

# COMMENT JE TRAITE...

## le mélanome cutané : innovations conceptuelles et thérapeutiques, fruit de la recherche translationnelle

G.E. PIÉRARD (1), P. QUATRESOOZ (2), A. RORIVE (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4) ET LE GROUPE MOSAN D'ÉTUDE DES TUMEURS PIGMENTAIRES

**RÉSUMÉ :** L'information scientifique relative au mélanome ne cesse de s'affiner. Elle a un impact direct sur la précision du diagnostic et sur la prise en charge thérapeutique. Nous présentons les aspects récents les plus marquants, en particulier la conceptualisation de la dualité entre les mélanomes à croissance rapide (malignité élevée) et les mélanomes à croissance lente (malignité réduite). Une nouvelle approche thérapeutique adjuvante pour les mélanomes de stade III est basée sur une étude multicentrique internationale à laquelle participe le Service d'Oncologie clinique du CHU de Liège. Il s'agit d'une immunothérapie ciblée contre la protéine Mage A3.

**MOTS CLÉS :** Mélanome - Épidémiologie - Diagnostic - Ganglion sentinelle - Mage A3

### INTRODUCTION

Les cancers cutanés occupent une place importante dans la pratique dermatologique. Au cours des deux dernières décennies, des évaluations épidémiologiques belges ont montré un accroissement de leurs fréquences (1-6). Il en est de même pour le nombre des décès répertoriés en milieu hospitalier (7, 8). Le mélanome métastatique et les lymphomes en sont les principaux responsables (9). Il est donc important d'affiner les critères de diagnostic précoce du mélanome (10-14), de progresser dans la connaissance de ce cancer et d'innover en matière thérapeutique.

La concordance entre la présence du cancer et un signe ou un test positif, n'est pas systématiquement parfaite. Comme pour toutes les études cliniques, l'interprétation des données relatives à des critères de jugement diagnostique doivent être intégrées, si possible, dans un tableau de contingence (Tableau I). A partir de ce dernier, les paramètres de jugement diagnostique sont calculés (15). Ils correspondent à des définitions précises qui permettent une interprétation affinée (Tableau II).

### INCIDENCE ET MORTALITÉ LIÉES AU MÉLANOME

En Europe occidentale, le dernier tiers du XX<sup>ème</sup> siècle a été marqué par un triplement

### MALIGNANT MELANOMA : CONCEPTUAL AND THERAPEUTIC INNOVATIONS BASED ON TRANSLATIONAL RESEARCH

**SUMMARY :** The scientific information about melanoma is on the rise. It has a direct impact on the diagnostic acuteness and on the therapeutic management. The most recent aspects of the utmost importance are presented. The concept of the duality between fast-growing (high malignancy) and slow-growing (reduced malignancy) melanoma is stressed. A new international multicentric approach using adjuvant therapy for stage III melanomas involves the clinical oncology department of the CHU of Liège. It concerns a targeted immunotherapy directed to the Mage A3 protein.

**KEYWORDS :** Melanoma - Epidemiology - Diagnostic - Sentinel lymph node - Mage A3

ou plus de l'incidence et un doublement de la mortalité liée au mélanome. La croissance épidémiologique du mélanome sur le mode épidémique (1-6) pourrait actuellement se ralentir en Europe, en particulier dans les pays du Nord et dans les classes d'âge jeune (9,16). Il n'en reste pas moins vrai que l'incidence du mélanome dans le monde continue à croître plus rapidement que celle de tous les autres cancers (17). Globalement, environ 132.000 personnes développent un mélanome et près de 37.000 en meurent chaque année dans le monde.

Dans une région du nord-est de la France, comparable à la nôtre, l'incidence standardisée est passée, entre 1980 et 2001, de 4,2 à 13/105 chez la femme et de 2,3 à 10,2/105 chez l'homme, alors que l'épaisseur du néoplasme au moment du diagnostic s'est significativement réduite. La mortalité est restée stable (18). Par ailleurs, le siège préférentiel du mélanome a évolué avec le temps. La localisation au membre inférieur reste classique chez la femme, mais n'est plus actuellement que 1,5 fois plus fréquente que celle du tronc, alors qu'elle l'était 4 fois plus 20 ans plus tôt (9). Le tronc est ainsi devenu la localisation

TABLEAU I. TABLEAU DE CONTINGENCE POUR LES JUGEMENTS DIAGNOSTIQUES PORTANT SUR N PATIENTS (A+B+C+D)

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

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, (2) Maître de Conférences, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.  
(3) Chef de Clinique, Service d'Oncologie médicale, CHU du Sart Tilman, Liège.

TABLEAU II. PARAMÈTRES DE JUGEMENT DIAGNOSTIQUE

Paramètres	Définitions
Vrais positifs	Présence d'un signe ou résultat positif d'un test parmi les patients atteints par la maladie étudiée.
Faux positifs	Présence d'un signe ou résultat positif d'un test parmi les sujets qui, au sein d'un groupe de sujets soumis à un examen clinique ou à un test diagnostique, ne sont pas atteints de la maladie cherchée. Le taux des faux positifs est le complément à 1 de la spécificité ( $1 - Sp$ ).
Vrais négatifs	Absence d'un signe ou résultat négatif d'un test parmi les sujets qui, au sein d'un groupe de sujets soumis à un examen clinique ou à un test diagnostique, ne sont pas atteints de la maladie cherchée.
Faux négatifs	Absence d'un signe ou résultat négatif d'un test parmi les patients atteints de la maladie cherchée ou étudiée. Le taux des faux négatifs est le complément à 1 de la sensibilité ( $1 - Se$ ).
Prévalence	Probabilité à priori ou probabilité pré-test ou probabilité primaire de la maladie dans la population donnée.
Sensibilité (Se)	Taux de vrais positifs (présence d'un signe ou résultat positif du test) parmi les sujets atteints de la maladie ( $Se = a/a + c$ ).
Spécificité (Sp)	Taux de vrais négatifs (absence d'un signe ou résultat négatif du test) parmi les sujets qui ne sont pas atteints de la maladie ( $Sp = d/b + d$ ).
Valeur prédictive positive (VPP)	Probabilité qu'un patient qui présente le signe ou dont le résultat du test est positif soit réellement atteint de la maladie. Le calcul impose de connaître la prévalence de la maladie ( $VPP = a/a + b$ ).
Valeur prédictive négative (VPN)	Probabilité qu'un patient qui ne présente pas le signe ou dont le résultat du test est négatif soit réellement indemne de la maladie. Le calcul impose de connaître la prévalence de la maladie ( $VPN = d/c + d$ ).
Exactitude, efficacité diagnostique ou précision	Taux de résultats exacts du test (vrais positifs et vrais négatifs) parmi tous les résultats ( $Exact = (a + d) / (a + b + c + d)$ ).
Rapports de vraisemblance (RV)	Le rapport de vraisemblance d'un signe ou du résultat d'un test est le rapport de la fréquence (vraisemblance) de ce signe ou de ce résultat respectivement parmi les patients atteints de la maladie et parmi les sujets non malades.  Si le signe est présent ou le test est positif, le rapport est le rapport de vraisemblance positif (RV (+)) : $RV (+) = Se/1 - Sp = \text{taux de vrais positifs} / \text{taux de faux positifs}$ .  Si le signe est absent ou le test est négatif, le rapport est le rapport de vraisemblance négatif (RV (-)) : $Rv (-) = 1 - Se/Sp = \text{taux de faux négatifs} / \text{taux de vrais négatifs}$ .

la plus fréquente de l'ensemble des mélanomes quel que soit le sexe (19).

L'étude EURO CARE-4 a montré que la survie des malades atteints de mélanome s'est améliorée globalement au cours du temps, tout en étant différente selon les pays (20, 21). Le taux de survie à 5 ans, ajusté pour l'âge chez les malades les plus récemment diagnostiqués, atteint aujourd'hui 90,7% en Ecosse alors qu'il n'est que de 65,8% en Pologne, et 86,1% pour l'ensemble de l'Europe. Aux Etats-Unis, ce taux de survie est de 92,3% (20).

L'épaisseur réduite du mélanome au moment du diagnostic est une des raisons principales de l'amélioration globale de la survie. Une analyse multivariée de la survie globale ( $n = 4791$ ) a identifié l'ensemble des facteurs pronostiques classiques (épaisseur selon Breslow, ulcération, âge, sexe et siège), ainsi que l'effet favorable indépendant d'un diagnostic récent (22). Il est possible, sans cependant être prouvé, que l'évolution des pratiques médicales (ganglion sentinelle, traitements adjuvants, surveillance clinique, chirurgie des métastases) pourrait avoir un effet global favorable, même si chaque

procédure n'apporte pas la preuve de son efficacité individuelle. Ces données encouragent un certain volontarisme dans la prise en charge du mélanome par une équipe médicale spécialisée en ce domaine (9).

#### EMERGENCE DU CONCEPT DU MÉLANOME À CROISSANCE RAPIDE

Le mélanome est un cancer hétérogène dans sa structure et dans son évolution (10, 18, 23-26). Les sous-types anatomo-cliniques historiques (à extension superficielle, nodulaire, mélanome sur lentigo malin, acrolentigineux, ...) ne reflètent pas fidèlement cette hétérogénéité pronostique. De plus, la mesure figée de l'épaisseur selon Breslow n'indique en rien l'évolutivité du processus néoplasique. Le concept du «mélanome à croissance rapide» (MCR) se distinguant du «mélanome à croissance lente» semble conforté par un faisceau de données cliniques, épidémiologiques et biologiques.

L'index cinétique est le rapport entre l'indice de Breslow et le délai entre l'apparition ou la modification perçue par le malade et l'exci-

sion du mélanome. Il permet de distinguer les mélanomes dont l'augmentation d'épaisseur dépasse 0,5 mm/mois. Les MCR ainsi définis représentent environ le tiers des cas. L'analyse comparative multivariée indique que les MCR sont caractérisés par une épaisseur élevée et par un index mitotique et un index Ki67 élevés. Ils surviennent chez des sujets particuliers, en particulier ceux qui sont âgés, avec peu de naevi mélanocytaires et peu de lentigos actiniques.

L'analyse des tendances évolutives sur le dernier quart de siècle en ce qui concerne le siège, l'épaisseur et la cinétique de croissance tumorale montre une nette augmentation des mélanomes minces, à croissance lente, situés principalement sur les zones d'exposition intermittente. En revanche, l'incidence reste stable pour les mélanomes épais de siège variable.

Il existerait donc au moins deux types majeurs différents de mélanomes. D'une part, les mélanomes à croissance lente, liés à l'exposition solaire intermittente (adultes jeunes) ou chronique (sujets âgés). Les plus fréquents sont ceux touchant majoritairement des adultes de 20 à 50 ans (4). Ils sont souvent associés à une mutation du protooncogène BRAF et à un index prolifératif Ki67 relativement faible (24, 26). La mutation BRAF est plus fréquente sur des zones photo-exposées de façon intermittente, chez des sujets jeunes, et ceux qui ont été fortement exposés dans l'enfance (24). Ce type de mélanome mince serait de plus associé à une angiogenèse néoplasique réduite (27).

Ces mélanomes sont facilement identifiables selon les critères cliniques ABCDE (Tableau III), et ils sont accessibles à la prévention et au dépistage (9, 28). Leur pronostic s'est considérablement amélioré au cours de ces dernières années. A l'opposé, les MCR, rarement porteurs d'une mutation BRAF et sans lien évident avec l'exposition solaire, sont très évolutifs (E), mais échappent souvent aux autres critères ABCD. Ils sont donc peu accessibles à la prévention et au dépistage. Les MCR semblent responsables d'une proportion importante de la mortalité liée au mélanome. Cette catégorie de mélanomes représente le véritable défi du futur incitant à reconsidérer les critères de diagnostic, les stratégies de dépistage et le développement de thérapies ciblées. Sur un plan socio-économique, il apparaît que les MCR épais touchent plus souvent les sujets isolés et/ou de niveau bas d'études (29).

L'évolution métastatique d'un mélanome mince est rare et généralement imprévisible. Les facteurs défavorables classiquement reconnus

TABLEAU III. PARAMÈTRES ABCDE DU MÉLANOME

A : Asymétrie
B : Bords irréguliers
C : Couleur hétérogène
D : Diamètre égal ou supérieur à 6 mm
E : Extension de la lésion dans le temps

(ulcération et niveau de Clark élevé) sont souvent pris en défaut. Seul un examen immunopathologique fouillé permet d'en identifier certains (10, 11). La diminution de l'expression de protéine p16 dans les mélanomes minces serait associée aux formes récidivantes (30). Une perte de l'expression de p16 serait également présente dans la majorité des métastases de mélanome.

Une étude portant sur 26.291 mélanomes d'épaisseur inférieure à 1 mm (22) a abouti à un arbre pronostique évaluant le risque de décès selon l'épaisseur, l'ulcération, le niveau de Clark, l'âge, le sexe et le siège (31). Le taux de survie à 10 ans était maximal chez les femmes ayant un mélanome mince de niveau 2, mais diminuait à 83% chez les hommes ayant un mélanome mince de niveau 3-4 avec activité mitotique notoire. Ces données devraient affiner la prédiction, les modalités de surveillance et le choix des modalités exploratoires (ganglion sentinelle) et des traitements optionnels adjuvants pour les mélanomes non ulcérés d'épaisseur inférieure à 1 mm, souvent considérés indistinctement à tort comme d'excellent pronostic. Cette problématique avait déjà été soulignée par des études antérieures (10, 11).

## GANGLION SENTINELLE

La méthode du ganglion sentinelle s'adresse principalement aux patients sans atteinte ganglionnaire clinique (N<sub>0</sub>) ayant eu un mélanome primitif de plus de 1 mm d'épaisseur. Cependant, elle s'applique également à d'autres patients chez qui des facteurs de risque métastatique sont présents. La découverte de micrométastases sur le site d'excision du mélanome primitif en est un exemple (11). Seul un intérêt pronostique pour la survie sans récurrence est reconnu à ce jour à la méthode du ganglion sentinelle. Cette survie est plus élevée chez les patients pour lesquels l'évaluation histologique du ganglion sentinelle s'est révélée négative. Une autre application de la méthode est la sélection de candidats éventuels à un traitement adjuvant.

La minutie apportée à la dissection du ganglion et à son examen histologique et immunohistochimique (32-34) influence beaucoup les

paramètres de jugement diagnostique tels qu'ils sont détaillés dans le tableau II. Dans une étude comportant 773 malades avec un mélanome de 0,15 à 14 mm d'épaisseur (moyenne : 1,56 mm) et un ganglion sentinelle négatif, une récurrence est survenue dans 8,9% des cas après un suivi médian de 3 ans (35). Le taux de survie à 5 ans était de 93%. Seuls 1,7% des malades ont eu une récurrence ganglionnaire dans l'aire où le ganglion sentinelle s'était avéré faussement négatif.

Le taux de survie sans récurrence à 5 ans des malades avec un ganglion sentinelle positif est d'environ 55%. Toutefois, la notion de positivité sans autre précision paraît insuffisante, à la fois pour évaluer le pronostic et pour poser l'indication d'un curage complet. L'impact de la masse tumorale et du siège des métastases dans le ganglion sentinelle, ainsi que celui de l'atteinte des ganglions « non sentinelles » voisins sur les récurrences et la survie sont probablement importants. Trois variables indépendantes semblent associées à la récurrence et/ou au décès. Il s'agit de la présence d'amas tumoraux de plus de 30 cellules, de l'envahissement capsulaire et d'une profondeur de pénétration tumorale supérieure à 2 mm (36).

Une autre étude récente portant sur des malades ayant un ganglion sentinelle positif a indiqué que l'ulcération de la tumeur primitive et un diamètre de la plus grande métastase du ganglion sentinelle supérieur à 2 mm, étaient prédictifs du décès par mélanome, tandis que l'indice de Breslow ne l'était pas (37). L'atteinte de plusieurs ganglions sentinelles n'avait aucun effet négatif sur la survie.

Il serait utile d'identifier parmi les malades avec un ganglion sentinelle positif, ceux chez qui le curage complémentaire pourrait être évité. Dans une étude récente, 22% avaient des micrométastases dans le ganglion sentinelle (> 10 cellules, mais < 0,1 mm), 55% des métastases de 0,1 à 1 mm et 23% des métastases de plus de 1 mm (38). La masse tumorale ainsi définie était le facteur pronostique principal des survies sans récurrence et globale. Aucun malade avec micrométastases n'avait d'atteinte ganglionnaire extra-sentinelle et le taux de survie à 5 ans était de 100%. Ainsi, les malades avec métastases sub-microscopiques du ganglion sentinelle pourraient être considérés comme ne devant pas avoir de curage ganglionnaire complémentaire.

## TRAITEMENTS

La prise en charge du mélanome est l'aboutissement d'une exploration minutieuse (39, 40). Les traitements du mélanome se sont affinés et

sont de mieux en mieux codifiés, en particulier pour les tumeurs débutantes et encore superficielles. Dans ces cas, l'exérèse chirurgicale reste l'intervention thérapeutique la plus efficace (41). Depuis plusieurs décennies, beaucoup de thérapeutiques ont été tentées pour améliorer la survie des patients avec un pronostic défavorable.

Parmi les traitements adjuvants, l'interféron (IFN)- $\alpha$ 2A est éventuellement indiqué chez les patients atteints d'un mélanome de stade II (Breslow supérieur à 1 mm sans atteinte ganglionnaire, ni extension cutanée) et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale. Au stade III de la maladie, avec un ganglion sentinelle envahi, certains patients sont traités par IFN- $\alpha$ 2A à hautes doses (42). Cependant, les succès ne sont marquants qu'au niveau de la survie sans récurrence (relapse free survival) chez les patients ne présentant qu'un envahissement microscopique du ganglion sentinelle. L'impact sur la survie semble cependant nul.

La vaccination thérapeutique est un sujet captivant de recherche en attente de résultats cliniques probants (43).

Un nouvel espoir de thérapie adjuvante est actuellement placé dans une immunothérapie ciblée contre le Mage A3. En effet, l'expression de cette protéine est considérée être associée à un pronostic évolutif péjoratif. L'efficacité de ce traitement est en cours d'évaluation par le service d'oncologie du CHU dans le cadre d'une étude multicentrique internationale.

## CONCLUSION

Progressivement, année après année, le mélanome dévoile certains de ses secrets. Qu'il est long le chemin parcouru ces 20 dernières années ! La recherche dite translationnelle, celle qui fait le pont entre la recherche fondamentale et la pratique clinique, offre aujourd'hui des perspectives encourageantes qui, par beaucoup d'aspects, seront bénéfiques pour le patient atteint d'un mélanome.

## COMPOSITION DU GROUPE MOSAN D'ETUDE DES TUMEURS PIGMENTAIRES

Drs. J.E. Arrese, G. Blaise, R. Bourguignon, C. Braham, M. Broux, N. Claessens, F. Cornil, M. Damseaux, J.M. Darcis, J. Dehavay, P. Delvoeye, C. Devillers, A.L. Fraiture, C. Franchimont, I. Fumal, V. Goffin, F. Henry, J.F. Hermanns, T. Lêt, M. Lesuisse, C. Letawe, B. Letot, O. Martalo, F. Mauhin, A. Nikkels, P. Paquet, G.E. Piérard, P. Quatresooz, A. Rorive,

G. Szepietuk, N. Tassoudji, L. Thirion, E. Uhoda, I. Uhoda, G. Vandenbossche, V. Willemaers.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le «Fonds d'Investissement de la Recherche Scientifique» (FIRS) du CHU de Liège pour le support qu'il a pu nous apporter.

## BIBLIOGRAPHIE

- Piérard-Franchimont C, Burg G, Grosshans E, et al.— Prévalence des cancers de la peau en région mosane et dans des pays européens de même latitude. *Rev Med Liège*, 1989, **44**, 541-545.
- Brochez L, Verhaeghe E, Bleyen L, et al.— Underregistration of melanoma in Belgium : an analysis. *Melanoma Res*, 1999, **9**, 413-418.
- Piérard-Franchimont C, Uhoda I, Piérard GE.— Cutaneous cancers in the Mosan region and Ardennes of Belgium. *Dermatology*, 1999, **198**, 187-191.
- Quatresooz P, Uhoda I, Fumal I, et al.— Revisiting the gender-linked melanoma burden. *Dermatology*, 2004, **209**, 197-201.
- Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Rep*, 2004, **12**, 111-114.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Space-time clustering and seasonality in diagnosing skin cancers in Wallonia (South East Belgium). *Dermatology*, 2008, **217**, 48-51.
- Naeyaert JM.— The melanoma burden in Belgium : premature morbidity and mortality make melanoma a considerable health problem. *Melanoma Res*, 1999, **9**, 614-618.
- Lehembre S, Carvalho P, Young P, et al.— Prise en charge des malades en fin de vie dans un service de dermatologie. *Ann Dermatol Venerol*, 2006, **133**, 967-970.
- Grange F.— Quoi de neuf en cancérologie cutanée ? *Ann Dermatol Venerol*, 2007, **134**, 8 S53-8 S63.
- Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
- Claessens N, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical detection of incipient melanoma micrometastases. Relationship with sentinel lymph node involvement. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 107-110.
- Quatresooz P, Hustinx R, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le mélanome cutané dans une perspective liégeoise. Actualisation de son épidémiologie et avancées diagnostiques. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, S52-S55.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Highlighting the immunohistochemical profile of melanocytomas. *Oncol Rep*, 2008, **19**, 1367-1372.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Rorive A, et al.— Molecular histology on the diagnostic cutting edge between malignant melanomas and melanocytomas. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, sous presse.
- Piérard GE, Scheen A.— Glossaire initiatique aux recherches cliniques. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 190-194.
- Karlsson PM, Fredrikson M.— Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Sweden, 1993-2002 : the increasing trend is broken. *Int J Cancer*, 2007, **121**, 323-328.
- Jemal A, Siegel R, Ward, E, et al.— Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007, **57**, 43-66.
- Lipsker D, Engel F, Cribier B, et al.— Trends in epidemiology suggest three different types of melanoma. *Arch Dermatol*, 2007, **157**, 338-343.
- Clark NL, Shin DB, Troxel AB, et al.— Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **56**, 768-773.
- Verdaccia A, Francisci S, Brenner H, et al.— Recent cancer survival in Europe : a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol*, 2007, **8**, 784-796.
- Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al.— Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99 : results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol*, 2007, **8**, 773-778.
- Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T, et al.— Improvement of survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001 : which factors contributed ? *Cancer*, 2007, **109**, 1174-1182.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Henry C, Lapière M.— The proliferative activity of cells of malignant melanomas. *Am J Dermatopathol*, 1984, **6**, S317-S324.
- Lipsker D.— Growth rate, early detection and prevention of melanoma. Melanoma epidemiology revisited and future challenges. *Arch Dermatol*, 2006, **142**, 1638-1640.
- Liu W, Dowling JP, Murray WK, et al.— Rate of growth in melanomas. Characteristics and associations of rapidly growing melanoma. *Arch Dermatol*, 2006, **142**, 1551-1558.
- Liu W, Kelly JW, Trivett M, et al.— Distinct clinical and pathological features are associated with BRAF mutation in primary melanoma. *J Invest Dermatol*, 2007, **127**, 900-905.
- Piérard-Franchimont C, Henry F, Heymans O, Piérard GE.— Vascular retardation in dormant growth-stunted malignant melanomas. *Int J Mol Med*, 1999, **4**, 403-406.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Dépistage et diagnostic précoce du mélanome cutané. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 525-529.
- Baumert J, Plewig G, Volkenandt M, Schmid-Wendtner MH.— Factors associated with high tumour thickness in patients with melanoma. *Br J Dermatol*, 2007, **156**, 938-944.
- Fearfield LA, Larkin JMG, Rowe A, et al.— Expression of p16, CD95L and Helix pomatia agglutinin in relapsing and nonrelapsing very thin melanoma. *Br J Dermatol*, 2007, **156**, 440-447.
- Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al.— Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1129-1134.
- Gietema HA, Vuylsteke RJ, de Jonge IA, et al.— Sentinel lymph node investigation in melanoma : detailed analysis of the yield for step sectioning and immunohistochemistry. *J Clin Pathol*, 2004, **57**, 618-620.

33. Spanknebel K, Coit DG, Bielick SC, et al.— Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology : recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol*, 2005, **29**, 305-317.
34. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS.— The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma : evidence assessment. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **54**, 19-27.
35. Zogakis TG, Essner R, Wang HJ, et al.— Natural history of melanoma in 773 patients with tumor-negative sentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol*, 2007, **14**, 1604-1611.
36. Satzger I, Völker B, Ghazal MA, et al.— Prognostic significance of histopathological parameters in sentinel nodes of melanoma patients. *Histopathology*, 2007, **50**, 764-772.
37. Debarbieux S, Duru G, Dalle S, et al.— Sentinel lymph node biopsy in melanoma : a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. *Br J Dermatol*, 2007, **157**, 58-67.
38. Van Akkooi AJC, de Wilt JHW, Verhoef C, et al.— Clinical relevance of melanoma micrometastases (< 0,1 mm) in sentinel nodes : are these nodes to be considered negative ? *Ann Oncol*, 2006, **17**, 1578-1585.
39. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment j'explore... un patient atteint de mélanome : actualisation d'un algorithme. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 837-842.
40. Quatresooz P, Hustinx R, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le mélanome cutané dans une perspective liégeoise. Actualisation de son épidémiologie et avancées diagnostiques. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, S52-S55.
41. Saiag P, Bosquet L, Guillot B, 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*, 2007, **17**, 325-331.
42. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, et al.— Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma : final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008, **372**, 117-126.
43. Ralph SJ.— An update on malignant melanoma. Vaccine research. Insights into mechanisms for improving the design and potency of melanoma therapeutic vaccines. *Am J Clin Dermatol*, 2007, **8**, 123-141.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be