

LE MÉLANOME : LE TRAJET DE SOINS DU PATIENT

Du DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT

ABSIL G (1), DAMSIN T (1), LEBAS E (1), LIBON F (1), SOMJA J (2), COLLINS P (2),
REGINSTER MA (2), QUATRESOOZ P (2), RORIVE A (3), MARCHAL N (3), JACQUEMIN D (4), BOUS A (4),
PIRET P (5), NIKKELS AF (1)

RÉSUMÉ : Le traitement du mélanome est un exemple type de collaboration multidisciplinaire, afin de pouvoir garantir au patient une prise en charge rapide dès le moment de la détection de la lésion. Tant au niveau dermatologique, anatomopathologique et oncologique, d'énormes progrès ont eu lieu ces dernières années. Ils permettent un accès au diagnostic de plus en plus rapide par la télédermoscopie, une précision diagnostique accrue par la dermoscopie, l'ultrason à haute fréquence et la tomographie par cohérence optique, une détermination des facteurs de risque immunohistochimiques et génétiques sur les analyses anatomo-pathologiques ainsi que le recours à des immunothérapies, notamment les anti-PD1, et à des traitements ciblés. Ces nouveaux traitements permettent souvent une plus longue survie du patient, avec un profil de tolérance acceptable en cas de lésions métastatiques. Cet article reprend le trajet de soins du patient, du diagnostic initial et du staging au traitement éventuel avec son suivi.

MOTS-CLÉS : *Mélanome - Dermoscopie - Télédermatologie - Télédermoscopie - Diagnostique - Traitement - Traitements ciblés - Immunothérapies*

**MELANOMA : THE PATIENT'S CARE PATHWAY.
FROM DIAGNOSIS TO THERAPY**

SUMMARY : The management of melanoma is a typical example of a pluridisciplinary approach, in order to provide the patient with a rapid and adequate treatment plan after the initial diagnosis. Both in the domains of dermatology, pathology and oncology, enormous progress has been made. Recent advances permit a rapid access to diagnostic techniques using teledermoscopy, an improved diagnostic accuracy using dermoscopy, pre-interventional high-frequency ultrasound and optical coherence tomography, a determination of risk factors using immunohistochemistry and genetic analyses on the pathology samples. Furthermore, the development of immunotherapies, in particular the anti-PD1 antibodies, and the directed therapies, therapies permitting an increased number of patients to experience an increased survival with an acceptable tolerance profile in the event of metastatic lesions. This article describes the patient's care pathway, from the initial diagnosis, staging, to an eventual treatment and follow-up.

KEYWORDS : *Melanoma - Dermoscopy - Tele dermatology - Teledermoscopy - Diagnosis - Treatment - Targeted therapies - Immunotherapies*

INTRODUCTION

Le mélanome est une prolifération maligne des mélanocytes (1). Environ la moitié des mélanomes se développent au sein d'un nævus pigmentaire préexistant, et l'autre moitié sur une peau saine. Le site le plus fréquent est le dos chez l'homme et la face antérieure des jambes chez la femme. Environ 50 % des patients ont remarqué eux-mêmes qu'il y a eu des changements de l'aspect de la lésion suspecte. En termes de fréquence, le mélanome représente le 5^{ème} cancer chez la femme et le 7^{ème} chez l'homme (2). L'incidence du mélanome n'arrête pas d'augmenter au cours des dernières décennies (1, 3).

D'énormes efforts sont réalisés chaque année pour sensibiliser la population aux dangers des expositions UV, notamment les solariums, et aux cancers de la peau en général, comme la

campagne Euromelanoma (4, 5). Une éducation à la photoprotection externe, vestimentaire et comportementale est également fournie chaque année par la presse écrite, télévisée, et sur les réseaux sociaux.

Afin d'améliorer la rapidité de la prise en charge d'une lésion pigmentaire suspecte, et afin de ne pas surcharger les consultations dermatologiques avec l'analyse des lésions bénignes, le projet TELESPOT a vu le jour. Ce système permet aux acteurs de la médecine de première ligne de faire un premier tri pour acquérir des images cliniques et dermoscopiques; celles-ci sont transférées ensuite pour analyse par des experts dermatologues qui répondent endéans les 4 jours ouvrables, avec une recommandation thérapeutique (6, 7). Actuellement, 7 centres de médecine générale participent au projet en Wallonie.

L'exposition aux radiations ultraviolettes - et surtout les coups de soleil durant l'enfance ou l'utilisation des bancs solaires - est le plus grand facteur de risque. En effet, le mélanome, tout comme les autres cancers «non-mélanome» de la peau, à savoir le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire, ont une des plus hautes charges mutationnelles, principalement UV-induites (8). D'autres facteurs de risque sont

- (1) Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.
- (2) Service de Dermatopathologie, CHU Liège, Belgique.
- (3) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.
- (4) Service de Chirurgie plastique, CHU Liège, Belgique.
- (5) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

le phototype clair (I à III), une immunosuppression (iatrogène), un grand nombre de nævus pigmentaires, une susceptibilité génétique, l'histoire familiale, ou encore, un syndrome de nævus dysplasiques (9). Rappelons que, contrairement aux pratiques malheureusement encore communes, l'excision des nævus dysplasiques ne réduit pas le risque d'un mélanome. En plus, un nævus dysplasique n'est pas une lésion dysplasique en train de se transformer, mais une lésion cliniquement atypique (9).

Tant en termes de diagnostic que de traitement, d'énormes progrès ont été réalisés les 10 dernières années, et le pronostic, même des stades avancés, se voit amélioré.

La prise en charge d'un patient atteint d'un mélanome est un processus pluridisciplinaire, qui nécessite une bonne collaboration entre les différents intervenants. Le groupe de la concertation oncologique multidisciplinaire (COM) dermato-oncologie comprend des dermatologues, pathologistes, chirurgiens plasticiens, radiothérapeutes et oncologues médicaux. Actuellement, dans la charte patient avec un mélanome, on s'efforce d'avoir au maximum un délai de 15 jours entre le diagnostic initial et la fin du bilan d'extension, afin que le patient puisse être pris rapidement en charge pour le suivi au long cours ou pour l'initiation d'un traitement en oncologie médicale.

Ce travail décrit le trajet de soins d'un patient avec un mélanome.

LE TRAJET DE SOINS D'UN PATIENT AVEC UN MÉLANOME

LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'algorithme clinique ABCDE permet de suspecter une transformation maligne d'une lésion pigmentaire. Le A signifie une **A**symétrie de la lésion sur 2 axes (**Figure 1A**), le B des **B**ords irréguliers des contours de la lésion, le C la présence de 2 **C**ouleurs différentes ou plus, le D un **D**iamètre au-delà de 6 mm et le E une **É**volution récente (3 à 6 mois). Si un ou plusieurs de ces critères sont positifs, un examen par dermoscopie est conseillé pour augmenter la précision diagnostique (**Figure 1B**). Il existe toute une série d'algorithmes pour la dermoscopie, mais le plus souvent l'algorithme de Stolz est utilisé (10, 11). L'examen clinique minutieux, l'analyse dermoscopique et une longue expérience fournissent un très haut taux prédictif de mélanome. Ces techniques ne nous fournissent malheureusement pas d'aide diagnostique pour

Figure 1. (A) Mélanome avec une asymétrie sur 2 axes, des bords irréguliers et plus de 2 couleurs différentes. (B) Aspect dermoscopique.

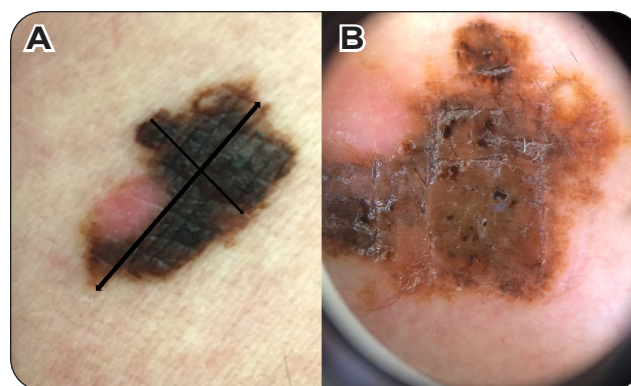
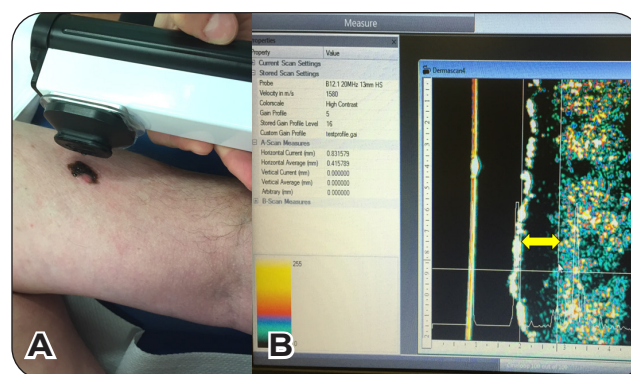


Figure 2. (A) Échographie à haute fréquence. (B) Estimation de l'épaisseur de la lésion (flèche jaune).



les mélanomes amélanotiques ou les présentations atypiques, qui représentent environ 5 % des cas (12).

En cas de haute suspicion clinique mais pas de certitude, une exérèse à visée diagnostique est réalisée sans marges de sécurité. En cas de certitude clinique d'un diagnostic de mélanome, la profondeur de la lésion est mesurée à l'aide d'un examen échographique à haute fréquence (20 MHz) (**Figure 2 A-B**), ou par OCT (Optical Coherence Tomography). Si la profondeur de la lésion mesure < 0,8 mm, une exérèse avec une marge de 1 cm autour de la lésion sera réalisée. Si la profondeur de la lésion est > 0,8 mm, une analyse du ganglion sentinelle est recommandée et une reprise sera réalisée dans le même temps opératoire. Les marges de sécurité cliniques sont de 1 cm autour et en profondeur pour les lésions mesurant entre 0,8 mm et 1 mm. Pour les lésions mesurant > 1 mm de profondeur, les marges de sécurité sont de 2 cm autour de la lésion (**Figures 3 et 4**).

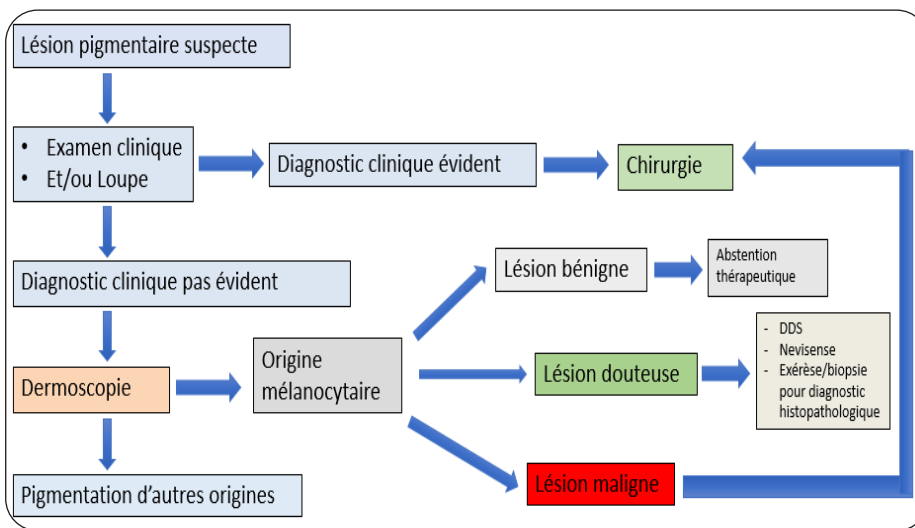


Figure 3. Algorithme diagnostique du mélanome.

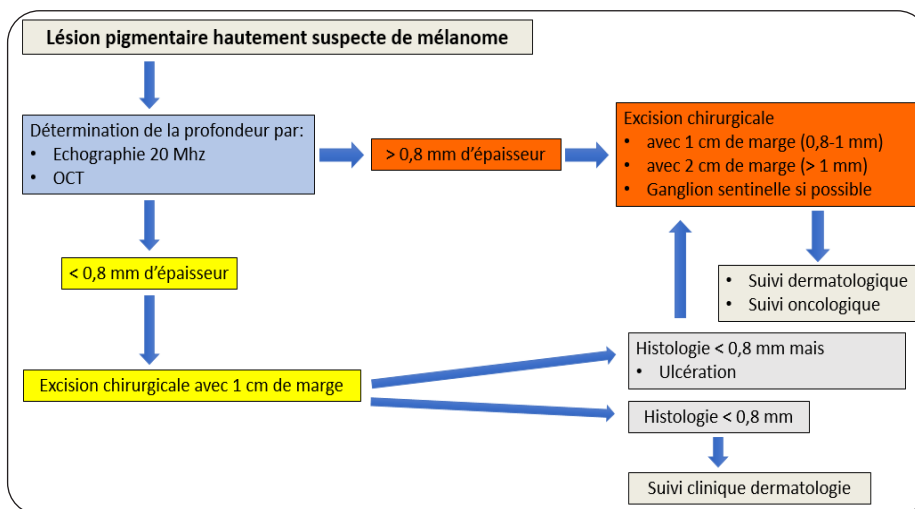


Figure 4. Mise au point d'une lésion pigmentaire hautement suspecte de mélanome.

Sont également déterminés les facteurs de risque suivants : exposition aux UV durant la jeunesse, les coups de soleil, le phototype, les antécédents familiaux et personnels concernant les cancers cutanés, le nombre et le type des nævus pigmentaires, etc. Un bilan naevique sera réalisé ainsi qu'un examen cutané complet du corps entier. Les aires ganglionnaires sont examinées.

L'ANALYSE DERMATOPATHOLOGIQUE

La pièce d'excision est fixée au formol neutralisé à 4 % et acheminée au laboratoire de dermatopathologie pour analyse. Celle-ci débute par un examen macroscopique de la pièce avec mesure de la tumeur et de sa distance à la tranche de section la plus proche. Les tranches de section sont tatouées à l'encre de chine et la pièce est ensuite tranchée pour inclusion en cassettes. Après inclusion en paraffine et coupe

au microtome, une coloration standard à l'hématoxyline éosine (HE) est réalisée pour l'examen microscopique standard.

Dans les protocoles d'analyse actuels, les informations cliniquement pertinentes fournies au clinicien sont les suivantes : sous-type histologique, statut des tranches de section, marges périphériques et profondes, indice de Breslow (épaisseur en mm) (Figure 5), niveau de Clark (I-V), ulcération, activité mitotique, TILs («Tumor Infiltrating Lymphocytes»), régression tumorale, microsattellites, embolies lymphovasculaires, neurotropisme, et la classification TNM anatomopathologique (pTNM).

En cas de difficulté diagnostique sur les lames HE, des analyses complémentaires immunohistochimiques sont réalisées, telles que les protéines S100, SOX10, Melan A, HMB45, p16 et Ki67. Des analyses de cytogénétique (Hybridation In Situ en Fluorescence -FISH-, Hybridation Comparative de Génome sur micropuce

Figure 5. Aspect histologique d'un mélanome avec mesure de l'épaisseur (H/E).

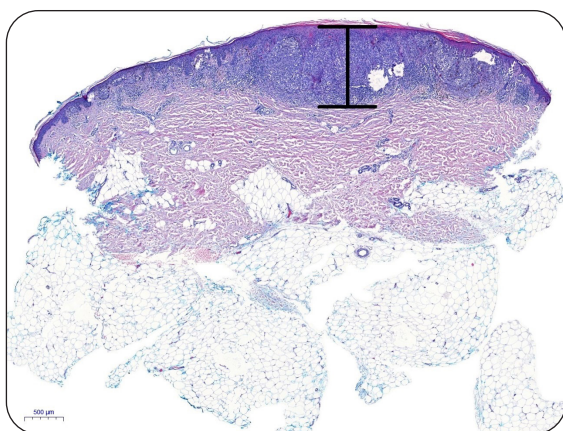
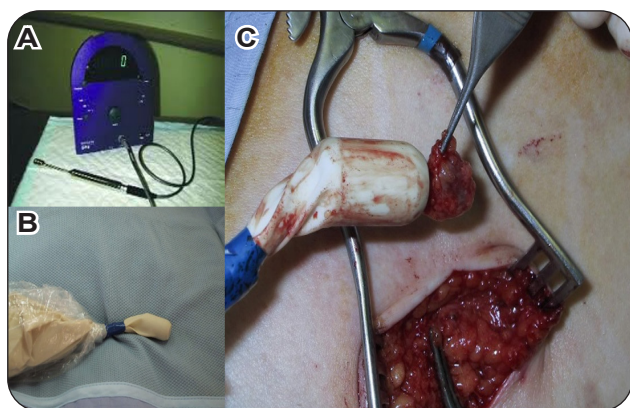


Figure 6. (A) Compteur Geiger. (B) Housse stérile de la sonde Geiger. (C) Ganglion sentinelle identifié.



-CGH array) pour recherche de réarrangements chromosomiques, ou de biologie moléculaire (séquençage classique -Sanger- ou à haut débit -NGS) pour recherche de mutations, sont parfois nécessaires pour une précision diagnostique (13, 14) ou pour pouvoir prédire une réponse thérapeutique des traitements ciblés, comme l'anti-BRAF V600, le vémurafénib (15).

LE BILAN D'EXTENSION

Un mélanome ayant une profondeur de Breslow < 0,8 mm ne requiert pas de bilan d'extension particulier, outre l'examen cutané et un suivi dermatologique (16).

Pour une lésion > 0,8 mm, la réalisation d'un ganglion sentinelle est actuellement recommandée (16, 17). L'examen du ganglion sentinelle, avec ou sans reprise des marges de sécurité, se fait sous anesthésie générale et demande une nuit d'hospitalisation. Le jour de l'intervention,

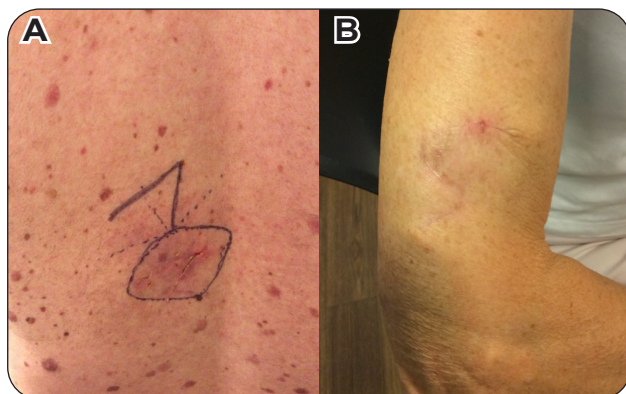
le patient bénéficie d'une lymphoscintigraphie en médecine nucléaire. Cet examen consiste en l'injection, aux points cardinaux de la cicatrice, de technétium 99 en intradermique. Après une heure ou deux, le radio-isotope va se déplacer via les voies lymphatiques jusqu'au premier relais ganglionnaire, c'est ce qui est appelé le ganglion sentinelle. C'est ce ganglion qui sera prélevé lors de l'intervention. Pour le repérer, une sonde Geiger (Figure 6) permet de localiser avec précision le ganglion incriminé grâce au comptage de coups émis. Parfois, plusieurs ganglions sont détectés et prélevés en respectant un ratio de 10 % du comptage détecté au niveau du ganglion sentinelle principal.

La présence de micro-métastases dans le ganglion sentinelle semble constituer un facteur de risque d'une possible progression tumorale extérieure et constitue une indication de l'utilisation de traitements adjuvants proposés par les oncologues. Il s'agit du facteur pronostique le plus important (18). Dans des cas de plus en plus rares d'envahissement majeur, un évidement ganglionnaire complet sera proposé après analyse anatomopathologique complète et discussion en COM et ce, dans un deuxième temps chirurgical. L'évidement complet reste indiqué en cas d'apparition d'une métastase ganglionnaire lors du suivi. L'exérèse du ganglion sentinelle peut apparaître comme une technique chirurgicale simple et peu invasive. Elle peut, néanmoins, présenter des complications comme un hématome, un lymphocèle avec lymphorrhée, une infection avec retard de cicatrisation.

Pour les mélanomes intermédiaires à épais, la couverture de la perte de substance qui résulte de la résection complémentaire du mélanome nécessite de recourir à des techniques de chirurgie plastique sous anesthésie générale. Ces techniques sont alors réalisées dans le même temps que le prélèvement du ganglion sentinelle. Elles vont de la simple plastie locale avec rançon cicatricielle en «Z» (Figure 7), au lambeau pédiculé fascio-cutané ou, parfois, musculo-cutané, voire au lambeau à distance. L'indication du type de reconstruction dépend de la zone atteinte (fonctionnelle ou non), de la laxité cutanée, de la morphologie, des antécédents et des désirs du patient. La reconstruction de la face et du crâne constitue parfois un certain challenge. Les mélanomes des doigts et orteils nécessitent, en général, une amputation.

Pour ces patients, un bilan d'extension par CT scan thoraco-abdominal est également conseillé. Un PET scanner est réalisable uniquement pour les lésions > 4 mm.

Figure 7. (A) Plastie en Z pour couvrir la perte de substance d'une reprise chirurgicale afin de respecter les marges de sécurité. (B) Post-chirurgie.



PHASES DE TRAITEMENT

Une fois que le diagnostic histologique est établi et que la stadification TNM est connue, le dossier est rediscuté en COM pour établir un plan thérapeutique à proposer au patient et au médecin/dermatologue traitant.

En situation adjuvante, c'est-à-dire lorsque le mélanome a pu être réséqué dans son intégralité, l'attitude sera adaptée en fonction de l'estimation du risque de récurrence (16). Pour les lésions à faible risque (tumeur de petite taille et sans infiltration ganglionnaire), un simple suivi sera proposé.

Pour les lésions à haut risque (néoplasie avec infiltration ganglionnaire correspondant à un stade III), il est recommandé de réaliser un traitement préventif pour une durée d'un an. Deux options thérapeutiques sont possibles lorsqu'une mutation BRAF est détectée au sein de la tumeur : une immunothérapie (ANTI PD1 : pembrolizumab iv, nivolumab iv) ou une thérapie ciblée : Anti-BRAF en association avec un anti-MEK. En l'absence de mutation BRAF, l'immunothérapie est le seul traitement validé (18). Lorsque le risque est intermédiaire, comme dans le cas d'une lésion primitive de profondeur importante (> 4 mm) mais sans infiltration ganglionnaire, le bénéfice d'un traitement adjuvant n'est pas encore démontré. Actuellement, ces patients ont la possibilité d'être inclus dans une étude clinique comparant le bénéfice d'une immunothérapie par rapport au placebo.

En situation métastatique, un traitement systémique est réalisé. Plusieurs options thérapeutiques sont alors envisageables (17, 19).

L'immunothérapie est le traitement de choix dans le cadre du mélanome sans mutation BRAF et doit être proposée à chaque patient, en l'absence de contre-indication. Le choix doit être fait entre une monothérapie (anti-PD-1) ou une bithérapie (association d'un anti-PD-1 à un anti-CTLA-4). Cette dernière est associée à un meilleur taux de réponse, mais également à des toxicités accrues (20). Ces deux options sont discutées en fonction de l'état général du patient, de ses comorbidités et de l'extension néoplasique initiale. L'immunothérapie s'administre par voie intraveineuse en hôpital de jour. Le traitement n'est pas limité à un an comme en situation adjuvante, mais sera poursuivi tant qu'il n'y a pas de progression ou de toxicité importante. Notons, toutefois, que des études ont montré de nombreux cas de réponses prolongées, qui persistent même après l'arrêt du traitement (21). En cas de réponse complète, nous proposons l'arrêt du traitement après 2 ans à condition de réaliser une surveillance rapprochée.

En cas de détection d'une mutation BRAF, l'immunothérapie sous forme de mono- ou de bithérapie reste disponible mais, comme en situation adjuvante, une thérapie ciblée est également possible (19). Ce traitement (anti-BRAF en association avec un anti-MEK) est pris par voie orale chaque jour jusqu'à la progression, en l'absence de toxicité importante. Les patients métastatiques pourront bénéficier des deux types de traitement, mais des études sont en cours pour définir la séquence la plus optimale pour le patient.

La chimiothérapie, qui était la seule option thérapeutique pour les patients atteints de mélanomes métastatiques jusqu'en 2012 (22), reste actuellement un traitement utilisé, mais à un stade plus avancé de la maladie. Elle est proposée en cas de progression à l'immunothérapie (± thérapie ciblée) lorsque l'état général le permet.

PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie doit trouver une nouvelle place dans le traitement du mélanome tenant compte de l'émergence des nouveaux traitements systémiques (thérapie ciblée et immunothérapie).

Avant toute chose, il faut combattre l'idée couramment admise que le mélanome est une tumeur radio-résistante. Plusieurs études ont aussi démontré que des doses totales et unitaires classiques de l'ordre de 60 à 70 Gy permettaient d'obtenir un contrôle locorégio-

nal satisfaisant. Toutefois, des traitements hypofractionnés à doses unitaires élevées sont aussi couramment pratiqués car ils permettent de diminuer les contraintes pratiques liées à ces multiples séances (diminution des déplacements du patient et du nombre de plages horaires à réserver à la machine).

Toutefois, que l'irradiation soit utilisée seule ou en complément à la chirurgie, il n'a pas pu être démontré qu'elle permettait d'améliorer la survie globale. Elle n'est, dès lors, exclusivement proposée que si la chirurgie est refusée. Au niveau régional, en situation postopératoire, elle est indiquée en cas de rupture de capsule ganglionnaire, en cas d'atteinte ganglionnaire intra-parotidienne, de tranches de section atteintes, en présence d'un grand nombre de ganglions, ou si ceux-ci présentent une taille supérieure à 3 cm.

À noter que, dans le cas du mélanome desmoplastique à caractère neurotrope (1 à 4 % des mélanomes), le taux de contrôle après chirurgie est moindre : il tombe à environ 50 %. La radiothérapie est donc indiquée en complément en cas de localisation ORL, d'extension neurotrope majeure, ou si les tranches de section sont proches ou atteintes (23).

En situation métastatique, la radiothérapie retrouve, par contre, une place de choix, notamment chez le patient oligométastatique qui peut bénéficier d'un traitement stéréotaxique intracrânien ou non, à même de contrôler la maladie. Un traitement systémique est, en parallèle, souvent prescrit séquentiellement. L'objectif curatif reste, dans ce cas de figure, maintenu. Une dose moindre (une seule séance de 8 Gy) est aussi très souvent efficace pour obtenir, par exemple, un effet antalgique ou hémostatique dans des situations plus palliatives.

Dans ce même contexte métastatique, le mélanome est une des tumeurs les plus susceptibles de bénéficier de l'effet abscopal de la radiothérapie; celle-ci, délivrée sur un site bien délimité, intervient en amplifiant l'effet des traitements immunostimulants et entraîne aussi un effet anti-tumoral sur des lésions se situant à distance de la région ciblée (24).

Il faut veiller à proposer la radiothérapie à bon escient, sachant que l'amélioration de la situation carcinologique locorégionale peut aussi se faire au dépend d'une possible altération de la qualité de vie, impactée par ses effets secondaires parfois importants : dermatite, œdème, fibrose. La concertation oncologique multidisciplinaire aide à en confirmer le bien-fondé.

LE SUIVI D'UN PATIENT AVEC UN MÉLANOME

Un mélanome < 1 mm bénéficie d'un seul suivi dermatologique à raison de 4x/an les 2 premières années, ensuite 2x/an les 3 années suivantes et 1x/an à partir de 5 ans après le diagnostic. Le contrôle au long cours est important car 1 patient sur 10 présentera un nouveau mélanome dans les 10 ans qui suivent.

Un examen dermatologique visuel et dermoscopique du corps entier est réalisé pour chaque patient. Les aires ganglionnaires sont palpées. Pour les patients ayant des nævus dysplasiques, une dermoscopie digitalisée séquentielle est réalisée et contrôlée chaque année. Cette technique évite des excisions inutiles et permet de suivre l'aspect des nævus pigmentaires de façon reproductible (25). L'équipe infirmière donne des rappels concernant l'importance de la prise hebdomadaire de la vitamine D (26, 27), ainsi que de la photoprotection externe, vestimentaire et comportementale. Elle apprend également aux patients l'auto-examen cutané et l'algorithme ABCDE décrit précédemment.

Pour les patients sous immunothérapie ou des traitements ciblés, le suivi dermatologique sert également à la prise en charge des effets indésirables cutanés.

Un patient atteint d'un mélanome avec Breslow > 1 mm, bénéficiera d'un suivi dermatologique, comme décrit ci-dessus, et d'un suivi en oncologie médicale.

Les consultations de suivi en oncologie sont généralement complétées par un contrôle de prise de sang et une imagerie : scanner thoraco-abdominal ou PET scanner avec, parfois, nécessité d'une échographie des aires ganglionnaires de drainage en fonction de la localisation de la lésion primitive. Ces évaluations ont pour but de détecter, le plus précocement possible, une éventuelle rechute locorégionale ou à distance.

Il n'y a pas de données scientifiques qui démontrent la fréquence optimale des consultations de suivi oncologique. Les recommandations (19) préconisent un suivi tous les 3 à 6 mois pendant les 2 premières années, puis, tous les 3 à 12 mois pour 3 années supplémentaires. Le suivi en oncologie n'est plus recommandé au-delà de 5 ans. Il doit, bien sûr, être personnalisé en fonction du risque de récurrence du patient.

CONCLUSION

L'expertise, les compétences et l'expérience d'une équipe pluridisciplinaire, ainsi que la possibilité d'offrir un accès à des études cliniques avec des médicaments innovants, sont les meilleurs garants d'une prise en charge optimale pour un patient avec un mélanome.

BIBLIOGRAPHIE

- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014;**28**:1005-11.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;**103**:356-87.
- Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al. Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Rep* 2004;**12**:111-4.
- Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Jerusalem-Noury E, et al. Skin cancer screening campaign in the German speaking Community of Belgium. *Acta Clin Belg* 2004;**59**:194-8.
- Suppa M, Gandini S, Njimi H, et al. Association of sunbed use with skin cancer risk factors in Europe: an investigation within the Euromelanoma skin cancer prevention campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;**33** Suppl 2:76-88.
- Damsin T, Canivet G, Jacquemin P, et al. Value of teledermoscopy in primary healthcare centers: Preliminary results of the TELESPOOT project in Belgium. *Dermatol Ther* 2020;**10**:1405-13.
- Damsin T, Jacquemin P, Canivet G, et al. TELESPOOT Project : early detection of melanoma by teledermoscopy in general practice. *Rev Med Liege* 2019;**74**:650-4.
- Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;**9**:34.
- Rosendahl CO, Grant-Kels JM, Que SK. Dysplastic nevus: fact and fiction. *J Am Acad Dermatol* 2015;**73**:507-12.
- Nikkels AF. Le mélanome: du diagnostic clinique à la dermoscopie digitalisée. Académie Royale Belge de Médecine 2012. En ligne: <http://tiny.cc/youtubeARMB>, dernière consultation le 2/03/2021.
- Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, et al. A clinico-dermoscopic approach for skin cancer screening: recommendations involving a survey of the International Dermoscopy Society. *Dermatol Clin* 2013;**31**:525-34.
- Detrixhe A, Libon F, Mansuy M, et al. Melanoma masquerading as nonmelanocytic lesions. *Melanoma Res* 2016;**26**:631-4.
- de la Fouchardiere A, Blokx W, van Kempen LC, et al. EURACAN, ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch* 2021. doi: 10.1007/s00428-020-03005-1.
- Cho-Vega JH. A diagnostic algorithm for atypical spitzoid tumors: guidelines for immunohistochemical and molecular assessment. *Mod Pathol* 2016;**29**:656-70.
- Kim A, Cohen MS. The discovery of vemurafenib for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. *Expert Opin Drug Discov* 2016;**11**:907-16.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma: cutaneous. En ligne: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma_blocks.pdf, dernière consultation le 2/03/2021.
- Falk Delgado A, Zomporodi S, Falk Delgado A. Sentinel lymph node biopsy and complete lymph node dissection for melanoma. *Curr Oncol Rep* 2019;**21**:54.
- Abel Gonzalez. Sentinel lymph node biopsy: Past and present implications for the management of cutaneous melanoma with nodal metastasis. *Am J Clin Dermatol* 2018;**19** (Suppl 1):24-30.
- Michielin O, van Akkooi A, Ascierto P, et al. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2019;**30**:1884-901.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;**377**:1345-56.
- Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol* 2019;**30**:1154-61.
- Lui P, Cashin R, Machado M, et al. Treatments for metastatic melanoma: Synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2007;**33**:665-80.
- Wernicke AG, Polce S, Parashar B. Role of radiation in the era of effective systemic therapy for melanoma. *Surg Clin North Am* 2020;**100**:189-99.
- D'Andrea MA, Reddy GK. Systemic antitumor effects and abscopal responses in melanoma patients receiving radiation therapy. *Oncology* 2020;**98**:202-15.
- Primiero CA, McInerney-Leo AM, Betz-Stablein B, et al. Evaluation of the efficacy of 3D total-body photography with sequential digital dermoscopy in a high-risk melanoma cohort: protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019;**9**:e032969.
- Libon F, Cavalier E, Nikkels AF. La vitamine D et la peau. *Rev Med Liege* 2013;**68**:458-64.
- De Smedt J, Van Kelst S, Boecxstaens V, et al. Vitamin D supplementation in cutaneous malignant melanoma outcome (ViDMe): a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2017;**17**:562.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. A.F. Nikkels, Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.
E-mail: dermatologie@chuliege.be