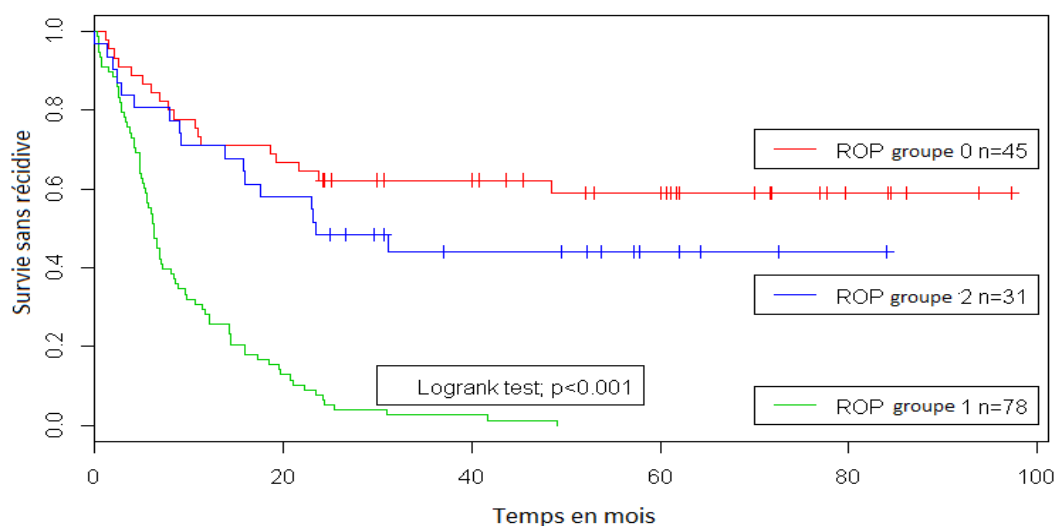


Figure 10B. Survie globale des groupes définis par le modèle ROP concernant le délai entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage

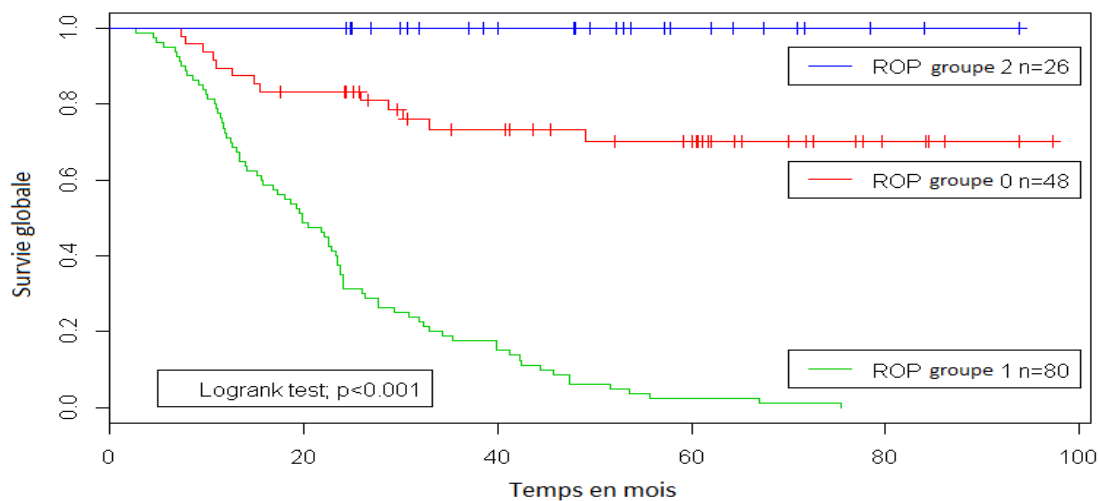


Figure 10C. Survie sans récidence des groupes définis par le modèle ROP concernant le délai entre la RCP et le curage

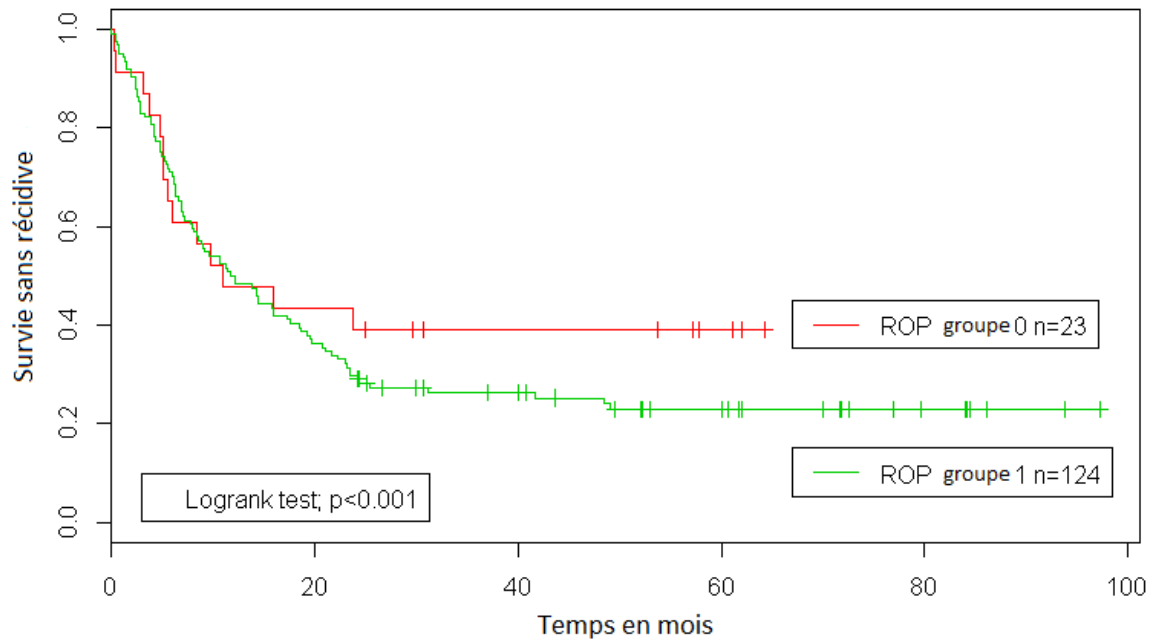
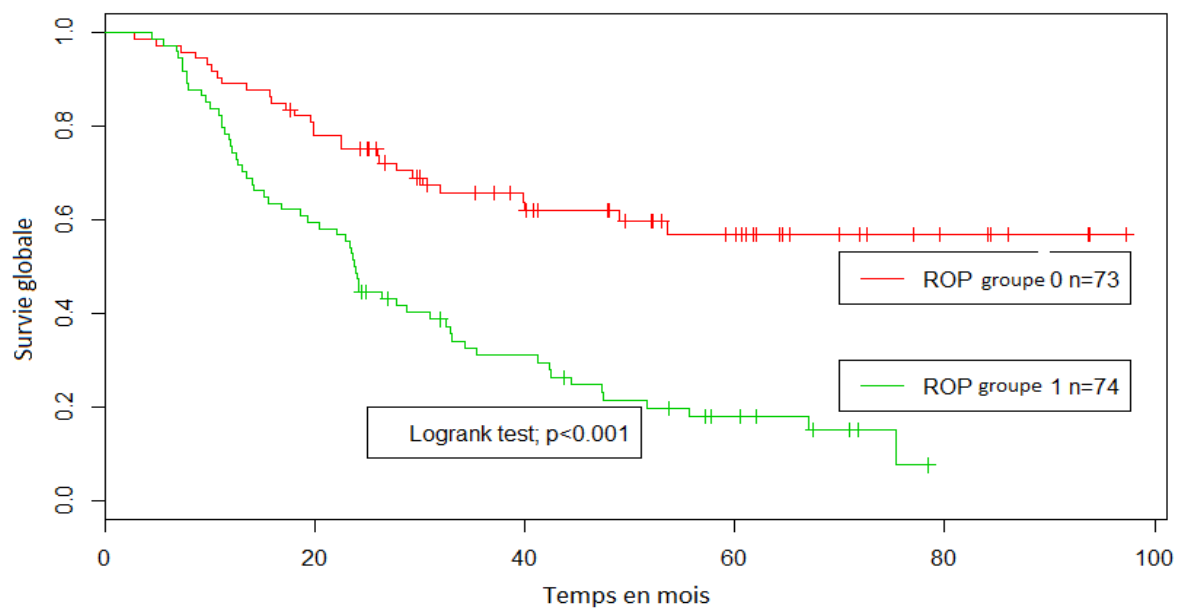


Figure 10D. Survie globale des groupes définis par le modèle ROP concernant le délai entre la RCP et le curage



2.3.5.5. 5^{ème} étape : influence des délais sur la survie selon le modèle COX incluant le facteur fantôme

Nous avons ajusté le modèle COX sur les groupes définis par le modèle ROP en incluant comme facteurs pronostiques : l'âge, le sexe, le type histologique, l'indice de Breslow, l'ulcération, le dépassement capsulaire, le nombre de ganglions envahis et le délai. Les analyses montraient que l'augmentation du délai entre la suspicion de récurrence et le curage diminuait significativement la survie sans récurrence (OR = 1.00 [1.0008-1.01], $p = 0.01$) et la survie globale (OR = 1.009 [1.004-1.015], $p < 0.001$) (Tableaux 9A et 9B) et que l'augmentation du délai entre la RCP et le curage diminuait significativement la survie sans récurrence (OR = 1.07 [1.01-1.14], $p = 0.01$) et la survie globale (OR = 1.04 [1.01-1.08], $p = 0.01$) (Tableaux 9C et 9D).

La survie était hétérogène entre les différents groupes définis selon le modèle ROP. Par exemple, concernant l'influence du délai entre la suspicion de récurrence et le curage sur la survie sans récurrence (Tableau 9A), les résultats montraient que le risque de récurrence ou de décès était significativement plus élevé dans le groupe 1 par rapport au groupe 0 (OR = 25.7 [7.43-88], $p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence de survie significative entre le groupe 2 et le groupe 0 (OR = 0.59 [0.08-4.28], $p = 0.60$).

Des interactions étaient retrouvées entre les délais et les groupes définis selon le modèle ROP que ce soit pour la survie sans récurrence et la survie globale. Par exemple, concernant l'influence du délai entre la suspicion de récurrence et le curage sur la survie sans récurrence (Tableau 9A), l'interaction entre ce délai et le groupe 1 montrait un amoindrissement du risque de récurrence ou de décès (OR = 0.99 [0.99-0.999], $p = 0.04$) lié au délai alors que pour le groupe 2, elle montrait une démultiplication du risque de récurrence ou de décès (OR = 1.02 [1.01-1.04], $p = 0.03$).

Des interactions étaient également notées entre les délais et certains facteurs pronostiques du mélanome (ulcération, nombre de ganglions envahis et dépassement capsulaire) que ce soit pour la survie sans récurrence et la survie globale. Par exemple, concernant l'influence du délai entre la suspicion de récurrence et le curage sur la survie sans récurrence (Tableau 9A), l'interaction entre le délai et la présence d'un dépassement capsulaire montrait qu'en cas de dépassement capsulaire, le risque de récurrence ou de décès lié au délai était démultiplié (OR = 1.01 [1.003-1.01], $p = 0.001$). Par contre, le nombre de ganglions envahis avait un effet antagoniste sur l'effet du délai sur la survie (OR = 0.99 [0.99-0.999], $p = 0.007$).

Des interactions entre les facteurs pronostiques connus du mélanome et les groupes définis par le modèle ROP étaient également retrouvées (indice de Breslow, ulcération, dépassement capsulaire et nombre de ganglions envahis). Par exemple, concernant l'influence du délai entre la suspicion de récurrence et le curage sur la survie sans récurrence (Tableau 9A), les résultats montraient que l'effet de la présence d'une ulcération sur la survie était moindre pour le groupe 1 (OR = 0.26 [0.07-0.92], $p = 0.03$) que pour le groupe 2 (OR = 0.69 [0.14-3.33], $p = 0.64$).

Tableau 9A. Modèle Cox ajusté sur les groupes définis selon le modèle ROP : délai entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage pour la survie sans récurrence

Facteurs pronostiques	OR - IC 95 %	P
Délai suspicion de récurrence ganglionnaire - Curage	1.00 [1.0008-1.01]	0.01
ROP groupe 1 versus ROP groupe 0	25.7 [7.43-88]	<0.001
ROP groupe 2 versus ROP groupe 0	0.59 [0.08-4.28]	0.60
Indice de Breslow	0.89 [0.83-0.96]	0.004
Dépassement capsulaire	1.05 [0.57-1.93]	0.86
Ulcération	4.05 [1.26-13]	0.01
Nombre de ganglions envahis	1.05 [0.95-1.17]	0.27
Interaction délai - ROP groupe 1	0.99 [0.99-0.999]	0.04
Interaction délai - ROP groupe 2	1.02 [1.01-1.04]	0.03
Interaction délai - Dépassement capsulaire	1.01 [1.003-1.01]	0.001
Interaction délai - Nombre de ganglions envahis	0.99 [0.99-0.999]	0.007
Interaction indice de Breslow - Nombre de ganglions envahis	0.97 [1.01-1.04]	<0.001
Interaction ulcération - ROP groupe 1	0.26 [0.07-0.92]	0.03
Interaction ulcération - ROP groupe 2	0.69 [0.14-3.33]	0.64

Tableau 9B. Modèle Cox ajusté sur les groupes définis selon le modèle ROP : délai entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage pour la survie globale

Facteurs Pronostiques	OR - IC 95 %	P
Délais suspicion de récurrence ganglionnaire – curage	1.009 [1.004-1.015]	< 0.001
ROP groupe 1 versus ROP groupe 0	5.26 [1.03-26.9]	0.04
ROP groupe 2 versus ROP groupe 0	0.001 [0.0001-NA]	0.99
Indice de Breslow	0.10 [0.003-0.035]	< 0.001
Dépassement capsulaire	0.03 [0.003-0.28]	0.002
Ulcération	38 [28-213]	< 0.001
Nombre de ganglions envahis	1.003 [0.84-1.19]	0.96
Interaction délai - ROP groupe 1	0.99 [0.98-0.99]	0.01
Interaction délai - ROP groupe 2	0.98 [0.00-232]	0.99
Interaction délai - Dépassement capsulaire	1.007 [1- 1.01]	0.04
Interaction délai - Nombre de ganglions envahis	0.99 [0.97-1.00]	0.06
Interaction indice de Breslow – ROP groupe 1	7.18 [2.17-23.7]	0.01
Interaction indice de Breslow - ROP groupe 2	8.57 [0.00-999]	0.99
Interaction indice de Breslow - Nombre de ganglions envahis	1.08 [1.01-1.16]	0.02
Interaction dépassement capsulaire - ROP groupe 1	41.9 [4.46-394]	0.01
Interaction dépassement capsulaire - ROP groupe 2	89.2 [0.00-999]	0.99
Interaction ulcération - ROP groupe 1	0.004 [0.0003- 0.06]	0.001
Interaction ulcération - ROP groupe 2	0.016 [0.00-999]	0.99
Interaction nombre de ganglions envahis - Dépassement capsulaire	0.85 [0.73-0.99]	0.04

Tableau 9C. Modèle Cox ajusté sur les groupes définis selon le modèle ROP : délai entre la RCP et le curage pour la survie sans récurrence

Facteurs pronostiques	OR - IC 95 %	P
Délai RCP – Curage	1.07 [1.01-1.14]	0.01
ROP groupe 1 versus ROP groupe 0	5.06 [1.12-27]	0.03
Indice de Breslow	1.29 [1.11-1.49]	< 0.001
Dépassement capsulaire	2.06 [0.48-8.83]	0.32
Ulcération	0.36 [0.09-1.34]	0.12
Nombre de ganglions envahis	0.54 [0.32-0.90]	0.02
Interaction délai - ROP groupe 1	0.88 [0.82-0.94]	< 0.001
Interaction délai - Dépassement capsulaire	3.63 [0.87-15]	0.07
Interaction délai - Ulcération	2.55 [0.75-8.6]	0.13
Interaction délai - Nombre de ganglions envahis	1.51 [0.95-2.4]	0.07
Interaction nombre de ganglions envahis - ROP groupe 1	1.51 [0.95-2.45]	0.07
Interaction dépassement capsulaire - Ulcération	2.51 [0.96-6.56]	0.059
Interaction nombre de ganglions envahis - Ulcération	0.91 [0.82-1.01]	0.10

Tableau 9D. Modèle Cox ajusté sur les groupes définis selon le modèle ROP : délai entre la RCP et le curage pour la survie globale

Facteurs pronostiques	OR - IC 95 %	P
Délai RCP - Curage	1.04 [1.01-1.08]	0.01
ROP groupe 1 versus ROP groupe 0	65.4 [14.7-289]	< 0.001
Indice de Breslow	0.97 [0.80-1.17]	0.80
Dépassement capsulaire	3.83 [1.68-8.76]	0.001
Ulcération	0.74 [0.25-2.19]	0.59
Nombre de ganglions envahis	1.12 [0.93-1.34]	0.21
Interaction délai - ROP groupe 1	0.91 [0.87-0.96]	< 0.001
Indice de Breslow - ROP groupe 1	0.82 [0.68-0.99]	0.04
Interaction indice de Breslow - Nombre de ganglions envahis	1.08 [1.01-1.16]	0.01
Interaction dépassement capsulaire - ROP groupe 1	0.42 [0.15-1.16]	0.09
Interaction ulcération - ROP groupe 1	3.54 [1.13-11]	0.02
Interaction nombre de ganglions envahis - ROP groupe 1	0.72 [0.59-0.87]	< 0.001
Interaction nombre de ganglions envahis - Ulcération	0.79 [0.65-0.95]	0.01

2.4. Discussion

2.4.1. La suspicion de récurrence ganglionnaire

2.4.1.1. Les conditions de détection

Le délai médian entre l'exérèse du mélanome primitif et la récurrence ganglionnaire était d'environ 12 mois. Ceci concorde avec l'étude de Turner *et al.* concernant le suivi de 2998 patients atteints de mélanome de stade I ou II, où le risque de récurrence était plus important dans les 5 premières années et surtout dans la première année suivant l'exérèse du mélanome primitif (91).

Concernant les personnes ayant été les premières à repérer le ganglion, il s'agissait principalement des dermatologues et rarement des patients. Notre pourcentage de détection par le patient était faible par rapport aux données de la littérature où il varie de 33 à 90 % (92)(93). Cette différence peut s'expliquer par le fait que notre étude était rétrospective et que la détection par le patient n'était peut-être pas toujours notée dans le dossier, par un manque d'auto-éducation de nos patients et/ou par la difficulté des patients à s'auto-dépister. De plus, nous avons montré que le délai entre l'exérèse du mélanome primitif et la récurrence ganglionnaire était plus long lorsque les récurrences étaient détectées par les patients par rapport aux professionnels de santé. Une des hypothèses serait que les patients détectent leurs récurrences plus tardivement que les professionnels de santé. Francken *et al.* rapportaient que sur le suivi de 211 patients, seulement 54 % des patients disaient avoir été informés sur l'auto-dépistage de métastases après l'exérèse de leur mélanome primitif (92). La présence d'un symptôme était le seul facteur prédictif indépendant d'auto-détection par le patient d'une récurrence et seulement 23 % de toutes les récurrences étaient détectées par l'auto-examen en l'absence de symptômes. Dans l'étude de Linvingstone *et al.*, alors que 69,4 % des métastases locorégionales étaient visibles cliniquement ou palpables, seulement 33 % étaient détectées par les patients (93). Dans l'étude de Turner *et al.*, le retard diagnostique des récurrences diminuait de façon linéaire quand le nombre d'auto-détections par le patient augmentait (91). Cependant, aucune

étude n'a montré d'augmentation de la survie lorsque les récurrences étaient détectées par le patient par rapport à celles détectées par le dermatologue (92). Le dermatologue est le plus apte à dépister une récurrence ganglionnaire mais les consultations de suivi ne pouvant être multipliées, le patient doit être bien informé des risques de récurrences et des moyens de les détecter. Il est important à chaque consultation de suivi de rappeler les règles d'auto-détection comme le recommande l'HAS.

2.4.1.2. L'indication du curage

La majorité des indications de curage était posée à partir des données de l'échographie. Une cytoponction ganglionnaire sous contrôle échographique était réalisée chez 1/3 des patients. Elle permettait de confirmer la récurrence constatée au curage dans la très grande majorité des cas. Dans la littérature, la sensibilité et la spécificité de la cytoponction ganglionnaire variaient respectivement de 92 à 98 % et de 99 à 100 % (94)(95)(96). Notre sensibilité était un peu plus faible que celles citées dans la littérature probablement du fait de la petite taille de notre échantillon.

Environ 10 % des curages réalisés entre 2005 et 2012 étaient négatifs. Ceci est loin d'être négligeable au vu de la comorbidité de cette chirurgie. La pratique de la cytoponction ganglionnaire fait encore l'objet de débats car elle pourrait théoriquement entraîner une diffusion des cellules cancéreuses et donc un risque de dissémination locale ou à distance. Dans notre étude, la réalisation d'une cytoponction ganglionnaire n'augmentait pas le risque de dépassement capsulaire et n'influçait ni la survie sans récurrence ni la survie globale. Ces résultats sont concordants avec ceux de Kelemen *et al.* qui ne retrouvaient pas de différence en terme de survie sans récurrence ni en terme de survie globale entre les patients ayant eu une cytoponction (66 patients), une adénectomie (227 patients) ou ceux n'ayant eu aucun geste avant le curage (377 patients) (97). Cependant, notre étude, comme celle de Kelemen *et al.*, était rétrospective et ne concernait qu'un petit nombre de patients. Nous pensons que ce geste doit être pratiqué en cas de doute clinique ou radiologique car il est simple à réaliser, se complique très exceptionnellement, excelle en sensibilité et spécificité et ne semble pas augmenter le risque de dissémination.

Nous avons constaté que le délai entre la suspicion de récurrence et le curage était plus long lorsque les patients avaient eu une cytoponction ganglionnaire. Ceci n'est pas surprenant car cela rajoute une étape dans le parcours de soin du patient. Le délai dans lequel la cytoponction ganglionnaire doit être réalisée doit être le plus court possible pour ne pas trop retarder le curage.

Nous avons eu 5 patients avec un prélèvement histologique négatif alors que le curage était positif. En cas de faible masse tumorale, il est possible que le radiologue lors de la cytoponction prélève une zone saine alors que des cellules tumorales sont présentes. Une cytoponction ganglionnaire négative ne doit pas faire éliminer une suspicion de récurrence en cas de forte suspicion clinique ou radiologique.

2.4.2. Influence des délais de prise en charge chirurgicale des métastases ganglionnaires sur la survie

2.4.2.1. Contexte méthodologique

De façon surprenante, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'autres publications sur le délai de prise en charge des macrométastases ganglionnaires. Ceci peut être dû aux biais méthodologiques difficiles à résoudre dans ce type d'étude. Une des difficultés majeures de notre étude était que la date du curage dépendait entre autres d'une décision médicale. Mais il était éthiquement impossible de mener un essai clinique randomisé, seule une étude rétrospective pouvait être réalisée. De plus, il était intéressant d'analyser des données dans la « vraie vie ».

Les analyses avec un modèle COX conventionnel ne retrouvaient pas d'effet du délai sur la survie. Par contre, elles montraient de nombreuses interactions significatives entre les délais et les facteurs pronostiques connus du mélanome. Ceci signifiait que l'effet du délai sur la survie dépendait des caractéristiques histologiques de la tumeur. Ceci était en accord avec notre hypothèse de départ, à savoir que le personnel médical avait pu donner la

priorité aux patients avec un pronostic plus sévère. Nous avons confirmé cette hypothèse en montrant que les patients avec les délais les plus courts avaient la plus forte probabilité de récurrence ou de décès et que ceci était statistiquement significatif avec les simulations sur 1170 patients. De plus, la différence de survie entre les délais courts et les délais intermédiaires se faisait dès la 5^{ème} semaine avec un décrochage rapide dans la 5^{ème} semaine. Ceci signifiait que l'effet des délais intermédiaires sur la survie compensait peu les effets négatifs des facteurs pronostiques connus du groupe des délais courts qui ont incité le chirurgien à intervenir plus tôt. Par ailleurs, la différence de survie entre les délais courts et longs se faisait plus tard à partir de la 16^{ème} semaine et le décrochage se faisait dans la 20^{ème} semaine. Ceci signifiait que l'effet des délais longs sur la survie compensait les effets négatifs des facteurs pronostiques connus des délais courts qui ont incité le chirurgien à intervenir plus tôt. Tout ceci est en faveur d'un effet paradoxal d'association statistique entre les délais courts et un mauvais pronostic et conforte notre hypothèse de la présence d'un facteur de confusion non mesuré lié à l'intervention du clinicien. Nous avons donc utilisé le modèle ROP pour neutraliser cette information considérée comme un facteur fantôme.

Nous avons ensuite montré en tenant compte du facteur fantôme que l'effet du délai sur la survie était différent selon les patients. En effet, chez certains patients, l'augmentation des délais augmentait le risque de récurrence ou de décès alors que chez d'autres cela n'avait pas d'influence. Et paradoxalement, chez certains patients, l'augmentation du délai entre la RCP et le curage diminuait le risque de décès. Pour ces patients, les délais de prise en charge étaient plus courts chez les patients décédés que chez les patients vivants, ceci pouvait signifier que les patients plus sévères avaient été opérés dans des délais plus courts. Les résultats du test de Logrank montraient que la survie était significativement différente entre les groupes définis par le modèle ROP. Ceci signifiait que notre donnée fantôme était un facteur pronostique indépendant des autres facteurs pronostiques connus (âge, sexe, type histologique, indice de Breslow, ulcération, nombre de ganglions envahis et dépassement capsulaire). De plus, les courbes de survie ne se croisaient jamais, ce qui indiquait qu'il n'y avait aucune interaction entre le facteur fantôme et le temps. Cela signifiait que l'information pronostique du facteur fantôme n'avait pas varié au cours du suivi des patients après le curage.

Les résultats du modèle Cox ajusté sur le facteur fantôme montraient que la survie était différente selon les groupes signifiant que le facteur fantôme était un facteur pronostique significatif et indépendant pour la survie sans récurrence et la survie globale. Ce modèle montrait également l'existence de nombreuses interactions significatives témoignant que l'effet des délais sur la survie était hétérogène et complexe. Les interactions significatives entre les délais et les autres facteurs pronostiques connus du mélanome signifiaient que ces délais n'étaient pas aléatoires mais conditionnés par d'autres facteurs pronostiques. En ajustant le modèle Cox sur le modèle ROP, nous avons pu neutraliser l'effet de ce facteur fantôme et montrer que l'augmentation des délais entre la suspicion de récurrence et le curage et entre la RCP et le curage diminuait la survie sans récurrence et la survie globale.

2.4.2.2. Comparaison avec la littérature

A notre connaissance, il n'y a pas d'autres études dans la littérature qui aient évalué l'influence du délai pris avant le curage sur la survie de patients atteints de macrométastases. Cependant, plusieurs études ont comparé la survie de patients atteints de métastases ganglionnaires entre ceux ayant bénéficié d'un curage au stade de micrométastases versus ceux au stade de macrométastases.

- Cascinelli *et al.* montraient dans une étude prospective que chez les patients qui avaient des métastases ganglionnaires ceux qui avaient bénéficié d'un curage préventif avaient un taux de survie à 5 ans statistiquement supérieur à ceux qui avaient eu un curage après la découverte clinique de macrométastases ($p = 0.04$) (55). Mais il s'agissait d'analyses en sous-groupes faites sur un faible nombre de patients ($n = 63$).
- Kretschmer *et al.* en 2003 montraient dans une étude rétrospective sur 937 patients que la survie globale à 3 ans était supérieure pour les patients ayant bénéficié d'un curage suite à la découverte d'un ganglion sentinelle positif par rapport à ceux ayant bénéficié d'un curage pour des macrométastases ($p = 0.002$) (98).

- Spillane *et al.* comparaient en 2014 la survie de 1704 patients ayant eu un curage ganglionnaire dans 4 situations différentes (99). Le premier groupe avait eu la recherche du ganglion sentinelle puis un curage lorsqu'il était positif (ICL) ; le deuxième avait eu soit une recherche du ganglion sentinelle positive mais avait refusé le curage soit une recherche du ganglion sentinelle négative et avait ensuite présenté une récurrence ganglionnaire opérée par un curage (faux négatif) (DCL); le troisième n'avait pas eu de recherche du ganglion sentinelle et avait eu un curage pour une récurrence ganglionnaire clinique (DTL) ; le quatrième avait eu un curage au moment de la découverte du mélanome primitif pour une récurrence ganglionnaire clinique précoce (ITL). Les résultats montraient une augmentation significative de la survie sans récurrence après le curage chez les patients du groupe ICL par rapport aux trois autres situations ($p < 0.001$). Concernant la survie globale à 5 ans, elle était significativement supérieure dans le groupe ICL par rapport au groupe DTL ($p = 0.012$). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car cette étude était rétrospective et les groupes n'étaient pas comparables.
- Morton *et al.* dans l'étude MSTL1 montraient que dans la population avec un indice de Breslow intermédiaire et ayant présenté des métastases ganglionnaires, les patients ayant bénéficié de la recherche du ganglion sentinelle avaient une survie sans récurrence à 10 ans (OR = 0.62, $p = 0.02$) et une survie globale à 10 ans (OR = 0.56, $p = 0.006$) supérieures à ceux qui étaient en observation (100). Cependant, ces analyses doivent être interprétées avec prudence car elles étaient faites en sous-groupes.

En dépit de leurs limites méthodologiques, ces études sont en accord avec nos résultats. Plus les patients avaient été opérés tôt de leurs métastases ganglionnaires, meilleure était leur survie.

2.4.2.3. Explication physiopathologique

Le curage ganglionnaire en présence de macrométastases ganglionnaires est pratiqué par tous les spécialistes du mélanome. Néanmoins, il demeure un doute quant à l'effet néfaste de l'ablation de ganglions sains sur la survie (101). Le curage préventif a d'ailleurs été longtemps controversé, avant d'être complètement abandonné, du fait de l'absence de bénéfice sur la survie chez tous les patients avec des comorbidités importantes mais aussi parce qu'il pouvait théoriquement priver le patient d'une barrière immunologique limitant la dissémination métastatique.

Le mélanome est une tumeur très immunogène. Il a un potentiel d'auto-régression, de nombreux antigènes (Ag) tumoraux ont été identifiés (Melan-A, Mage-3, Mage-1...) et il est sensible aux traitements par immunothérapie alors qu'il est peu sensible à la radiothérapie et à la chimiothérapie (102). Le rôle immunitaire des ganglions est bien connu. La réponse immunitaire dans le mélanome est initiée par les cellules dendritiques dermiques et épidermiques immatures, principalement des cellules de Langerhans. Lorsque les cellules dendritiques rencontrent les Ag tumoraux, elles s'activent et migrent dans les ganglions régionaux où leur maturation devient complète. Elles présentent alors les Ag tumoraux aux lymphocytes T (LT) naïfs ce qui va permettre leur activation en LT actifs cytotoxiques et auxiliaires. Ces derniers vont circuler et aller sur le site de la tumeur pour tenter de la détruire (103).

Grâce à la technique du ganglion sentinelle, de nombreux chercheurs ont étudié les mécanismes immunologiques des ganglions de l'aire de drainage du mélanome primitif (104). Il a été montré que le ganglion sentinelle est le premier organe du système lymphatique à rencontrer les Ag tumoraux circulant dans le système lymphatique depuis le mélanome primitif (104). Plusieurs études ont montré que le ganglion sentinelle était plus responsable de l'immunité anti-tumorale que les ganglions non sentinelles (104).

Cependant, d'autres études dans le mélanome et le cancer du sein ont attribué au ganglion sentinelle un rôle immunosuppresseur. En effet, elles suggèrent que la tumeur peut utiliser divers mécanismes pour supprimer l'action du système immunitaire dans le but de promouvoir sa propre survie et en particulier au niveau du ganglion sentinelle

(104)(105)(106). Cette immunosuppression est médiée par les LT régulateurs et des cytokines, telles que l'IL-10, l'INF gamma et le TGF beta, secrétées par les cellules tumorales. L'INF gamma en présence d'IL-10 induit l'expression d'une enzyme immunosuppressive, l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), au niveau des cellules dendritiques (107)(108). Les cellules dendritiques restent alors immatures et ne peuvent pas engendrer de réponse immunitaire adaptée. Botella *et al.* ont montré que le ganglion sentinelle avait plus de cytokines immunosuppressives que les autres ganglions de l'aire de drainage (107).

Cette capacité immunosuppressive proviendrait d'une part du mélanome primitif car: (i) Cochran *et al.* ont montré qu'en présence du mélanome primitif, le ganglion sentinelle avait moins de LT actifs et de cellules dendritiques matures que les ganglions non sentinelles (109) ; (ii) le ganglion sentinelle est le plus proche de la tumeur primitive ; (iii) Lee *et al.* ont montré qu'il y avait plus de cytokines immunosuppressives dans le ganglion sentinelle par rapport aux ganglions non sentinelles lorsque la reprise chirurgicale du mélanome primitif, faite en même temps que l'exérèse du ganglion sentinelle, retrouvait des cellules tumorales (108) ; (iiii) plusieurs études ont montré que cette immunosuppression survenait même en l'absence d'envahissement métastatique du ganglion sentinelle (109)(110).

Elle proviendrait d'autre part des métastases ganglionnaires. En effet, Leong *et al.* ont montré que les ganglions sentinelles envahis avaient moins de cytokines immunostimulatrices (IL-2, INF gamma et GM-CSF) que les ganglions sentinelles sains en l'absence de tumeur primitive (111). De plus, Viguié *et al.* ont montré que les LT régulateurs, responsables d'un état de tolérance, étaient surexprimés dans les ganglions envahis par rapport aux ganglions sains (102). Les cellules tumorales se développent au niveau des ganglions immunosupprimés et entraînent une immunosuppression des autres ganglions pour permettre la prolifération de la tumeur (112).

Il a été suggéré que cet état immunosuppressif pouvait être réversible. L'immunosuppression du ganglion sentinelle induite par le mélanome primitif serait levée au moment de l'exérèse du mélanome primitif. Ceci permettrait d'induire une réponse immunitaire spécifique dans les semaines suivantes. Lee *et al.* ont montré qu'en l'absence de résidu tumoral au moment de la reprise chirurgicale, il n'y avait pas de différence des taux de cytokines immunosuppressives entre les ganglions sentinelles et non sentinelles

alors qu'il y avait une différence en présence de résidu tumoral (108). Dans ce sens, il a été observé une corrélation entre la maturation des cellules dendritiques et le respect d'un délai entre l'exérèse du mélanome primitif et l'exérèse du ganglion sentinelle (113). Il a alors été évoqué que l'exérèse précoce du ganglion sentinelle serait néfaste pour les patients. Cette théorie est soutenue par l'étude de Tejera-Vaquerizo *et al.* qui comparait la survie de patients ayant eu un délai de moins de 40 jours entre l'exérèse du mélanome primitif et celle du ganglion sentinelle à ceux ayant eu un délai de plus de 40 jours (114). Dans les analyses en sous-groupes, il n'y avait pas de différence de survie entre les patients du groupe « ganglion sentinelle positif » qui avaient un délai supérieur ou inférieur à 40 jours. Par contre, dans le groupe « ganglion sentinelle négatif », les patients avec un délai inférieur à 40 jours avaient une moins bonne survie que ceux avec un délai supérieur à 40 jours. Ils ont émis l'hypothèse que l'exérèse d'un ganglion sentinelle négatif dans un délai court après l'exérèse du mélanome primitif empêchait la mise en place d'une immunité anti-tumorale.

Au total, les ganglions sont à la fois le lieu d'une induction et d'une suppression de la réponse anti-tumorale. L'état immunologique du ganglion dépend de l'état évolutif du cancer. A la phase initiale de la formation tumorale, l'immunité anti-tumorale est déployée pour tenter de détruire la tumeur. Puis, au cours de la progression tumorale, la balance entre les facteurs immunosuppresseurs et immunostimulateurs penche en faveur de l'immunosuppression (104). Nous pouvons facilement admettre que le bénéfice d'enlever des ganglions envahis dans un état immunosuppresseur est supérieur au bénéfice de préserver des ganglions sains qui subiront le même sort.

Cependant, comment expliquer que l'augmentation du délai de prise en charge chirurgicale des macrométastases ganglionnaires diminue la survie? Nous pouvons nous interroger sur le mode de dissémination du mélanome pour tenter de répondre à cette question. Deux modèles de dissémination peuvent être défendus (115).

Un premier modèle est le modèle de dissémination par étapes (« hypothèse de l'incubateur »), défendu notamment par Morton et Bach (116). Les cellules malignes diffusent à travers le système lymphatique, elles atteignent en premier le ganglion sentinelle où elles sont retenues et prolifèrent, puis elles diffusent progressivement aux autres ganglions de l'aire de drainage puis plus tard par voie hématogène pour atteindre les autres

organes. Le délai entre la dissémination ganglionnaire et hématogène est variable d'un patient à l'autre. Ce modèle n'exclut pas la possibilité d'une dissémination directement par voie hématogène mais de façon exceptionnelle. Cette théorie est soutenue par le fait que la majorité des patients ont une atteinte ganglionnaire avant d'avoir une atteinte viscérale et par le fait que les patients auxquels on a enlevé un ganglion sentinelle négatif ont toujours des ganglions secondaires indemnes de cellules tumorales (117). C'est sur ce modèle que se base la technique du ganglion sentinelle : en enlevant très précocement, au stade microscopique, les métastases ganglionnaires, on devrait guérir les patients en évitant une diffusion hématogène. Or, plusieurs études ont montré qu'entre 13 et 15 % des patients qui avaient un ganglion sentinelle négatif développaient par la suite des métastases (118)(119)(120) et qu'environ 55% des patients qui avaient bénéficié d'un curage complet suite à la découverte d'un ganglion sentinelle positif récidivaient (118).

Un deuxième modèle de dissémination a été décrit par Ackerman. Il s'agit de la dissémination simultanée ou de l'« hypothèse du marqueur » (112). Les diffusions lymphatiques et hématogènes sont simultanées. L'atteinte ganglionnaire signe l'atteinte viscérale. Cameron en 1968 suggérait que la diffusion des cellules tumorales par voie lymphatique se faisait par embolisation et par perméation et que les cellules atteignaient le système veineux dès le début de la maladie (112). Récemment, une étude sur 150 patientes atteintes d'un cancer du sein montrait que des cellules tumorales étaient présentes dans la moelle osseuse de 31 patientes alors que leur ganglion sentinelle était négatif (122). Cette étude était faite dans le but d'essayer de comprendre pourquoi 30 % des patientes qui avaient un ganglion sentinelle négatif récidivaient dans les 5 ans. Fisher *et al.* ont montré que les ganglions étaient des filtres permettant le passage de lymphocytes, de bactéries et de cellules tumorales dans le système veineux (121). Ils suggéraient que les ganglions ne devaient pas être vus uniquement comme une barrière immunologique mais aussi comme le lieu de transit de cellules tumorales vers le système vasculaire. Cependant, comment expliquer avec ce modèle que la majorité des patients développent des métastases ganglionnaires avant d'avoir des métastases viscérales ? L'hypothèse est que les cellules tumorales se développent plus rapidement dans certains organes par rapport à d'autres en raison de leur interaction avec le micro-environnement. Même si la majorité des patients ont une atteinte ganglionnaire avant d'avoir une atteinte viscérale, ceci ne signifie pas que

les cellules tumorales sont arrivées au niveau ganglionnaire avant. Nous savons que l'environnement peut favoriser ou non la prolifération des cellules malignes.

Une deuxième interrogation porte sur le fait que 30% des patients ne récidiveront pas après le curage. Que sont devenues les métastases qui ont diffusées par voie hématogène avant le curage? Soit elles sont devenues des cellules métastatiques dormantes, soit elles ont été détruites. En effet, les hypothèses possibles sont que les métastases qui diffusent par voie hématogène n'ont pas le même potentiel métastatique que celles qui restent au niveau des ganglions ou bien que le système immunitaire détruit plus facilement des cellules dispersées dans le système vasculaire que regroupées dans un ganglion (121).

Une troisième interrogation concerne le fait que lors d'un curage complet suite à la découverte d'un ganglion sentinelle positif, on ne détecte pas de cellules tumorales dans tous les ganglions non sentinelles. L'hypothèse est que les techniques de microscopie actuelles ne permettent pas de détecter un nombre infime de cellules tumorales. Shivers *et al.* ont montré que des techniques de biologie moléculaire permettaient de détecter des cellules tumorales dans des ganglions sentinelles négatifs en anatomopathologie (123).

Une dernière interrogation concerne le fait que la recherche du ganglion sentinelle n'améliore pas la survie globale alors qu'avec ce modèle elle devrait limiter la diffusion hématogène. L'étude MSLT1 n'a pas montré de différence de survie globale entre les patients ayant eu la recherche du ganglion sentinelle par rapport à ceux qui étaient en observation. Cependant, il est possible que son influence sur la survie soit variable d'un patient à l'autre. C'est-à-dire qu'elle pourrait améliorer la survie chez certains patients, ne pas l'influencer chez d'autres ou encore la diminuer chez d'autres. Ceci empêcherait les auteurs de mettre en évidence une différence significative. Elle pourrait améliorer la survie chez les patients avec des métastases ganglionnaires comme cela a été montré par Morton *et al.* dans les analyses en sous-groupes de l'étude MSLT1 et par Kreshmer *et al.* dans leur étude rétrospective de 2003. Et elle pourrait être néfaste dans un délai court après l'exérèse du mélanome primitif chez les patients avec un ganglion sentinelle négatif comme cela a été évoqué par Tejera-Vaquerizo *et al.* Des études prospectives randomisées avec comme

objectif principal l'étude de l'impact de cette technique sur la survie des patients atteints de métastases ganglionnaires seraient nécessaires.

Au total, les diffusions ganglionnaires et hémotogènes sont probablement simultanées. Et dans la majorité des cas, la diffusion hémotogène se fait par l'aire ganglionnaire de drainage du mélanome primitif. En réalisant le curage le plus tôt possible, on peut imaginer limiter la diffusion de cellules tumorales dans le système vasculaire et ainsi améliorer la survie des patients. En effet, les hypothèses sont que le système immunitaire détruit plus facilement des cellules tumorales moins nombreuses ou bien que les cellules tumorales ont plus de difficulté à former des métastases dans les organes lorsqu'elles sont en petit nombre.

2.4.2.4. Comment améliorer la prise en charge des récives ganglionnaires

Depuis plusieurs années, les onco-dermatologues travaillent dans le service à la mise en place de moyens permettant d'accélérer le parcours de soin des patients. Des réunions régulières ont été faites avec l'équipe de radiologie afin de fluidifier le circuit des cytoponctions ganglionnaires et des scanners corps entier dans des délais raisonnables. Des améliorations ont été notées, mais les délais sont encore parfois trop longs faute de disponibilité technique ou de personnel. La situation s'est récemment nettement améliorée avec la responsabilisation d'un interne de radiologie en charge de l'organisation de l'ensemble des cytoponctions. Concernant les délais de passage en RCP, une RCP est réalisée une fois par semaine. S'il n'y a pas de place dans les 15 jours suivant la demande de passage en RCP, nous essayons, dans la mesure du possible, de décaler les patients nécessitant une prise en charge moins urgente. Concernant le délai entre la RCP et le curage, nous avons pu constater au cours de cette étude que les délais pouvaient être longs. Actuellement, afin d'améliorer la prise en charge, les demandes de curage sont priorisées au moment de la RCP par rapport aux autres chirurgies.

La problématique principale est probablement la multiplicité des acteurs du circuit du patient. Effectivement, en cas de suspicion de récurrence, il faut organiser d'une part parfois une cytoponction (interne de radiologie et hôpital de jour d'onco-dermatologie), d'autre part le scanner corps entier (radiologie CHU ou en externe) puis la RCP (onco-dermatologues et chirurgiens) et pour finir le curage (chirurgiens et anesthésistes) et chacun à son niveau a un délai et voit rarement le circuit de façon globale.

Cette étude pourra servir d'argumentaire lors de prochaines discussions.

2.4.2.5. Perspectives

Notre étude montre que l'augmentation du délai de prise en charge chirurgicale des métastases ganglionnaires diminue la survie des patients. En étudiant l'effet des délais sur la survie avec le modèle ROP, nous avons montré que cet effet était hétérogène. Cette hétérogénéité était due au facteur fantôme. Nous avons émis l'hypothèse qu'un des potentiels facteurs fantômes modifiant les délais de prise en charge était l'intervention du clinicien. Nous avons donc axé notre étude sur un facteur fantôme qui modifiait la variable « délai ». Mais nous pouvons imaginer que l'effet des délais de prise en charge des métastases ganglionnaires sur la survie pourrait être variable du fait d'autres facteurs. Par exemple, au vu des connaissances actuelles sur le microenvironnement, nous pouvons supposer que l'effet du délai sur la survie serait différent selon le système immunitaire des patients. Nous savons que les systèmes immunitaires varient entre les patients. Certains patients pourraient avoir un système immunitaire très compétent qui permettrait de stimuler de nombreux LT naïfs en LT actifs en peu de temps alors que d'autres nécessiteraient plus de temps. Le délai dans lequel serait réalisé le curage pourrait alors avoir un effet différent selon les patients. Il est également possible d'imaginer que l'effet du délai serait différent selon l'état immunocompétent ou immunosupprimé des ganglions au moment du curage. Et pour finir, l'effet pourrait être différent selon l'agressivité de la tumeur. Nous constatons depuis plusieurs années qu'il y a plusieurs profils de tumeurs. Cette idée est soutenue par la découverte de multiples mutations différentes selon le type de mélanome. Notre étude ne permet pas de répondre à cette question car l'hétérogénéité

des délais était étudiée sur la variable « délai ». Il pourrait être intéressant de faire une autre étude en prenant comme variable principale un facteur pronostique connu du mélanome tel que l'indice de Breslow. Les analyses seraient alors centrées sur ce facteur et permettraient de voir si l'effet du délai sur la survie varie selon les patients et alors de discuter des hypothèses biologiques.

2.4.3. Les limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites. 1- elle est rétrospective, les patients n'étaient donc pas randomisés. Néanmoins, il est éthiquement difficile de faire une étude prospective sur ce type de sujet. De plus, cela permet de voir les pratiques médicales d'un service dans la vraie vie. 2- elle est monocentrique, mais ceci permet d'avoir des pratiques chirurgicales identiques entre les patients. 3- le délai entre le curage et notre étude est trop court pour permettre d'étudier la survie à 10 ans. 4- nous n'avons pas pu inclure l'index mitotique dans les analyses car il n'a été rajouté à la classification AJCC qu'en 2009 et il n'était donc pas toujours noté dans les comptes rendus histologiques antérieurs.

2.5. Conclusion

Notre étude apporte des informations importantes sur l'influence du délai de prise en charge chirurgicale des métastases ganglionnaires dans le mélanome. La première analyse effectuée à l'aide d'un modèle COX classique n'a révélé aucun effet sur la survie à cause de facteurs de confusion liés à l'intervention du personnel médical pour faire face à des situations cliniques menaçantes. Nous avons donc décidé de modéliser ce facteur de confusion en utilisant un facteur fantôme pour neutraliser son effet en l'ajustant dans un modèle multivarié classique. Ainsi, en utilisant toutes les données disponibles (pas d'analyse en sous-groupes), un modèle statistique classique et reconnu tel que le modèle COX et sans multiplier le nombre de tests statistiques, nous avons montré pour la première fois que l'augmentation du délai de prise en charge chirurgicale des macrométastases ganglionnaires diminuait significativement la survie sans récurrence et la survie globale des patients atteints de mélanome.

3. INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Groupes ganglionnaires cervicaux

Figure 2 : Groupes ganglionnaires axillaires

Figure 3 : Curage inguinal

Figure 4 : Curage ilio-obturateur

Figure 5 : Les moments clés de l'étude dans le temps

Figure 6 : Flowchart de l'étude

Figure 7 : Les délais médians entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage et entre la RCP et le curage

Figure 8 : Effet du délai entre la RCP et le curage sur la survie sans récurrence selon les 33^{ème} et 66^{ème} percentiles

Figure 9 : Exemple de modèle ROP pour le délai entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage sur la survie sans récurrence

Figure 10A, 10B, 10C, 10D : Survie sans récurrence et survie globale des groupes définis par le modèle ROP pour chaque délai

Tableau 1 : Classification AJCC 7^{ème} édition des mélanomes

Tableau 2 : Caractéristiques des mélanomes primitifs (n=154)

Tableau 3 : Délais entre l'exérèse du mélanome primitif et la suspicion de récurrence ganglionnaire selon la personne ayant détecté la récurrence

Tableau 4 : Délais entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage selon la personne ayant détecté la récurrence

Tableau 5 : Nombre de ganglions enlevés en fonction de la localisation

Tableau 6 : Nombre de ganglions envahis en fonction de la localisation

Tableau 7 : Les délais entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage

Tableau 8A, 8B, 8C, 8D : Modèles Cox pour l'influence des délais sur la survie sans récurrence et la survie globale sans le facteur fantôme

Tableau 9A, 9B, 9C, 9D : Modèles Cox ajustés sur les groupes définis selon le modèle ROP pour l'influence des délais sur la survie sans récurrence et la survie globale

4. ANNEXES

Figure 1. Groupe ganglionnaire cervical

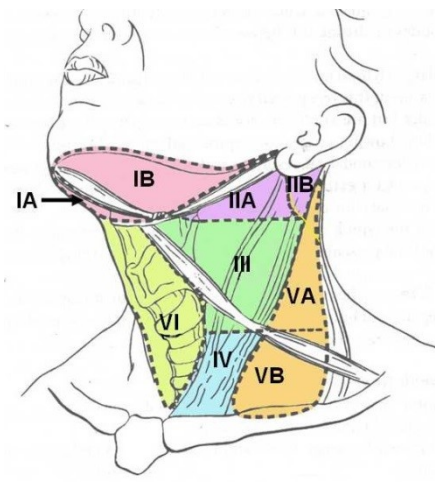
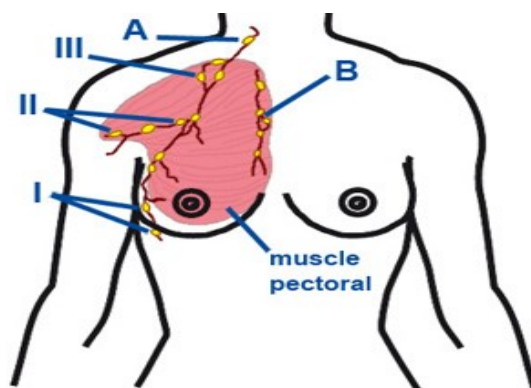


Figure 2. Groupes ganglionnaires axillaires



- I : ganglions axillaires niveau I**
- II : ganglions axillaires niveau II**
- III : ganglions axillaires niveau III**
- A : ganglions susclaviculaires**
- B : ganglions de la chaîne mammaire interne**

Figure 3. Curage inguinal

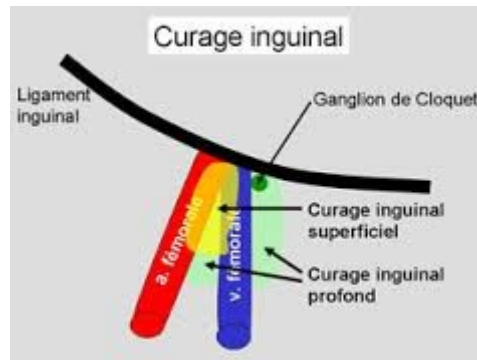
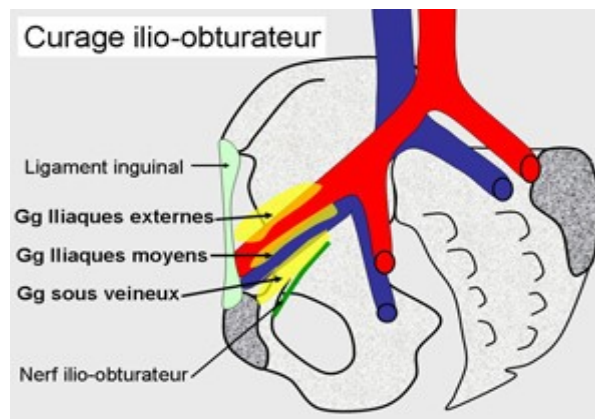


Figure 4. Curage ilio-obturateur



5. BIBLIOGRAPHIE

1. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Curr Dermatol Rep*. 2013;2:24-34.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2012;48:2375-90.
3. Bay C, Kejs AMT, Storm HH, Engholm G. Incidence and survival in patients with cutaneous melanoma by morphology, anatomical site and TNM stage: A Danish Population-based Register Study 1989–2011. *Cancer Epidemiol* [Internet]. [cité 9 déc 2014]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187778211400188X>
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:11-30.
5. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1666-74.
6. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 2014;62:95-108.
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2005;41:45-60.
8. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4757.
9. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306:1891-901.
10. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *Vivo Athens Greece*. 2014;28:1005-11.
11. Shekar SN, Duffy DL, Youl P, Baxter AJ, Kvaskoff M, Whiteman DC, et al. A population-based study of Australian twins with melanoma suggests a strong genetic contribution to liability. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2211-9.
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2005;41:2040-59.
13. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PA, Ally DS, Sheahan MD, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet*. 1994;8:15-21.
14. Sotillo R, García JF, Ortega S, Martin J, Dubus P, Barbacid M, et al. Invasive melanoma in Cdk4-targeted mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:13312-7.

15. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2005;41:2040-59.
16. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2005;41:28-44.
17. Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S, aRED. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:493-498-14.
18. Autier P, Boniol M, Severi G, Pedeux R, Grivegnée A-R, Doré J-F. Sex differences in numbers of nevi on body sites of young European children: implications for the etiology of cutaneous melanoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2004;13:2003-5.
19. Saiag P, Bosquet L, Guillot B, Verola O, Avril M-F, Bailly C, et al. Management of adult patients with cutaneous melanoma without distant metastasis. 2005 update of the French Standards, Options and Recommendations guidelines. Summary report. *Eur J Dermatol EJD*. 2007;17:325-31.
20. Martin RCG, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg*. 2005;190:913-7.
21. Algazi AP, Soon CW, Daud AI. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2010;2:197-211.
22. Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W, Murillo L, Dakin RL, Blois MS. The frequency of local recurrence and microsattellites as a guide to reexcision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg*. 1984;200:759-63.
23. Elder DE, Guerry D, Heiberger RM, LaRossa D, Goldman LI, Clark WH, et al. Optimal resection margin for cutaneous malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg*. 1983;71:66-72.
24. McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, Doherty VR. The time from diagnostic excision biopsy to wide local excision for primary cutaneous malignant melanoma may not affect patient survival. *Br J Dermatol*. 2002;147:48-54.
25. Boland MR, Prichard RS, Bass GA, Al-Hilli Z, Levendale A, Gibbons D, et al. Malignant melanoma: factors affecting the surgical interval from excision biopsy to definitive surgical management. *Ir J Med Sci*. 2015;184:511-5.
26. Carpenter S, Pockaj B, Dueck A, Gray R, Kurtz D, Sekulic A, et al. Factors influencing time between biopsy and definitive surgery for malignant melanoma: do they impact clinical outcome? *Am J Surg*. 2008;196:834-842-843.
27. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, Daud A, et al. Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2013;11:395-407.
28. Lens M. Cutaneous melanoma: interferon alpha adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent disease. *Dermatol Ther*. 2006;19:9-18.

29. 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. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998;16:1425-9.
30. 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.
31. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000;18:2444-58.
32. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet Lond Engl*. 1998;351:1905-10.
33. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg Y, Hernberg M, Nilsson B, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:144-52.
34. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996;14:7-17.
35. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD008955.
36. Ascierto PA, Chiarion-Sileni V, Muggiano A, Mandalà M, Pimpinelli N, Del Vecchio M, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of melanoma: review of international literature and practical recommendations from an expert panel on the use of interferon. *J Chemother Florence Italy*. 2014;26:193-201.
37. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27:6199-206.
38. 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. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:87-97.
39. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19:3622-34.
40. Spatz A, Cook MG, Elder DE, Piepkorn M, Ruitter DJ, Barnhill RL. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003;39:1861-5.
41. Donizy P, Kaczorowski M, Leskiewicz M, Zietek M, Pieniasek M, Kozyra C, et al. Mitotic rate is a more reliable unfavorable prognosticator than ulceration for early cutaneous melanoma: a 5-year survival analysis. *Oncol Rep*. 2014;32:2735-43.

42. Kirkland EB, Zitelli JA. Mitotic rate for thin melanomas: should a single mitotic figure warrant a sentinel lymph node biopsy? *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2014;40:937-45.
43. Thompson JF, Soong S-J, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29:2199-205.
44. Scolyer RA, Thompson JF, Shaw HM, McCarthy SW. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized primary cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol.* 2006;33:395-396-399.
45. Akman T, Oztop I, Unek IT, Koca D, Unal OU, Salman T, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of High-Risk Malignant Melanoma Patients after Surgery and Adjuvant High-Dose Interferon Treatment: A Single-Center Experience. *Chemotherapy.* 2015;60:228-38.
46. Urist MM, Balch CM, Soong S, Shaw HM, Milton GW, Maddox WA. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 1985;55:1398-402.
47. Vossaert KA, Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS, Friedman RJ, et al. Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:429-40.
48. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30:2240-7.
49. Nosrati A, Wei ML. Sex disparities in melanoma outcomes: the role of biology. *Arch Biochem Biophys.* 2014;563:42-50.
50. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg.* 2011;202:659-664-665.
51. Calvo López MJ, Vallejos Roca E, Muñoz Alcántara I, Navarro Díaz F, García Palacios MV. Ultrasonographic and power Doppler appearance of locoregional metastases from cutaneous melanoma. *Radiología.* 2008;50:483-8.
52. Voit CA, Gooskens SLM, Siegel P, Schaefer G, Schoengen A, Röwert J, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2014;50:2280-8.
53. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg.* 1991;214:491-501.
54. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370:599-609.
55. 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. *Lancet.* 1998;351:793-6.

56. 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;224:255-263-266.
57. 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.
58. Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2223-34.
59. 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 Chic Ill 1960*. 1992;127:392-9.
60. Kachare SD, Brinkley J, Wong JH, Vohra NA, Zervos EE, Fitzgerald TL. The influence of sentinel lymph node biopsy on survival for intermediate-thickness melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3377-85.
61. Beger J, Hansel G, Krönert C, Fuchs M, Tanner C, Schönlebe J, et al. A 10-year analysis of primary cutaneous malignant melanoma with sentinel lymph node biopsy and long-term follow-up. *Int J Dermatol*. 2013;52:220-30.
62. Durham AB, Wong SL. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: controversies and current guidelines. *Future Oncol Lond Engl*. 2014;10:429-42.
63. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:522-30.
64. Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res*. 2014;24:454-61.
65. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:569-75.
66. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2004;139:961-966-967.
67. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:751-8.
68. Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. *Head Neck*. 2001;23:995-1005.
69. Diller ML, Martin BM, Delman KA. Lymph node dissection for stage III melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24:261-77.

70. Pasquali S, Spillane AJ, de Wilt JHW, McCaffery K, Rossi CR, Quinn MJ, et al. Surgeons' opinions on lymphadenectomy in melanoma patients with positive sentinel nodes: a worldwide web-based survey. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:4322-9.
71. Love TP, Delman KA. Management of regional lymph node basins in melanoma. *Ochsner J*. 2010;10:99-107.
72. Kleeberg UR, Suciú S, Bröcker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Liénard 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 Oxf Engl* 1990. 2004;40:390-402.
73. Eggermont AMM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WHJ, Marsden J, 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 Lond Engl*. 2008;372:117-26.
74. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22:53-61.
75. Eggermont AMM, Suciú S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005;366:1189-96.
76. 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 Lond Engl*. 2001;358:866-9.
77. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res*. 2008;18:152-60.
78. Khammari A, Knol A-C, Nguyen J-M, Bossard C, Denis M-G, Pandolfino M-C, et al. Adoptive TIL Transfer in the Adjuvant Setting for Melanoma: Long-Term Patient Survival. *J Immunol Res* [Internet]. 2014 [cité 25 mai 2015];2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987883/>
79. Dreno *et al*, DERMA, a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy of MAGE-A3 cancer immunotherapeutic adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive Stage III melanoma. SMR 2015 San Fransisco, communication orale.
80. Arkenau H-T, Kefford R, Long GV. Targeting BRAF for patients with melanoma. *Br J Cancer*. 2011;104:392-8.
81. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*.1996;271:1734-6.
82. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199-206.

83. Sandro P, Andrea M, Nicola M, Simone M, Giuseppe M, Lorenzo B, et al. Lymph-Node Ratio in Patients with Cutaneous Melanoma: A Multi-Institution Prognostic Study. *Ann Surg Oncol*. 2014;22:2127-34.
84. Hill GJ, Krementz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A). *Cancer*. 1984;53:1299-305.
85. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15:323-32.
86. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867-76.
87. Sanford M. Ipilimumab: in previously treated patients with advanced melanoma. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2012;26:185-93.
88. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2006-17.
89. Nguyen JM, Gaultier A, Antonioli D, Ability of statistical models to identify subjects with ghost prognosis factor. *J Health Edu Res Dev* 2015, In Press.
90. Akaike, H. (1974), "A new look at the statistical model identification", IEEE Transactions on Automatic Control 19 (6): 716–723, doi:10.1109/TAC.1974.1100705, MR 0423716.
91. Turner RM, Bell KJL, Morton RL, Hayen A, Francken AB, Howard K, et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29:4641-6.
92. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong S-J, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1924-33.
93. Livingstone E, Krajewski C, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Benson S, Elsenbruch S, et al. Prospective evaluation of follow-up in melanoma patients in Germany - results of a multicentre and longitudinal study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2015;51:653-67.
94. Murali R, Doubrovsky A, Watson GF, McKenzie PR, Lee CS, McLeod DJ, et al. Diagnosis of metastatic melanoma by fine-needle biopsy: analysis of 2,204 cases. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:385-97.
95. Doubrovsky A, Scolyer RA, Murali R, McKenzie PR, Watson GF, Lee CS, et al. Diagnostic accuracy of fine needle biopsy for metastatic melanoma and its implications for patient management. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:323-32.
96. Bohelay G, Battistella M, Pagès C, de Margerie-Mellon C, Basset-Seguín N, Viguier M, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy of superficial lymph nodes: an alternative to fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of lymph node metastasis in cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2015;25:519-27.
97. Kelemen PR, Wanek LA, Morton DL. Lymph node biopsy does not impair survival after therapeutic dissection for palpable melanoma metastases. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:139-43.

98. Kretschmer L, Hilgers R, Möhrle M, Balda BR, Breuninger H, Konz B, et al. Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2004;40:212-8.
99. Spillane AJ, Pasquali S, Haydu LE, Thompson JF. Patterns of recurrence and survival after lymphadenectomy in melanoma patients: clarifying the effects of timing of surgery and lymph node tumor burden. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:292-9.
100. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:599-609.
101. Fisher B, Fisher ER. Studies concerning the regional lymph node in cancer. II. Maintenance of immunity. *Cancer*. 1972;29:1496-501.
102. Viguier M, Lemaître F, Verola O, Cho M-S, Gorochov G, Dubertret L, et al. Foxp3 expressing CD4+CD25(high) regulatory T cells are overrepresented in human metastatic melanoma lymph nodes and inhibit the function of infiltrating T cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2004;173:1444-53.
103. von Andrian UH, Mempel TR. Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:867-78.
104. Kim R, Emi M, Tanabe K, Arihiro K. Immunobiology of the sentinel lymph node and its potential role for antitumour immunity. *Lancet Oncol*. 2006;7:1006-16.
105. Negin B, Panka D, Wang W, Siddiqui M, Tawa N, Mullen J, et al. Effect of melanoma on immune function in the regional lymph node basin. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008;14:654-9.
106. Gajewski TF, Meng Y, Harlin H. Immune suppression in the tumor microenvironment. *J Immunother Hagerstown Md 1997*. 2006;29:233-40.
107. Botella-Estrada R, Dasí F, Ramos D, Nagore E, Herrero MJ, Giménez J, et al. Cytokine expression and dendritic cell density in melanoma sentinel nodes. *Melanoma Res*. 2005;15:99-106.
108. Lee JH, Torisu-Itakara H, Cochran AJ, Kadison A, Huynh Y, Morton DL, et al. Quantitative analysis of melanoma-induced cytokine-mediated immunosuppression in melanoma sentinel nodes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2005;11:107-12.
109. Cochran AJ, Morton DL, Stern S, Lana AM, Essner R, Wen DR. Sentinel lymph nodes show profound downregulation of antigen-presenting cells of the paracortex: implications for tumor biology and treatment. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2001;14:604-8.
110. Ryan M, Crow J, Kahmke R, Fisher SR, Su Z, Lee WT. FoxP3 and indoleamine 2,3-dioxygenase immunoreactivity in sentinel nodes from melanoma patients. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:689-94.
111. Leong SPL, Peng M, Zhou Y-M, Vaquerano JE, Chang JWC. Cytokine profiles of sentinel lymph nodes draining the primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:82-7.

112. Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol*. 2004;151:298-307.
113. Gerlini G, Di Gennaro P, Mariotti G, Urso C, Chiarugi A, Caporale R, et al. Human Langerhans cells are immature in melanoma sentinel lymph nodes. *Blood*. 2012;119:4807-4808-4810.
114. Tejera-Vaquerizo A, Nagore E, Puig S, Robert C, Saiag P, Martín-Cuevas P, et al. Effect of time to sentinel-node biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2015;51:1780-93.
115. Pizarro Á. Models of melanoma spread and final results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015;106:82-5.
116. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis*. 2012;29:699-706.
117. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg*. 1994;220:759-67.
118. Kettlewell S, Moyes C, Bray C, Soutar D, MacKay A, Byrne D, et al. Value of sentinel node status as a prognostic factor in melanoma: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332:1423.
119. De Giorgi V, Leporatti G, Massi D, Lo Russo G, Sestini S, Dini M, et al. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes: one institution's experience. *Oncology*. 2007;73:401-6.
120. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999;17:976-83.
121. Fisher B, Fisher ER. Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes. I. Normal nodes. *Cancer*. 1967;20:1907-13.
122. Braun S, Cevatli BS, Assemi C, Janni W, Kentenich CR, Schindlbeck C, et al. Comparative analysis of micrometastasis to the bone marrow and lymph nodes of node-negative breast cancer patients receiving no adjuvant therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19:1468-75.
123. 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.

6. ARTICLE SOUMIS DANS L'EJD

Impact of the time between lymph node recurrence and lymphadenectomy on melanoma patient survival

S. Vildy, J-M. Nguyen, A. Gaultier, A-C. Knol, A. Khammari, B. Dreno

ABSTRACT

Background: Lymphadenectomy is currently the standard treatment for melanoma patients with lymph node (LN) metastasis. There is no recommendation on the time to which surgery should be performed.

Objective: The aim of this retrospective study was to assess the impact of this time on patient outcomes.

Methods: Patients who underwent lymphadenectomy for LN macrometastasis (stage IIIB/C AJCC) between 2005 and 2012 were included. Both the time between the first suspicion of LN recurrence (physical examination and imaging) and lymphadenectomy and between the multidisciplinary team meeting and lymphadenectomy were recorded. The impact of these times on relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) were analyzed. The Regression Optimized model was used to identify ghost factors for the Cox model.

Results: A total of 154 patients were included. The median time between the multidisciplinary team meeting and lymphadenectomy was 22 days [6-66]. The median time between the first suspicion of LN recurrence and lymphadenectomy was 59 days [15-676]. On average, these times increased the risk of recurrence and mortality ($p < 0.001$ and $p = 0.01$).

Conclusion: Our study demonstrates that increasing the waiting time to lymphadenectomy significantly decreases patient RFS and OS.

INTRODUCTION

Lymphadenectomy is the standard treatment for melanoma patients with lymph node (LN) metastasis (1). The ten-years survival of American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage III regional LN metastasis patients ranges between 52% when 1 positive LN metastasis is detected by sentinel LN biopsy (SLNB) and 33% when ≥ 4 metastatic LNs are detected (2). Several techniques have been developed to manage patients as early as possible with the belief that early metastatic LN removal could improve patient outcomes. Elective LN dissection has been used and it appeared effective only in patients with LN metastasis (3). A less invasive procedure, SLNB, has been introduced for personalized management of regional LNs (4). Recently, Morton *et al.* have shown that using SLNB prolonged patient relapse-free survival (RFS) but not overall survival (OS) (5).

Currently, the strategy recommended by French guidelines in daily practice is therapeutic LN dissection (TLND) in patients with LN macrometastasis (stages IIIB/C). Yet, there is no recommendation on the time to which surgery should be performed after LN recurrence in France. When LNs identified by physical examination or imaging are considered suspicious but the diagnosis is not made, ultrasound-guided core needle biopsy can be performed to confirm diagnosis. When LNs are not suspects or too small to be accessible to biopsy, ultrasound monitoring after 2 months can be performed.

The objective is to avoid negative TLND. In any case, even if the diagnosis of metastasis is confirmed, a time is often unavoidable before carrying out computed tomography to ascertain the absence of systemic metastasis, schedule the multidisciplinary team meeting (MDTM) and surgery (availability of surgeons, anesthetists and operating room). Although a waiting time is unavoidable, it may be increased due to limited healthcare resources.

The aim of this study was to assess the impact of the time to TLND on patient RFS and OS, regardless of other predictive factors (tumor thickness, number of invaded LNs...).

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was conducted in melanoma patients who underwent TLND for macrometastasis (stages IIIB/C) at Nantes hospital from May 2005 to January 2012. For all patients, demographics and tumor features were recorded and included age, sex, primary tumor features (anatomical site, histological type, Clark level, Breslow thickness and ulceration) and LN features (dissected regional LN area, number of excised and invaded LNs and extranodal spread). None of them underwent SLNB before lymphadenectomy. The clinical research was approved by the Research Ethics Committee and written informed consent was obtained from all patients.

Two times intervals were studied: the time between the first suspicion of LN recurrence (SLNR) and TLND and the time between the MDTM and TLND. The date of SLNR corresponded to the date on which LNs of the future TLND were reported in the medical record for the first time that are suspicious or not. The primary outcome was the impact of these times on patient RFS and OS. RFS was calculated as the time interval between TLND and the recurrence or death and OS was calculated as the time interval between TLND and the death.

A multivariate Cox regression model was initially used to assess whether the waiting times had an effect on the RFS and OS. We hypothesized that the effect of the times on survival depended on many factors and this heterogeneity was investigated using interaction tests. Moreover, we also hypothesized that the time was not a random factor because it depended on a medical decision, unlike other biological or histological factors. Indeed, for example, we could assume that in case of poorer clinical situation (high Breslow thickness, presence of ulceration, significant LN tumor burden...), times were shorter. If these situations were sufficiently numerous, a paradoxical effect of the statistical association between a short time and a poor prognosis could be seen. To prove this hypothesis, we switched our data into 3 groups defined by the 33th and the 66th percentile of the delay distribution corresponding to the time between the MDTM and TLND. This medical decision depended on the clinician opinion and was an unmeasured confounding variable and not included in the data analyzed. It has been demonstrated that the Regression Optimized (ROP) model is the better model to identify such unmeasured variable that we called ghost factor, compared to other conventional statistical methods (6). Thereafter, we developed a

ROP model, in which 3 nodes with 2 scores for each node were used. Each risk score was built using a combination of linear predictors. The coefficient of each predictor was calculated using the specific ROP algorithm. Positive coefficients indicated an increased risk and negative coefficients a reduced risk. For each predictor, a switch of the sign of the coefficients among clusters defined by the ROP model indicated that the effect of the predictor differed in each different ROP cluster. This information was used to cluster patients into 2 or 3 ROP group clusters. To demonstrate that this newly identified ghost factor had a statistical and prognostic value, we used a log-rank test. Third, we adjusted Cox models on the information provided by the ROP model to prove that this new factor was independent from the other prognostic factors. Variable selection for all Cox models was based on the Akaike information criterion (7). All analyses were performed using R statistical software 3.1.3 and ROP software 7.0 (6).

RESULTS

A total of 154 patients met inclusion criteria. Patient characteristics and tumor data are shown in Table 1.

The median time between the primary melanoma excision and the SLNR was 11.9 months (interquartile range (IQR): 0-242.9). The median time between the SLNR and TLND was 59 days (IQR: 15-676) and 22 days (IQR: 6-66) between the MDTM and TLND.

After a median follow-up of 27.7 months (IQR: 3-106), recurrence was observed in 112 patients (72.7%) after a median time of 7.2 months (IQR: 0.3-52.8) and 93 patients (60.4%) died after a median time of 33.0 months (IQR: 3-97.3).

COX model without the ghost factor

The COX model showed that increasing time between the SLNR and TLND and between the MDTM and TLND did not decrease patient RFS (OR=1.00 [0.996-1.004], p=0.943 and OR=1.013 [0.987-1.039], p=0.326, respectively) or OS (OR=1.0019 [0.997-1.006], p=0.384 and OR=1.022 [0.992-1.053], p=0.139, respectively) (Table 2). Significant interactions between the waiting times between the SLNR and TLND and between the MDTM and TLND and other prognostic factors were observed (Table 2).

Unmeasured confounding factor

The Kaplan-Meier survival curve showed that the first third of the delay distribution had the highest probability of relapse or death (Fig.1), indicating a paradoxical effect associated with an unmeasured confounding factor. Even if no statistical significant was demonstrated (p=0.76) within the data, simulations showed that the first third of the delay distribution is statistically different (p=0.04) from the other groups if 1170 patients were included.

Development of the ghost factor

Four ROP models for analyzing RFS and OS taking into account the waiting times between the SLNR and TLND and between the MDTM and TLND were built. One example relating to the impact of the waiting time between the SLNR and TLND on the RFS is presented in Figure 2. This model allowed reaching sensitivity equal to 93% (106/114) and specificity equal to 100% (40/40). It took into account several prognostic factors: age, sex, histological type, Breslow thickness, ulceration, extranodal spread, number of invaded LNs and time between the SLNR and TLND. For the predictor "time", the regression coefficient was negative for the risk scores 1 and 4, positive for the risk scores 2, 3 and 6, null for the risk score 5. This meant that the time decreased the risk of relapse or mortality in patients well classified by the risk scores 1 and 4 whereas it increased this risk in patients well classified by the risk scores 2, 3, 6 and had no effect in patients well classified by the risk score 5. The other ROP models showed also that the regression coefficients for the "time to TLND" predictor differed among different branches of the ROP classification.

Assessment of the statistical value of the ghost factor

This information was used to cluster patients into 2 or 3 ROP group clusters based on the sign of the coefficient of the time factor (Fig. 3). The log-rank tests showed significant differences in RFS and OS among these clusters for the two times ($p < 0.001$). For the time between the MDTM and TLND, we showed that for the OS, the ROP cluster “1” included 74 patients for whom increasing time increased OS and the ROP cluster “0” included 73 patients for whom increasing time decreased OS (Fig. 3d). For the ROP cluster 1, the mean time between the MDTM and TLND in patients who died was statistically lower than that in patients who were still alive (19.95 +/- 8 days versus 26.92 +/- 9.8 days, Wilcoxon test, $p = 0.01$).

COX model including the ghost factor

A COX model adjusted on ROP clusters was developed. This model showed that increasing time between the SLNR and TLND decreased RFS (OR=1.00 [1.0008-1.01], $p = 0.01$) and OS (OR=1.009 [1.004-1.015], $p < 0.001$) and increasing time between the MDTM and TLND decreased RFS (OR=1.07 [1.01-1.14], $p = 0.01$) and OS (OR=1.04 [1.01-1.08], $p = 0.01$) (Table 3).

Survival was heterogeneous among the different clusters defined by the ROP model (Table 3). For example, regarding the impact of the time between the SLNR and TLND on RFS, the results showed that the risk of recurrence or mortality was significantly higher in cluster 1 compared to cluster 0 (OR=25.7 [7.43-88], $p < 0.001$). There was no significant difference in survival between the group 2 and the group 0 (OR=0.59 [0.08-4.28], $p = 0.60$). There were significant interactions between the waiting times and clusters defined by the ROP model ($p < 0.001$ or $p = 0.01$ or $p = 0.04$) (Table 3). Other interactions between the prognostic factors and clusters defined by the ROP model were also demonstrated as well as for Breslow thickness ($p = 0.01$), ulceration ($p = 0.001$), extranodal spread ($p = 0.01$) and number of invaded LNs ($p < 0.001$) (Table 3).

DISCUSSION

In this study conducted in 154 patients, our results showed that on average, the waiting time to lymphadenectomy for LN macrometastasis decreased both patient RFS and OS.

The first analysis using a conventional COX model did not reveal any effect on survival time. It showed significant interactions between the times and melanoma prognostic factors. This means that the impact of the time on the prognosis depended on tumor features. We assumed that the medical staff had prioritized patients with a life-threatening prognosis. So in some cases, a short time to TLND is a consequence and not a causal effect. This can be related to the fact that the first third of the distribution of the time to TLND (short delays) had paradoxically the worse prognosis and simulations had showed that is statistically significant with 1170 patients analyzed. Furthermore, the difference between the short delays (black curve) and the intermediate delays (red curve) begins in the 5th week and was quickly (Fig.1). The effect of the intermediate delays on survival compensated little the adverse effects of known prognostic factors of the group of short delays which guided the surgeon to intervene earlier. While the difference between the short delays and the long delays (green curve) begins in the 16th week and the unhooking was later in the 20th week. The effect of long delays on survival compensated the adverse effects of known prognostic factors which guided the surgeon to intervene earlier. We use the ROP model to catch this information into a factor we called ghost factor.

We showed that the effect of the time on survival based on our ghost factor was different among patients. Indeed in some patients, increasing time seemed to decrease survival and in others, it seemed to have no impact. Paradoxically in other patients, increasing time between the MDTM and TLND seemed to increase OS. In the latter patients, the times to lymphadenectomy were shorter in patients who died compared to patients who were still alive. The results of log-rank tests showed statistically significant differences in survival among patients, meaning that the ghost factor was a significant prognostic factor. In addition, the curves never intersected, indicating no interaction with the time. This means that the prognostic value of the ghost factor did not vary during patient follow-up. The results of the final Cox model taking into account the ghost factor demonstrated that increasing times statistically decreased patient RFS and OS and that the ghost factor defined

by the ROP model was an independent and statistically significant prognostic factor for RFS and OS. It also showed the heterogeneity and complexity of the impact of the time as evidenced by the existence of many significant interactions. The dependence of the effect of times on other prognostic factors showed that these times were not random but conditioned by other prognostic factors. All these results confirmed our initial hypothesis: patients with a poorer prognosis were prioritized. The findings identified by the ROP model could match with the prognosis expected by the medical staff managing the patient.

To our knowledge, no other study comparing the time to lymphadenectomy among patients with LN macrometastasis is available in the literature. However, some studies have compared the survival of patients who underwent lymphadenectomy for micro- or macrometastases. Cascinelli *et al.* have shown that patients who underwent elective LN dissection had a better 5-year survival than those who underwent TLND ($p=0.04$) (3). Kretschmer *et al.* have shown that the 3-year OS was better in patients who underwent CLND after positive SLNB than in patients who underwent TLND ($p=0.002$) (8). Spillane *et al.* have reported that patients who underwent CLND after positive SLNB had better RFS ($p=0.005$) and OS ($p=0.012$) beyond 5 years compared to patients who underwent TLND (9). Finally, Morton *et al.* have demonstrated that the 10-year RFS and 10-year melanoma-specific survival of patients with intermediate-thickness melanomas were better post CLND for positive SLNB than post TLND (HR=0.56 [0.37-0.84], $p=0.006$) (5). Despite the weaknesses of these studies, these results are consistent with ours and it appears that the earlier LN metastases are removed, the better the survival is.

How to explain that the management time of LN macrometastasis could influence survival? Two models of melanoma spread may be useful (10). The first model is the stepwise melanoma spread model, stating that melanoma first spreads through the lymphatic system to the regional LN before spreading via the blood and reaching other organs. However, it is well known that 11-15% of patients with negative SLN and 55% of those with positive SLN and then a complete LN dissection will develop metastasis (11)(12). A second dissemination model has suggested that the LN and systemic spread are concomitant (13). In 1968, Cameron has suggested that the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics occurred through embolization and permeation and the cells reached the

veins from the onset of the disease (14). A study on breast cancer has shown that tumor cells were present in the bone marrow whereas LNs were free of tumor (15). But first, how can one explain that the majority of patients experience LN metastasis before distant metastasis with this model? The hypothesis is that tumor cells develop more rapidly in some organs compared to others because of their interaction with the microenvironment. Thus, the cells do not systematically reach first the organs where the first metastases have developed. Second, how can one explain that about 30% of patients will not recover after lymphadenectomy? One of the assumptions is that the metastatic cells which spread via the blood do not have the same metastatic potential as those which are still in the LN or that the immune system destroys more easily cells spread in the vascular system than those grouped in a LN (16).

A last questioning relies on the fact that no randomized study has shown that performing SLNB improves OS whereas it should limit bloodborne in this model. However, the impact of SLNB on survival could vary from one patient to another. Indeed, it could improve survival in patients with LN metastasis (5)(8) and it could also decrease survival in patients without LN metastasis as recently suggested by Tejera-Vaquerizo *et al.* (17). They have studied the impact of the time between excisional biopsy of the primary tumor and SLNB on survival and shown that a shorter time decreased survival in patients with negative SLNB and without regression. They have suggested that a short time interval between primary excision and SLNB could be deleterious to the development of an effective antitumor immune response.

Overall this second model suggested that performing lymphadenectomy as early as possible could limit tumor cell spread into the vascular system and thus improve patient survival. Indeed, it could be assumed that the immune system destroys more easily a limited number of tumor cells or that it is more difficult for tumor cells to form metastases in organs when their number is limited.

This study has some weaknesses. First, it was a retrospective study and a selection bias could have been introduced; however, it was conducted under real-life conditions. Second, it was a monocentric study. Third, we did not include the mitotic rate in the analysis because numerous data were missing.

In conclusion, our study provides important information on the impact of the waiting time to TLND. The first analysis performed using a conventional COX model did not reveal any effect on survival because of a confounding factor related to the medical staff approach in facing a threatening clinical situation. We therefore decided to model this confounding factor into a ghost factor to neutralize its effect by adjusting it in a conventional multivariate model. The risk of relapse or death increased as a log-linear model. Each week of waiting time increase this risk up to 1.07 each week. Our results were then consistent with the assumptions and thus only using classical and recognized models such as the COX model. Thus, although all the data available were used (no subgroups analysis) and the number of statistical tests was not increased, we demonstrated that increasing the waiting time to TLND significantly decreased patient RFS and OS.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Patients characteristics and tumor data (n=154)

Characteristics		n (%)
Age (years)	Median	62,4
Sex	Number of men (%)	94 (61.0%)
Primary tumor site	Trunk	61 (39.6%)
	Limbs	79 (51.3%)
	Head and neck	10 (6.5%)
	Mucosal	4 (2.6%)
Histological type	Superficial spread	76 (49.4%)
	Nodular	58 (37.7%)
	Acral	8 (5.2%)
	Dubreuilh	3 (1.9%)
	Mucosal	4 (2.6%)
	Unclassifiable	5 (3.2%)
Breslow thickness (mm)	<1.0	17 (11.0%)
	1.01-2.0	37 (24.0%)
	2.01-4.0	58 (37.7%)
	>4	42 (27,3%)
	Median	2.6
Clark level (5 missing)	II/III	62 (41.6%)
	IV/V	87 (58,4%)
Primary melanoma ulceration	Absent	78 (50.6%)
	Present	76 (49.4%)
Dissected nodal field	Axillary	71 (46,1%)
	Inguinal	66 (42,9%)
	Cervical	17 (11,0%)
No. of LNs excised (median)	Axillary	6
	Inguinal	10
	Cervical	17
No. of invaded LNs (median)	Axillary	2
	Inguinal	2
	Cervical	1
Extranodal spread	Absent	81 (52,6%)
	Present	73 (47,4%)

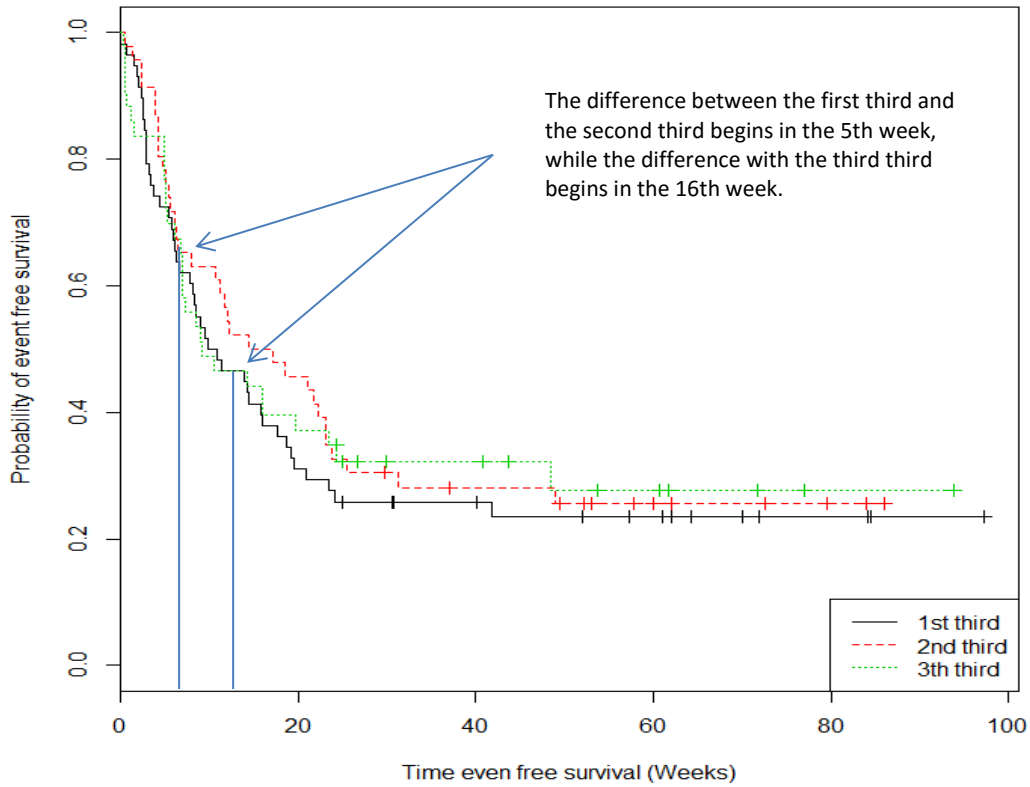
Table 2. COX model without the ghost factor for the times to lymphadenectomy

Predictors	Time from suspicion of LN recurrence				Time from multidisciplinary team meeting			
	Relapse-free survival		Overall survival		Relapse-free survival		Overall survival	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Time	1.00 [0.996-1.004]	0.943	1.0019 [0.997-1.006]	0.384	1.013 [0.987-1.039]	0.326	1.022 [0.992 - 1.053]	0.139
Breslow thickness	1.16 [1.02-1.31]	0.017	1.062 [0.906-1.257]	0.436	1.950 [0.685-5.54]	0.056	1.081 [0.913-1.280]	0.361
Extranodal spread	2.29 [1.06-4.95]	0.033	2.853 [1.144-7.114]	0.024	7.73 [3.58-16.6]	<0.001	5.38 [2.51-11.51]	<0.001
Ulceration	NS	NS	1.1001 [0.5979-2.024]	0.759	1.95 [0.685-5.54]	0.210	3.30 [0.99-10.96]	0.051
Nb. of LN invaded	1.08 [0.97-1.19]	0.121	1.0268 [0.854-1.233]	0.777	1.09 [0.92-1.29]	0.310	0.931 [0.793-10.09]	0.385
Int. time – Ulceration	NS	NS	NS	NS	0.97 [0.93-1.01]	0.264	0.955 [0.913-0.999]	0.046
Int. time - Extranodal spread	1.01 [1.005-1.017]	<0.001	1.007 [0.998-1.014]	0.057	NS	NS	NS	NS
Int. time - Nb. of invaded LNs	0.99 [0.997-0.999]	0.009	0.9983 [0.996-1.001]	0.059	NS	NS	NS	NS
Int. Breslow thickness - Extranodal spread	0.81 [0.71-0.93]	0.002	0.7667 [0.653-0.898]	0.001	0.82 [0.71-0.94]	0.007	0.766 [0.650-0.902]	0.001
Int. Breslow thickness - Nb. of invaded LN	1.02 [1.01-1.03]	<0.001	1.095 [1.021-1.174]	0.010	1.02 [1.01-1.03]	<0.001	1.085 [1.018-1.157]	0.011
Int. Nb. of invaded LNs – Ulceration	NS	NS	0.859 [0.731-1.009]	0.064	NS	NS	NS	NS
Int. Nb. of invaded LNs - Extranodal spread	NS	NS	NS	NS	0.87 [0.73-1.03]	0.125	0.881 [0.745-1.030]	0.113

Table 3. COX model adjusted on ROP clusters for the times to lymphadenectomy

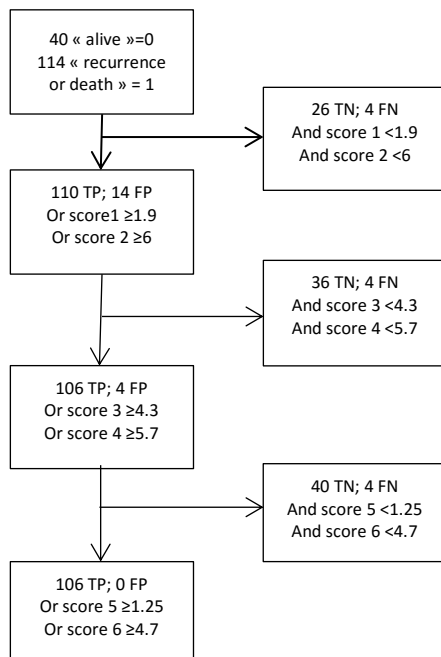
Predictors	Time from suspicion of LN recurrence				Time from multidisciplinary team meeting			
	Relapse-free survival		Overall survival		Relapse-free survival		Overall survival	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Time	1.00 [1.0008-1.01]	0.01	1.009 [1.004-1.015]	<0.001	1.07 [1.01-1.14]	0.01	1.04 [1.01-1.08]	0.01
ROP cluster 1 vs ROP cluster 0	25.7 [7.43-88]	<0.001	5.26 [1.03-26.9]	0.04	5.06 [1.12-27]	0.03	65.4 [14.7-289]	<0.001
ROP cluster 2 vs ROP cluster 0	0.59 [0.08-4.28]	0.60	0.001 [0.0001-NA]	0.99	NC	NC	NC	NC
Breslow thickness	0.89 [0.83-0.96]	0.004	0.10 [0.003-0.035]	<0.001	1.29 [1.11-1.49]	<0.001	0.97 [0.80-1.17]	0.80
Ulceration	4.05 [1.26-13]	0.01	38 [28-213]	<0.001	0.36 [0.09-1.34]	0.12	0.74 [0.25-2.19]	0.59
Extranodal spread	1.05 [0.57-1.93]	0.86	0.03 [0.003-0.28]	0.002	2.06 [0.48-8.83]	0.32	3.83 [1.68-8.76]	0.001
Nb. of invaded LNs	1.05 [0.95-1.17]	0.27	1.003 [0.84-1.19]	0.96	0.54 [0.32-0.90]	0.02	1.12 [0.93-1.34]	0.21
Int. time - ROP cluster1	0.99 [0.99-0.999]	0.04	0.99 [0.98-0.99]	0.01	0.88 [0.82-0.94]	<0.001	0.91 [0.87-0.96]	<0.001
Int. time - ROP cluster 2	1.02 [1.01-1.04]	0.03	0.98 [0.00-232]	0.99	NC	NC	NC	NC
Int. time - Ulceration	NS	NS	NS	NS	2.55 [0.75-8.6]	0.13	NS	NS
Int. time - Extranodal spread	1.01 [1.003-1.01]	0.001	1.007 [1-1.01]	0.04	3.63 [0.87-15]	0.07	NS	NS
Int. time - Nb. of invaded LN	0.99 [0.99-0.999]	0.007	0.99 [0.97-1.00]	0.06	1.51 [0.95-2.4]	0.07	NS	NS
Int. Breslow thickness - ROP cluster1	NS	NS	7.18 [2.17-23.7]	0.01	NS	NS	0.82 [0.68-0.99]	0.04
Int. Breslow thickness - ROP cluster 2	NS	NS	8.57 [0.00-999]	0.99	NC	NC	NC	NC
Int. ulceration - ROP cluster1	0.26 [0.07-0.92]	0.03	0.004 [0.0003-0.06]	0.001	NS	NS	3.54 [1.13-11]	0.02
Int. ulceration - ROP cluster 2	0.69 [0.14-3.33]	0.64	0.016 [0.00-999]	0.99	NS	NS	NS	NS
Int. extranodal spread - ROP cluster1	NS	NS	41.9 [4.46-394]	0.01	NS	NS	0.42 [0.15-1.16]	0.09
Int. extranodal spread - ROP cluster 2	NS	NS	89.2 [0.00-999]	0.99	NC	NC	NC	NC
Int. nb of invaded LNs - ROP cluster1	NS	NS	NS	NS	1.51 [0.95-2.45]	0.07	0.72 [0.59-0.87]	<0.001
Int. Breslow thickness - Nb. of invaded LNs	0.97 [1.01-1.04]	<0.001	1.08 [1.01-1.16]	0.02	NS	NS	1.08 [1.01-1.16]	0.01
Int. extranodal spread - Ulceration	NS	NS	NS	NS	2.51 [0.96-6.56]	0.059	NS	NS
Int. nb. of invaded LNs - Ulceration	NS	NS	0.85 [0.73-0.99]	0.04	0.91 [0.82-1.01]	0.10	0.79 [0.65-0.95]	0.01

Figure 1. Effect of the waiting time to lymphadenectomy according to the 33th and 66th percentiles



Patients were switched into 3 groups defined by the 33th and the 66th percentile of the delay distribution corresponding to the time between the MDTM and TLND. The Kaplan-Meier survival curve showed that the first third of the delay distribution had the highest probability of relapse or death, but not significant ($p=0.76$). However, simulations demonstrated that this difference will be statistically significant with 1170 patients.

Figure 2. ROP model for studying the impact of the time from the suspicion of lymph node recurrence on the relapse-free survival



Score 1 = 0 Scale(Age) +1(if Male=yes) +2(if Type nodular or mucosal=yes) +5 Scale(Breslow thickness) -4(if Ulceration=yes) +2 Scale(Number of invaded LNs)+4(if Extranodal spread= yes) -2 Scale(Delay);

Score 2 = 1 Scale(Age) +2(if Male=yes) -3(if Type nodular or mucosal=yes) -3 Scale(Breslow thickness) +3(if Ulceration=yes) -5 Scale(Number of invaded LNs) -1(if Extranodal spread=yes) +2 Scale(Delay);

Score 3 = 3 Scale(Age) -6(if Male=yes) +2(if Type nodular or mucosal=yes) -4 Scale(Breslow thickness) -6(if Ulceration=yes) +5 Scale(Number of invaded LNs) -4(if Extranodal spread=yes) -2 Scale (Delay);

Score 4 = 2 Scale(Age) -6(if Male=yes) -2(if Type nodular or mucosal=yes) -4 Scale(Breslow thickness) -6(if Ulceration=yes) +5 Scale(Number of invaded LNs) -4(if Extranodal spread=yes) -2 Scale(Delay);

Score 5 = 2 Scale(Age) +4(if Male=yes) +1(if Type nodular or mucosal=yes) +3 Scale(Breslow thickness) +6(if Ulceration=yes) +2 Scale(Number of invaded LNs) -1(if Extranodal spread=yes) +0 Scale(Delay);

Score 6 = 6 Scale(Age) +3(if Male=yes) +5(if Type nodular or mucosal=yes) +6 Scale(Breslow thickness) +0(if Ulceration=yes) -5 Scale(Number of invaded LN) -3(if Extranodal spread=yes) +2 Scale(Delay)

TP= True Positive; TN= True Negative; FN= False Negative; FP= False Positive.

Figure 3. Survival according to the clusters defined by the ROP model

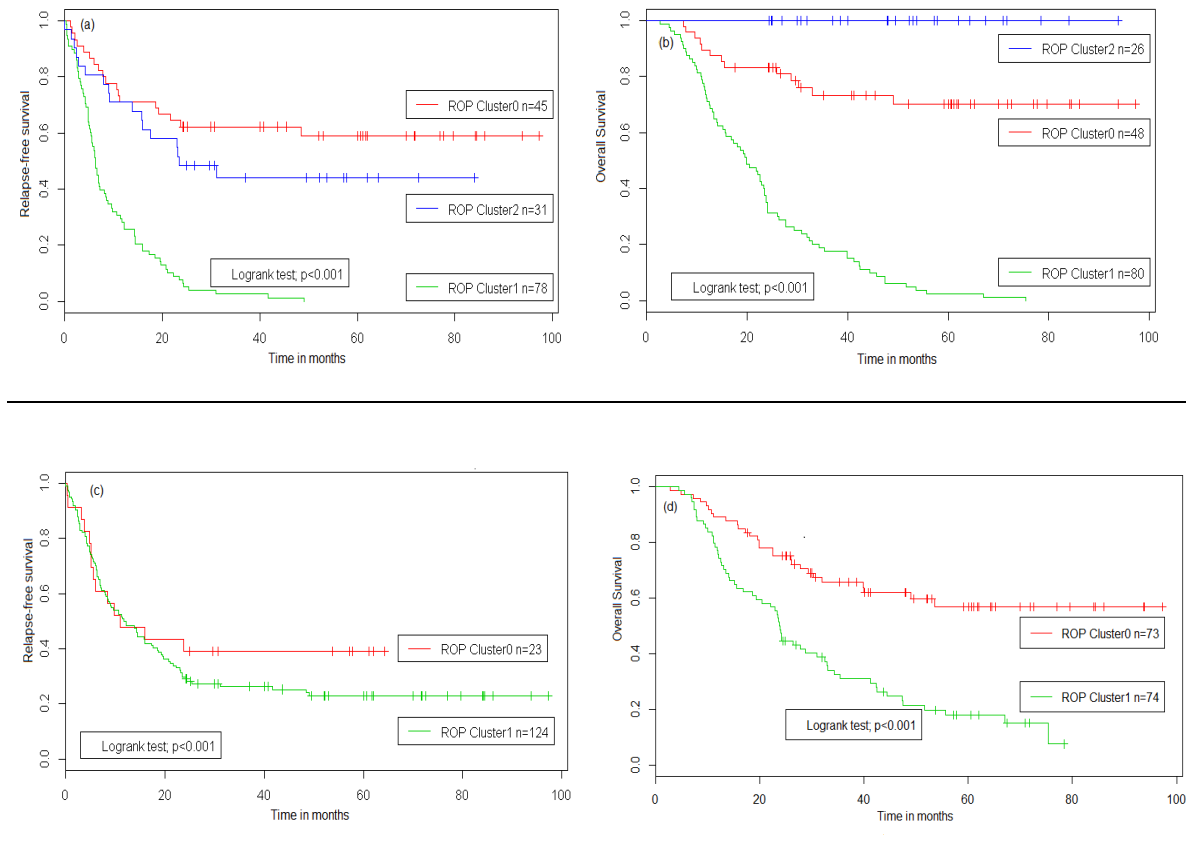


Figure 3a: Relapse-free survival according to the clusters defined by the ROP model taking into account the time from the first suspicion of lymph node recurrence

Figure 3b: Overall survival according to the clusters defined by the ROP model taking into account the time from the first suspicion of lymph node recurrence.

Figure 3c: Relapse-free survival according to the clusters defined by the ROP model taking into account the time from the multidisciplinary team meeting

Figure 3d: Overall survival according to the clusters defined by the ROP model taking into account the time from the multidisciplinary team meeting

REFERENCES

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A *et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2012; 48: 2375-90.
2. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009; 27: 6199-206.
3. 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. *Lancet* 1998; 351: 793-6.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg Chic Ill 1960* 1992; 127: 392-9.
5. 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.
6. Nguyen JM, Gaultier A, Antonioli D. Abilities of statistical models to identify subjects with ghost prognosis factor. *J Health Edu Res Dev* 2015 Nov 6. 3:141. doi:10.4172/2380-5439.1000141
7. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 1974; 19: 716-723.
8. Kretschmer L, Hilgers R, Möhrle M *et al.* Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2004; 40: 212-8.
9. Spillane AJ, Pasquali S, Haydu LE, Thompson JF. Patterns of recurrence and survival after lymphadenectomy in melanoma patients: clarifying the effects of timing of surgery and lymph node tumor burden. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 292-9.
10. Pizarro Á. Models of melanoma spread and final results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2015; 106: 82-5.
11. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE *et al.* Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998; 16: 2253-60.
12. Kettlewell S, Moyes C, Bray C *et al.* Value of sentinel node status as a prognostic factor in melanoma: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332: 1423.
13. Ryan M, Crow J, Kahmke R, Fisher SR, Su Z, Lee WT. FoxP3 and indoleamine 2,3-dioxygenase immunoreactivity in sentinel nodes from melanoma patients. *Am J Otolaryngol* 2014; 35: 689-94.
14. Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol* 2004; 151: 298-307.
15. Braun S, Cevatli BS, Assemi C *et al.* Comparative analysis of micrometastasis to the bone marrow and lymph nodes of node-negative breast cancer patients receiving no adjuvant therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001; 19: 1468-75.

16. Fisher B, Fisher ER. Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes. I. Normal nodes. *Cancer* 1967; 20: 1907-13.
17. Tejera-Vaquerizo A, Nagore E, Puig S, Robert C, Saiag P, Martín-Cuevas P, et al. Effect of time to sentinel-node biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2015; 51: 1780-93.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

INFLUENCE DU DELAI DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES METASTASES GANGLIONNAIRES SUR LA SURVIE DANS LE MELANOME

RESUME

Le curage ganglionnaire est le traitement de référence des métastases ganglionnaires dans le mélanome. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact du délai pris avant le curage sur la survie des patients. Les patients ayant eu un curage pour des macrométastases ganglionnaires de leur mélanome au CHU de Nantes entre 2005 et 2012 ont été inclus dans cette étude rétrospective et observationnelle. L'objectif principal était d'évaluer l'influence des délais entre la suspicion de récurrence ganglionnaire et le curage et entre la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et le curage sur la survie sans récurrence (SSR) et globale (SG). Un modèle de régression optimisée a été utilisé pour modéliser les facteurs de confusion liés aux délais. Nous avons inclus 154 patients. Le délai médian entre la suspicion de récurrence et le curage était de 59 jours et celui entre la RCP et le curage était de 22 jours. Quand ces délais augmentaient, la SSR et la SG diminuaient ($p < 0.001$ ou $p = 0.01$). L'ajustement du modèle de Cox sur le facteur de confusion déterminé par le modèle ROP a permis de démontrer aussi bien sur la SSR que la SG que l'augmentation du délai pris avant le curage était corrélée à un mauvais pronostic.

MOTS-CLES

Mélanome, métastases ganglionnaires, curage ganglionnaire, délais opératoires, survie, régression optimisée.