

Mélanome cutané: A propos de 200 cas

Cutaneous melanoma: About 200 cases

Damak Tarak*, Ben Hassouna Jamel*, Hadiji Achraf*, Ariane Amir*, Chargui Riadh*, Ben Dhieb Tarek*, Gamoudi Amor**, Hechiche Monia*, Rahal Khaled*

*. *Service de chirurgie carcinologique, Institut Salah Azaiez*

** *Service d'immuno-histocytologie, Institut Salah Azaiez*

RÉSUMÉ

But: Analyser les aspects cliniques et anatomopathologiques du mélanome cutané et d'en déterminer les facteurs pronostiques.

Méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective de 200 cas de mélanomes cutanés colligés à l'Institut Salah Azaiz menée sur une période de 36 ans (1969-2005).

Résultats: L'âge moyen était de 55.4 ans, avec une légère prédominance féminine. La tumeur s'est développée dans 31.5% des cas sur une lésion préexistante. Le délai moyen de consultation était de 18 mois. La taille tumorale moyenne était de 37 mm (10 à 180 mm). L'aspect ulcéro-bourgeonnant représentait 45% des cas. La tumeur était métastatique dans 19.5% des cas. Elle siégeait au niveau des mains et des pieds dans 53% des cas.

Le traitement était curatif dans 71% des cas et palliatif dans 13% des cas. Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 59% des patients. Histologiquement, il s'agissait d'un mélanome nodulaire dans 43.5% des cas et d'un grade V de Clark dans 35% des cas. L'épaisseur moyenne des tumeurs était de 14 mm. La chimiothérapie, l'immunothérapie et la radiothérapie ont été réalisées dans 5.5%, 3.5% et 5.5% des cas, respectivement.

Les récurrences ganglionnaires étaient observées chez 43.6% des malades traités dans un but curatif. La survie moyenne sans récurrence était de 76 mois. La taille tumorale supérieure à 2cm, le siège au niveau de la jambe, le niveau d'invasion de Clark supérieur ou égal à IV et l'envahissement des limites de résection avaient une influence significative sur la survie sans récurrence.

Les récurrences métastatiques à distance ont été observées dans 10.5% des cas. Les facteurs influençant significativement la survie sans métastase étaient: la taille de la lésion, la localisation de la tumeur, le type d'exérèse et enfin l'absence de curage ganglionnaire.

La survie globale à 5 ans est de 28.5%. Elle était influencée de façon significative par la taille de la lésion, le siège de la tumeur, le type d'exérèse, l'envahissement des limites d'exérèse, le grade de Clark, l'épaisseur tumorale et enfin l'envahissement ganglionnaire.

Conclusion: Le pronostic péjoratif peut être amélioré par un diagnostic précoce et surtout par la prévention basée sur la photoprotection et la surveillance des sujets à risque.

Mots-clés

Mélanome ; peau ; chirurgie ; traitement ; pronostic.

SUMMARY

Aim: To analyze the clinical and pathological aspects of cutaneous melanoma and to determine the prognostic factors.

Methods: This is a retrospective study about 200 cases of cutaneous melanoma collected in Salah Azaiz Institute over a period of 36 years (1969-2005).

Results: The mean age was 55.4 years, with a slight female predominance. The tumour was developed on a pre-existent lesion in 31.5% of cases.

The average delay of consultation was 18 months. The mean tumor size was 37 mm (10-180 mm). The ulcero exophytic appearance represented 45% of the cases. The tumor was metastatic in 19.5 % of cases. Hands and feet represented 53% of the tumour localizations.

The treatment was curative in 71% of cases and palliative in 13% of cases. The lymph node dissection was performed in 59% of the patients. Histologically, nodular melanoma and Grade V of Clark represented 43.5 and 35% of the cases, respectively. The mean tumoral thickness was 14 mm. Chemotherapy, immunotherapy and radiotherapy were performed in 5.5%, 3.5% and 5.5% of cases respectively.

The lymph node recurrences were noted in 43.6% of the patients treated with curative intent. The mean recurrence free survival was 76 months. Tumour size > 2 cm, the localization on the leg, Clark level invasion IV and the involvement of the tumour margin were significant prognostic factors for the recurrence free survival.

The prognostic factors for the metastasis free survival were: tumour size, tumour localization, type of resection and finally the lymph node dissection.

The 5-year overall survival was 28.5% and was influenced significantly by the tumour size, tumour localization, type of resection, involvement of the tumour margins, Clark grade, tumour thickness and finally the lymph node involvement.

Conclusion: The dismal prognosis can be improved by early diagnosis and especially the prevention based on the photo protection and surveillance of patients at high risk.

Key- words

Melanoma ; skin ; surgery ; treatment ; prognosis.

Le mélanome cutané (MC) est une tumeur développée, soit de novo à partir de mélanocytes épidermiques, soit à partir de cellules naeviques de naevi jonctionnels mixtes ou dysplasiques.

L'incidence et le site de prédilection du mélanome varient selon les races [1, 2]. En Tunisie des séries limitées de mélanome ont été rapportées [3]. Afin de mieux comprendre les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et pronostiques, nous avons étudié une large série colligée entre 1969 et 2005.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons étudié dans ce travail rétrospectif 200 cas de mélanome cutané colligés à l'institut Salah Azaiz (ISA) sur une période de 36 ans allant de 1969 à 2005. Nous nous sommes intéressés aux aspects épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques, évolutifs et pronostiques de cette tumeur.

A l'étude histologique, il a été précisé les limites de résection, le statut ganglionnaire et le type histologique. Les classifications utilisées étaient le Grade de Clark et Mihm et l'indice de Breslow.

Le bilan d'extension comportait : un examen clinique, une radiographie du thorax de face et une échographie abdomino-pelvienne, un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse.

Protocoles thérapeutiques

Chirurgie

Au cours de la première période d'étude (les années 70 – le début des années 80), les exérèses comportaient une marge de sécurité de 5 cm avec résection de l'aponévrose profonde des muscles sous-jacents. La couverture de la perte de substance était assurée le plus souvent par une greffe de peau mince. Dès la fin des années 80 et au cours des années 90, cette marge s'est réduite à 3 cm. Actuellement, elle est guidée par le siège de la lésion, sa taille et la profondeur de son invasion. Le traitement des formes avec atteinte ganglionnaire régionale repose sur le curage de l'aire ganglionnaire atteinte dont l'étendue ne fait pas l'objet d'un consensus.

Radiothérapie

Elle est indiquée comme traitement adjuvant à un traitement chirurgical en cas d'une tumeur volumineuse ou en cas d'atteinte ganglionnaire chez un sujet jeune. Elle est aussi utilisée à titre palliatif.

Traitements Médicaux Adjuvants

La chimiothérapie est indiquée comme traitement complémentaire en cas de tumeur volumineuse, d'atteinte ganglionnaire chez un sujet jeune, ou bien à titre palliatif.

L'immunothérapie est indiquée surtout en adjuvant et en association avec la chimiothérapie.

Suivi

La surveillance repose sur l'examen clinique et sur l'imagerie en présence de signes d'appel avec une bonne information du patient et encouragement à l'auto surveillance. Elle a pour but de détecter un deuxième mélanome et des récurrences locorégionales ou à distance. Il n'y a pas de consensus sur le rythme du suivi.

Etude Statistique

Les données recueillies ont été saisies en utilisant le logiciel SPSS version 18 pour Windows. La courbe de Roc a été utilisée afin de déterminer le seuil statistique des valeurs quantitatives. La méthode de Kaplan-Meier est utilisée pour le calcul des taux de survie et de contrôle local et à distance.

Le test statistique Log-Rank est utilisé pour l'étude comparative mono factorielle des éléments pronostiques, le « p » est significatif s'il est inférieur à 0.05. Les différences entre pourcentages ont été testées par le test de χ^2 . Les facteurs ayant une valeur pronostique dans l'analyse mono factorielle ont fait l'objet d'une analyse multifactorielle selon le modèle des hasards proportionnels développés par Cox.

RÉSULTATS

(Tableau 1)

Données épidémiologiques

Dans notre série, le MC ne représentait que 1% des tumeurs malignes et 6% des cancers cutanés. Notre cohorte était composée de 102 femmes et 98 hommes avec un sexe ratio de 0.96. L'âge moyen était de 55.4 ans avec un pic de fréquence à la 6^{ème} décennie et des extrêmes allant de 1 à 86 ans. Environ 60% de nos malades avaient consulté pendant la saison d'été. Les patients vivant dans les régions côtières représentaient 36% des cas. Le phototype des patients n'a été précisé que chez 10 patients (5%); six avaient un teint clair.

Clinique

Les circonstances de découverte étaient dominées par l'apparition d'une lésion pigmentée sur une peau saine dans 68.5% des cas et la transformation d'une lésion préexistante dans 31.5% des cas.

Le délai moyen de consultation était de 18 mois avec des extrêmes allant de 1 à 120 mois. La taille tumorale était supérieure ou égale à 20 mm dans 81% des cas.

La tumeur siégeait préférentiellement au niveau des membres inférieurs dans environ 60% des cas et plus particulièrement au niveau de la plante du pied (43% des cas).

Les tumeurs étaient classées stade III (métastases ganglionnaires régionales ou moins de 5 métastases en transit) dans 61.5% des cas et stade IV (métastases à distance) dans 19.5% des cas. Le poumon était le siège privilégié des métastases à distance du mélanome avec un taux de 47.5% des malades traités de façon curative suivi par les aires ganglionnaires à distances, le foie et le cerveau dans respectivement 26.5%, 23.5% et 16% des cas.

Histologie

Le mélanome nodulaire prédominait avec un taux de 43.5%. Le mélanome extensif superficiel n'était retrouvé que dans 17% des cas. Parmi les critères histopronostiques, nous citons les plus importants qui étaient le niveau d'invasion dermique défini selon Clark et Mihm et l'épaisseur tumorale maximale. Le niveau V de Clark a été noté dans 35% des cas et l'épaisseur moyenne des tumeurs était de 13.8 mm. Dans 50% des cas, l'épaisseur était supérieure à 4 mm.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des tumeurs (n=200)

Caractéristique	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Sexe		
Homme	98	49
Femmes	102	51
Lésions préexistantes		
Pas de lésions préexistantes	137	68.5
Nævus	45	22.5
Cicatrice de brûlure	2	1
Cicatrice de traumatisme	12	6
Lupus érythémateux systémique	1	0.5
Eczéma chronique	1	0.5
Psoriasis	1	0.5
Xéroderma pigmentosum	1	0.5
Type histologique		
Mélanome nodulaire	87	43.5
Mélanome superficiel extensif	34	17
Mélanome acral lentiginoux	18	9
Mélanome inclassable	16	8
Mélanome de Dubreuilh	1	0.5
Non précisé	44	22
Siège		
Tête	27	13.5
Tronc	28	14
Membre inférieur	119	59.5
Membre supérieur	20	10
Lésion primitive non trouvée	6	3
Grade de Clark		
1	10	5
2	4	2
3	28	14
4	50	25
5	70	35
Non précisé	38	19
p T (épaisseur)		
p T1 (<= 1 mm)	6	3
p T2 (> 1-2 mm)	22	11
p T3 (>2-4 mm)	34	17
p T4 (>4 mm)	100	50
p Tx	38	19
Classification de l'UICC (2002/2009)		
Stade I	16	8
Stade II	18	9
Stade III	123	61.5
Stade IV	39	19.5
Non précisé	4	2

Traitement

L'exérèse de la tumeur primitive dans un but curatif a été réalisée chez 142 patients de notre série soit 71% des cas. Cette exérèse emportait la tumeur primitive avec une marge de tissu sain latéralement et en profondeur.

Les différents types d'exérèse consistaient en : une exérèse large

suivie d'une greffe dans 61.5% des cas, une exérèse-suture dans 28% des cas ou une amputation dans 10.5% des cas.

La limite d'exérèse était précisée chez 131 patients et elle était envahie chez 45 patients, soit 22.5% des cas. Chez 26 malades, soit 13% des cas, le traitement était palliatif.

Trente-deux malades (16%) n'ont pas eu de traitement et sont répartis comme suit : 13 patients présentaient des métastases et étaient jugés au dessus de toute ressource thérapeutique, 9 patients avaient été perdus de vue et enfin 10 patients avaient refusé la chirurgie.

Un curage ganglionnaire avait été réalisé chez 118 malades (58%), tandis que 13 (6.5%) avaient des aires ganglionnaires libres et avaient eu un simple prélèvement ganglionnaire revenu négatif à l'examen anatomopathologique extemporané.

La chimiothérapie n'avait été administrée que chez 11 patients (5.5%) dont 8 (4%) à titre adjuvant. L'immunothérapie n'a été utilisée que chez sept patients (3.5%) à titre adjuvant.

La radiothérapie a été réalisée chez 11 malades (5.5%) dont trois à titre palliatif.

Evolution

Les récurrences locorégionales et métastatiques étaient notées respectivement dans 43,5% et 26,7% des patients traités de façon curative. Dans 18,5% des cas, les patients avaient développés des métastases et des récurrences. Les récurrences ganglionnaires régionales avaient représenté 70% des récurrences.

Survie

Le taux de survie globale (SG) à 5 ans était de 28.5%. Il était de 42% pour les malades traités dans un but curatif. La localisation de la tumeur primitive au niveau de la jambe ($p=0.0002$), la taille de lésion ($p=0.02$), le type d'exérèse ($p=0.02$), le niveau d'invasion de Clark ($p=0.002$), l'épaisseur tumorale ($p=0.04$), la présence de ganglions envahis ($p=0.002$) et l'envahissement de la limite de résection ($p=0.004$), influençaient de façon significative la SG.

Le délai moyen de survie sans récurrence (SSR) était de 76 mois. Les facteurs influençant significativement la SSR étaient la taille tumorale ($p=0.01$), le siège de la tumeur ($p=0.001$), le grade de Clark ($p=0.03$), la limite de résection ($p < 10^{-4}$) et le type de la chirurgie ($p < 10^{-4}$).

Le délai moyen de survie sans métastase (SSM) dans notre série était de 127 mois. Les facteurs influençant la SSM de façon significative étaient la taille tumorale ($p=0.03$), le siège de la tumeur ($p=0.006$) et le type de chirurgie ($p=0.04$).

En analyse statistique multivariée, le siège tumoral au niveau de la jambe était le seul facteur pronostique pour la SG ($p < 10^{-4}$). L'envahissement de la limite de résection était le seul facteur indépendant de la SSR ($p=0.041$).

DISCUSSION

Le MC est une tumeur cutanée maligne affectant tous les âges, mais il est exceptionnel chez l'enfant avant la puberté.

De grandes différences d'incidence avaient été observées en fonction de l'exposition au soleil et des caractéristiques ethniques des populations. Cette incidence était de 40 nouveaux cas/100000 habitants et par an chez les Blancs en Australie, alors qu'elle était très faible dans les pays où les sujets ont une peau foncée [4]. En France,

et dans la plupart des pays d'Europe, on estime l'incidence à 5 à 10 nouveaux cas/100 000 habitants et par an [5, 6].

En Tunisie, l'incidence du MC est estimée à 0.5/100 000 habitants et par an, faisant placer notre pays parmi ceux dits à faible incidence. Dans notre série, le mélanome ne représentait que 1% des tumeurs malignes et 6% des cancers cutanés.

Cette tumeur est exceptionnelle chez l'enfant, sa fréquence augmente rapidement à partir de 20 ans avec un maximum entre 40 et 60 ans [2]. L'âge moyen dans notre série est de 55.4 ans avec un pic de fréquence à la 6^{ème} décennie.

La prédominance féminine habituellement rapportée dans la littérature est retrouvée dans notre série avec un sex ratio de 0.96.

Le phototype clair et l'exposition intensive et intermittente au soleil sont fortement incriminés dans la genèse de ce type de cancer [7-10]. De ce fait, nous avons trouvé une fréquence plus élevée de cette tumeur chez les patients vivants dans les régions côtières (36%) et environ 60% de nos malades ont consulté pendant l'été.

Les circonstances de découverte sont représentées par l'apparition d'une lésion pigmentée sur une peau saine et la transformation d'une lésion préexistante [7, 11]. De rares cas de MC surviennent sur un terrain particulier comme le Xeroderma pigmentosum (XP); Il s'agit d'une affection autosomique récessive, caractérisée par une photosensibilité, des changements pigmentaires, un vieillissement prématuré de la peau, et le développement de tumeurs malignes dues à l'hypersensibilité cellulaire aux rayonnements ultraviolets résultant d'un défaut de réparation de l'ADN [3, 12]. Dans notre série, nous avons observé un cas de cette association (MC et XP).

Dans notre série, le délai moyen de consultation était de 18 mois justifiant l'importance de la taille tumorale qui était supérieure ou égale à 2 cm dans 81% des cas.

La topographie est variable selon le sexe avec la prédominance du mélanome de la jambe chez la femme et du tronc chez l'homme. Cette différence paraît être en relation avec l'exposition solaire mais aussi avec la localisation des naevi préexistants [13, 14].

L'importance de l'examen anatomopathologique est considérable dans le diagnostic du mélanome et l'évaluation de son pronostic. Dans notre série, le mélanome nodulaire prédominait avec un taux de 43.5% alors que cette forme ne représentait que 15 à 20% dans les séries occidentales [8, 15].

Parmi les critères histopronostiques, nous citerons les plus importants qui sont le niveau d'invasion dermique défini selon Clark et l'épaisseur tumorale maximale ou l'indice de Breslow. Notre série se distingue des séries occidentales par la prédominance du niveau le plus invasif (le niveau V) retrouvé dans 35% des cas et par une épaisseur moyenne de 13.8 mm. Dans 50% des cas, l'épaisseur était supérieure à 4 mm. Cette épaisseur dépasse de loin celle rapportée dans les principales séries occidentales ou l'épaisseur moyenne est inférieure à 3 mm [7, 16]. Les options thérapeutiques sont définies en fonction de la localisation, du stade, de l'histologie et de l'état général du patient. Le traitement du MC non métastatique est essentiellement chirurgical [17-20]. L'exérèse de la tumeur primitive dans un but curatif a été réalisée chez 142 patients de notre série soit 71% des cas. Cette exérèse doit emporter la tumeur primitive avec une marge de tissu sain latéralement et en profondeur [19]. Dans les stades I, la chirurgie est réalisée seule. Dans les stades II, une immunothérapie par interféron alpha peut être proposée en traitement adjuvant si l'indice de Breslow est supérieur à 1.5 mm. Dans les stades III, le curage ganglionnaire

associé à une chirurgie de la lésion primitive est le traitement de référence; une immunothérapie par interféron alpha peut être proposée en adjuvant. Nous avons réalisé un curage ganglionnaire chez 118 malades (58%) et un prélèvement ganglionnaire chez 13 patients (6.5%). L'attitude la plus récente plaide en faveur d'un prélèvement ciblé du ganglion sentinelle qui est de plus en plus adopté dans notre Institut. Cette méthode évite selon plusieurs séries la pratique de curage ganglionnaire inutile chez plus de 80% des patients [21, 22]. Une chimiothérapie peut être indiquée pour le traitement des MC avec atteinte cutanée ou ganglionnaire non résécables. Les bénéfices attendus et les effets indésirables doivent être discutés avec le patient. Une radiothérapie peut être proposée après discussion en réunion de concertation pluri disciplinaire [19].

Dans les stades IV, l'exérèse chirurgicale des métastases peut être discutée et une chimiothérapie peut être proposée pour le traitement des MC avec atteinte métastatique viscérale. Les taux de réponses à la chimiothérapie, quels que soient les protocoles employés, sont difficilement évaluables. La dacarbazine et la fotemustine sont les molécules de référence. Les autres molécules de chimiothérapie sont souvent mal supportées et de moindre efficacité [19].

Dans les formes localement évoluées, la perfusion de membre isolé est d'une efficacité régionale très élevée mais ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale [23, 24].

Dans notre série, la chimiothérapie n'a été utilisée que chez 11 patients (5.5%) dont 8 (4%) à titre adjuvant. L'immunothérapie n'a été utilisée que chez sept patients (3.5%) en adjuvant.

Dans notre étude, l'évolution était le plus souvent défavorable avec un taux de survie globale à 5 ans de 28.5%. La survie globale à 5 ans varie selon les séries occidentales de 65 à 85% [7, 14, 16, 19].

Le MC est une tumeur reconnue pour son pouvoir métastatique potentiel. Son extension peut se faire par voie sanguine ou lymphatique [14]. L'évolution des patients de notre série a été émaillée par la survenue de récurrences locorégionales et à distance dans 43.5% et 26.7% des cas traités avec un but curatif. Ces résultats sont largement supérieurs à ceux publiés dans la littérature [15, 25]. Cette différence est expliquée par le retard de diagnostic. Par ailleurs, nous retrouvons la prédominance classique de la récurrence au niveau du site ganglionnaire régional qui représente 70% des récurrences [7, 14, 16, 19].

CONCLUSION

Bien que le MC soit une tumeur facilement diagnostiquée par la simple inspection et qu'elle soit aisément curable à un stade précoce, son pronostic devient péjoratif à un stade tardif. Ainsi, l'amélioration du pronostic de ce cancer dans notre pays passe non seulement par un diagnostic précoce, mais surtout par la prévention qui est basée essentiellement sur la photoprotection et la surveillance des sujets à risque.

Références

1. Baumert J, Plewig G, Volkenandt M, Schmid-Wendtner MH. Factors associated with a high tumour thickness in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2007.
2. Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60: 32-40.
3. Fazaa B, Zghal M, Bailly C, et al. [Melanoma in xeroderma pigmentosum: 12 cases]. *Ann Dermatol Venerol* 2001; 128: 503-6.
4. Armstrong BK, Kricger A. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994; 19-20: 219-40.
5. Serraino D, Fratino L, Gianni W, et al. Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma (review). *Oncol Rep* 1998; 5: 905-9.
6. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letasiova S, Dusinska M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1: S12.
7. Naser N. Cutaneous melanoma: a 30-year-long epidemiological study conducted in a city in southern Brazil, from 1980-2009. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 932-41.
8. Chang JW, Yeh KY, Wang CH, et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res* 2004; 14: 537-41.
9. Reguiat Z, Jovenin N, Bernard P, Derancourt C. Melanoma, past severe sunburns and multiple solar lentiginos of the upper back and shoulders. *Dermatology* 2008; 216: 330-6.
10. Loggie BW, Eddy JA. Solar considerations in the development of cutaneous melanoma. *Semin Oncol* 1988; 15: 494-9.
11. Pinarbasi A, Savas B, Ciftcioglu MA, Alpsoy E. Cutaneous melanoma cases observed in Antalya from 1994 to 2003: clinical and demographical properties. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20: 620-1.
12. Rao TN, Bhagyalaxmi A, Ahmed K, Mohana Rao TS Venkatachalam K. A case of melanoma in xeroderma pigmentosum. *Indian J Pathol Microbiol* 2009; 52: 524-6.
13. Algazi AP, Soon CW, Daud AI. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res* 2010; 2: 197-211.
14. Zell JA, Cinar P, Mobasher M, Ziogas A, Meyskens FL, Jr, Anton-Culver H. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26: 66-75.
15. Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, Silverman MA, Leonard AL, Chanmugam A. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 500-7.
16. Aviles-Izquierdo JA, Lazaro-Ochaita P. Histological ulceration as a prognostic factor in cutaneous melanoma: a study of 423 cases in Spain. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 237-40.
17. Thompson JF, Scolyer RA, Uren RF. Surgical management of primary cutaneous melanoma: excision margins and the role of sentinel lymph node examination. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 301-18.
18. Thomas JM, Giblin V. Cure of cutaneous melanoma. *BMJ* 2006; 332: 987-8.
19. Allan C, Smithers BM. Surgery and the management of cutaneous melanoma. *Br J Surg* 2013; 100: 313-5.
20. Cochran AJ, Bailly C, Cook M, et al. Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of cutaneous melanoma. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 719-22.
21. Van den Broek FJ, Sloots PC, de Waard JW, Roumen RM. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: results of 10 years' experience in two regional training hospitals in the Netherlands. *Int J Clin Oncol* 2012.
22. Vidal M, Vidal-Sicart S, Torrents A, et al. Accuracy and reproducibility of lymphoscintigraphy for sentinel node detection in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 2012; 53: 1193-9.
23. Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas JM. Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 2004; 91: 673-82.
24. Rossi CR, Foletto M, Pilati P, Mocellin S, Lise M. Isolated limb perfusion in locally advanced cutaneous melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 400-9.
25. Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *Eur J Cancer* 2002; 38: 511-6.