

HIC ET NUNC

Naevus ou mélanome ?

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1), G.E. PIÉRARD (2), P. QUATRESOOZ (3), J.E. ARRESE (4), A. RORIVE (5), G. FILLET (6), LE GROUPE MOSAN D'ETUDE DES TUMEURS PIGMENTAIRES (GMETP)*

RÉSUMÉ : En Wallonie, l'incidence du mélanome cutané n'a cessé de croître au cours des dernières décennies. Heureusement, le diagnostic précoce à un stade pré-métastatique a bénéficié de grands progrès cliniques et de laboratoire. Sous l'égide du Groupement Oncologique Universitaire Wallonie-Liège (GOUWL), des efforts sont entrepris afin de mieux encadrer et normaliser la prise en charge des patients cancéreux. Certaines équipes médicales impliquées dans la recherche clinique prospective apportent, par leur expérience, des retombées pratiques additionnelles pour le plus grand bénéfice des patients. Dans ce domaine, la Belgique n'est pas démunie. Nous rapportons une brève synthèse de la contribution du Groupe Mosan d'Etude des Tumeurs Pigmentaires (GMETP) au CHU de Liège.

MOTS-CLÉS : *Naevus mélanocytaire - Mélanome - Dermoscopie - Progression néoplasique - Micrométastase*

INTRODUCTION

L'épidémiologie du mélanome cutané a considérablement évolué au cours des 2 à 3 dernières décennies. La région wallonne n'échappe pas à l'augmentation des cas diagnostiqués, particulièrement chez la femme en âge de procréation (1-7). Tel est l'état des lieux établi par le Groupe Mosan d'Etude des Tumeurs Pigmentaires (GMETP). Ce groupe est actif depuis près d'une vingtaine d'années (1, 8). Il a à son actif plusieurs dizaines de publications dans les domaines cliniques et dermatopathologiques de la cancérologie cutanée. Nous présentons un résumé des constatations les plus marquantes qui ont un impact sur la prise en charge thérapeutique des patients.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DU MÉLANOME

La justification tautologique d'un diagnostic de bénignité ou de malignité d'une tumeur pigmentaire n'est pas acceptable. Qu'il s'agisse de la routine clinique, de la recherche expérimentale

HIC ET NUNC

NAEVUS OR MELANOMA ?

SUMMARY : In Wallonia, the incidence of cutaneous melanoma has steadily increased over the past decades. Hopefully, the early diagnosis made at the premetastatic stage has benefited from great advances both in the clinical and laboratory fields. Thanks to the «Groupement Oncologique Universitaire Wallonie-Liège» (GOUWL) organization, some efforts are currently made in order to better frame and normalize the management of cancer patients. Some medical staffs involved in prospective clinical research bring by their own experience further practical insights for the benefit to the patients. In this field, Belgium is not destituted. We report a brief review of the contribution of the Mosan Study Group of Pigmentary Tumors (GMETP) at the University Hospital of Liège.

KEYWORDS : *Melanocytic naevus - Melanoma - Dermoscopy - Neoplastic progression - Micrometastasis*

ou d'une approche observationnelle, le souci de rapporter précisément les faits est le fondement de la démarche scientifique. Toute grille de critères diagnostiques repose sur une série d'items, pondérés ou non, dont la présence ou l'absence est révélée chez un malade. Ils sont parfois distingués en critères majeurs et critères mineurs. Un algorithme détermine alors si le diagnostic recherché est certain, douteux ou exclu. En dermatopathologie, nous utilisons un coefficient de certitude (CC) qui va de 0 pour l'incertitude complète jusqu'à 10 pour la conviction absolue dans le diagnostic proposé. La grande rigidité attachée à toute grille de critères est parfois source de frustration dans une démarche diagnostique individuelle. Elle représente cependant une qualité indispensable en recherche clinique car, sans cela, il serait illusoire de vouloir comparer les résultats d'études différentes. Elle est tout autant incontournable dans la prise en charge du patient pour lui donner les meilleures chances de succès thérapeutique.

Une grille diagnostique de qualité doit éviter les deux écueils qui sont, d'une part, la non reconnaissance de cas de mélanome cutané et, d'autre part, l'attribution de ce diagnostic à une autre tumeur. En d'autres termes, on doit veiller à obtenir à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité. L'algorithme doit, par ailleurs, permettre la reproductibilité de la décision par des médecins différents. C'est pourquoi on choisit à dessein des items simples à relever et dont la définition est la moins ambiguë possible.

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (2) Chargé de Cours, Chef de Service, Président du GMETP, (3) Maître de Conférences, Chef de Laboratoire adjoint, (4) Maître de Conférences, Chef de Laboratoire, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie, (5) Résident spécialiste, (6) Professeur, Président du GOUWL, Chef de service, CHU du Sart Tilman, Service d'Oncologie médicale

* Composition du GMETP : Drs. J.E. Arrese, R. Bourguignon, C. Braham, M. Broux, N. Claessens, F. Cornil, M. Damseaux, J.M. Darcis, J. Dehavay, P. Delvoeye, C. Flagothier, A.L. Fraiture, C. Franchimont, I. Fumal, F. Goffin, F. Henry, J.F. Hermanns, T. Lê, M. Lesuisse, C. Letawe, B. Letot, O. Martalo, F. Mauhin, A. Nikkels, P. Paquet, G.E. Piérard, P. Quatresooz, N. Tassoudji, L. Thirion, E. Uhoda, I. Uhoda, V. Willemaers

DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU MÉLANOME

La prise de conscience de l'incidence préoccupante du mélanome est unanime dans les populations à peau claire. Les campagnes de sensibilisation du grand public, le dépistage organisé et l'amélioration des moyens techniques mis à la disposition du corps médical contribuent grandement au diagnostic précoce (9-14). En effet, la vaste majorité des mélanomes cutanés sont actuellement diagnostiqués dans une phase précoce d'évolution, alors qu'ils sont encore de petite taille, minces et qu'ils n'ont apparemment pas encore libéré de métastases. Le diagnostic précoce repose donc sur la distinction entre un naevus mélanocytaire bénin, parfois dysplasique, un mélanocytome et un mélanome cutané débutant. En Wallonie, les conseils de prévention ne suffisent cependant pas à l'heure actuelle pour contrer totalement l'accroissement de l'incidence du mélanome malin. Peut-être ne sont-ils pas suivis ou peut-être sont-ils insuffisants ?

CRITÈRES CLINIQUES

Les critères diagnostiques cliniques disponibles pour les tumeurs cutanées pigmentées ont été établis de longue date et n'ont pas évolué avec le temps. La suspicion d'un mélanome se base sur les critères ABCDE (Tableau I) qui ont amplement prouvé leur utilité. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ces critères peuvent être prises en défaut, surtout pour des lésions de petite taille. C'est ainsi que l'on rapporte près de 10% de faux diagnostics négatifs et près de 30% de faux positifs. Le problème principal réside dans la distinction entre un naevus dysplasique et un mélanome. La kératose séborrhéique pigmentée est un autre piège. La morphométrie par analyse informatisée d'images est un moyen susceptible d'améliorer la fiabilité du diagnostic clinique (13, 15-18).

La dermoscopie est une méthode clinique non invasive qui s'est développée depuis une quinzaine d'années (19). Elle requiert l'utilisation d'un dermatoscope qui est un équipement spécial permettant un examen de la lésion sous

TABLEAU I : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES CLINIQUES DU MÉLANOME CUTANÉ

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

immersion (huile ou eau) et à un grossissement contrôlé de l'image. Une compétence particulière est requise pour l'interprétation des images. Les critères de malignité sont bien définis (tableau II).

CRITÈRES MICROSCOPIQUES DE LA BIOPSIE DE SURFACE AU CYANOACRYLATE.

L'apport de la biopsie de surface au cyanoacrylate pour distinguer des néoplasies mélanocytaires a vu le jour il y a une vingtaine d'années (20, 21). Son application plus particulière au diagnostic de tumeurs pigmentaires a été initiée à Liège (15, 20-23). Cette méthode consiste à prélever de manière non sanglante et non douloureuse la partie superficielle de la couche cornée. Le matériel nécessaire au clinicien est disponible sous le nom 3S-Biokit (C+K electronic, Cologne). L'examen du prélèvement se fait sous le microscope et requiert une expertise particulière en ce domaine. En cas de suspicion d'un mélanome, il faut rechercher la présence de mélanocytes néoplasiques atypiques dans la couche cornée (20-22).

CRITÈRES HISTOLOGIQUES

Lorsque l'une ou l'autre des méthodes non invasives rapportées ci-dessus suggère le diagnostic de mélanome cutané primitif, la lésion doit être excisée et soumise à un examen histologique (24). Les critères microscopiques sont précis et permettent, dans la majorité des cas, l'identification de la nature du néoplasme (25-27). Cependant, il existe des cas qui défient la compétence et l'expertise du (dermato)pathologiste, même celles des spécialistes reconnus internationalement (10, 28). Il existe en effet des mélanomes naevoïdes qui ressemblent histologiquement à un naevus bénin. A l'opposé, certaines lésions naeviques empruntent certains critères diagnostiques du mélanome. Nous les appelons mélanocytomes suivant une classification utilisée par l'école de W.H. Clark. D'autres

TABLEAU II : CRITÈRES DERMOSCOPIQUES DU MÉLANOME CUTANÉ.

- Pigmentation et/ou dépigmentation asymétrique
- Plus de 3 couleurs
- Globules-ponctuations brun foncé ou noirs, irréguliers
- Réseau réticulé pigmenté très marqué, irrégulier
- Réseau réticulé aux limites abruptes en périphérie
- Traînées radiaires centrifuges de pigments ; pseudopodes irrégulièrement distribués
- Voile gris bleuté
- Erythème de régression

préfèrent l'appellation « borderline melanoma » indiquant ainsi l'incertitude de leur diagnostic.

La morphométrie microscopique peut être réalisée sur des coupes histologiques standard (29, 30). Cette méthode reste cependant du domaine de la recherche et n'a pas reçu une application qui s'impose en routine.

CRITÈRES IMMUNOHISTOCHIMIQUES

L'immunohistochimie utilisant une batterie d'anticorps apporte des arguments qui permettent d'éclairer le diagnostic de cas histologiques difficiles. Elle permet de mieux tracer la frontière entre le mélanome, d'une part, et d'autres lésions pigmentaires bénignes telles que le naevus dysplasique ou une des variantes des mélanocytomes (31).

Comprendre la progression néoplasique du mélanome chez un patient et en tirer un pronostic évolutif va bien au-delà du diagnostic. Un facteur important est la prolifération des mélanocytes néoplasiques. Nous avons été les précurseurs de ce concept (30, 32-34). Aujourd'hui, la valeur de la détermination de l'indice prolifératif Ki-67 est unanimement reconnue.

L'immunohistochimie permet également d'établir d'autres facteurs de pronostic évolutif pour le mélanome (31, 34-38), et de détecter des micrométastases satellites ou en migration dans le derme (39-41). Nos travaux en ce domaine ont reçu récemment une confirmation dans la littérature (42). La détection de ces micrométastases cutanées permet de prédire un haut risque d'envahissement du ganglion sentinelle.

PRÉDICTION DU RISQUE DE DÉVELOPPEMENT D'UN CANCER CUTANÉ

Il apparaît que l'examen de la peau en lumière ultraviolette par la méthode ULEV permet de dépister des individus à haut risque de développer certains cancers cutanés (43-46). La valeur prédictive de cette méthode dans la détermination du risque de développer un mélanome n'est cependant pas établie.

RECHERCHE DES MÉTASTASES EXTRA-CUTANÉES

La méthode du ganglion sentinelle est appropriée pour évaluer l'envahissement du premier relais ganglionnaire et pour prédire le risque de progression métastatique par voie lymphatique (41). Son utilité dans la stratégie thérapeutique est cependant débattue dans la littérature.

Le PET scan est une des méthodes qui permettent de détecter des métastases de mélanome dans le corps entier (47, 48).

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

C'est à Liège que l'immunothérapie topique non spécifique du mélanome par le dinitrochlorobenzène (DNCB) a vu le jour (49, 50). D'autres équipes de divers pays ont vanté ses mérites (51). La régression des tumeurs traitées était indubitable, mais la survie des patients en dissémination métastatique généralisée n'était pas significativement améliorée.

La thérapeutique des tumeurs pigmentaires devient progressivement de plus en plus codifiée (52-54). L'excision chirurgicale de la néoplasie reste l'arme de choix (54). Pour les lésions superficielles étendues d'un lentigo malin (mélanose de Dubreuilh) sur le visage, le DNCB et la cryothérapie restent d'actualité, et l'imiquimod (Aldara®) apparaît être un nouveau traitement aux mêmes potentialités (55). L'aspect histologique des régressions de mélanomes primitifs et de leurs métastases cutanées est identique après applications topiques de DNCB ou d'imiquimod.

CONCLUSION

Augmenter la survie des patients atteints d'un mélanome repose sur un diagnostic précoce et une prise en charge la plus éclectique possible (56). Le GMETP veille à faire bénéficier les patients atteints d'un mélanome de la meilleure prise en charge possible en intriquant l'expertise de dermatologues et de dermatopathologistes. Le but du Groupement Oncologique Universitaire Wallonie-Liège (GOUWL) dans sa facette cancers cutanés est différent puisqu'il incite à développer des équipes de spécialistes incluant, outre des dermatologues et des (dermato)pathologistes, des oncologues, des chirurgiens et des radiothérapeutes. Sous l'égide du GOUWL, un manuel oncologique des cancers cutanés a été élaboré. Il servira de « guideline » pour la prise en charge des patients atteints de ces néoplasies.

RÉFÉRENCES

1. Piérard GE.— A propos de l'incidence du mélanome malin dans la région mosane de la Province de Liège. *Nouv Dermatol*, 1985, **4**, 163-164.
2. 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.

3. Piérard-Franchimont C, Uhoda I, Piérard GE.— Cutaneous cancers in the Mosan region and Ardennes of Belgium. *Dermatology*, 1999, **198**, 187-191.
4. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Cornil F, et al.— Les mélanomes cutanés, un spectre de cancers émergents chez la femme en région wallonne. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 495-499.
5. Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Reports*, 2004, **12**, 111-114.
6. 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**, 194-198.
7. Quatresooz P, Uhoda I, Fumal I, et al.— Revisiting the gender-linked melanoma burden. *Dermatology*, 2004, **209**, 197-201.
8. Piérard GE.— The Mosan study group of pigmented neoplasms. *Dermatologica*, 1988, **176**, 124-129.
9. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Dépistage et diagnostic précoce du mélanome cutané. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 525-529.
10. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Cornil F, et al.— Relativité de la prise en charge des cancers cutanés. Plaidoyer pour la synergie entre le médecin généraliste et le dermatologue-oncologue. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 247-252.
11. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Quand solaire rime avec scolaire. Une enquête sur les risques de mélanome auprès de 3695 élèves d'écoles primaires liégeoises. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 88-92.
12. Uhoda I, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Prévention des cancers cutanés par les crèmes de protection solaire. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 505-508.
13. Uhoda I, Piérard-Franchimont C, Arrese JE, et al.— Comment j'explore... une tache noire au cours de la grossesse. Une tâche parfois difficile pour le clinicien. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 766-769.
14. Piérard-Franchimont C, Henry F, Piérard GE, Groupe Mosan d'Etude des Tumeurs Pigmentaires.— Comment je préviens... les cancers cutanés. Entre information et syndrome "telly-belly". *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 5-7.
15. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Apport de la morphométrie et de la biopsie de surface au dépistage du mélanome malin. *Rev Med Liège*, 1989, **44**, 610-614.
16. Nikkels A, Ben Mosbah T, Piérard-Franchimont C, et al.— Comparative morphometry study of eruptive PUVA-induced and chronic sun-induced lentiginos of the skin. *Anal Quant Cytol Histol*, 1991, **13**, 23-26.
17. Bourguignon JP, Piérard GE, Ernould C, et al.— Effects of human growth hormone therapy on melanocytic naevi. *Lancet*, 1993, **341**, 1505-1506.
18. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Evaluation morphométrique de la croissance de naevus. *Ann Dermatol Vénereol*, 1993, **120**, 605-609.
19. Piérard-Franchimont C, Goffin V, Piérard GE.— La dermoscopie : imagerie magnifiée des tumeurs cutanées pigmentaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 180-186.
20. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Assessment of aging and actinic damages by cyanoacrylate skin surface strippings. *Am J Dermatopathol*, 1987, **9**, 500-509.
21. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese Estrada J, et al.— Cyanoacrylate skin surface strippings as an improved approach for distinguishing dysplastic nevi from malignant melanomas. *J Cutan Pathol*, 1989, **16**, 180-182.
22. Piérard GE, Ezzine-Sebai N, Fazaa B, et al.— Karyometry of malignant melanoma cells present in skin strippings. *Skin Res Technol*, 1995, **1**, 177-179.
23. Arrese JE, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Indications diagnostiques de la biopsie de surface au cyanoacrylate. L'avènement du 3S-Biokit. *Dermatol Actual*, 2004, **83**, 5-13.
24. Piérard GE, Ackerman AB, Clark WH, Rywlin AM.— Diagnostic, prévention et traitement du mélanome malin. *Rev Med Liège*, 1985, **40**, 803-807.
25. Piérard GE.— Melanophagic dermatitis and panniculitis. A condition revealing an occult metastatic malignant melanoma. *Am J Dermatopathol*, 1988, **10**, 133-136.
26. Piérard GE, Al Rustom K.— Dysplastic nevi and the concept of triggered melanocytic system. *Emir Med J*, 1989, **7**, 3-6.
27. Piérard GE, Fazaa B, Henry F, et al.— Collision of primary malignant neoplasms of the skin. The malignant melanoma-basal cell carcinoma connection. *Dermatology*, 1997, **194**, 378-379.
28. Brochez L, Verhaeghe E, Grosshans E, et al.— Interobserver variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol*, 2002, **196**, 459-466.
29. Fazaa B, Piérard-Franchimont C, Zghal M, et al.— Nuclear morphometry in xeroderma pigmentosum-associated malignant melanomas. *Am J Dermatopathol*, 1994, **16**, 611-614.
30. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Karyometry of primary and metastatic melanoma. A correlation with cell proliferation. *Am J Dermatopathol*, 1994, **16**, 247-252.
31. Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
32. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Henry C, Lapière M.— The proliferative activity of cells of malignant melanomas. *Am J Dermatopathol*, 1984, **6**, S317-S324.
33. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Nikkels AF, et al.— Factor XIIIa-positive dermal dendrocytes and proliferative activity of cutaneous cancers. *Virchows Arch*, 1996, **429**, 43-48.
34. 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.
35. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Stochastic relationship between the growth fraction and vascularity of thin malignant melanomas. *Eur J Cancer*, 1997, **33**, 1888-1892.
36. Piérard-Franchimont C, Letawe C, Nikkels AF, Piérard GE.— Patterns of the immunohistochemical expression of melanocyte-differentiation antigens and density of CD45R0+ T lymphocytes and L1-protein + macrophages in primary cutaneous melanomas. *Int J Mol Med*, 1998, **2**, 721-724.
37. Heymans O, Blacher S, Brouers F, Piérard GE.— Fractal quantification of the microvasculature heterogeneity in cutaneous melanoma. *Dermatology*, 1999, **198**, 212-217.

38. Quatresooz P, Piérard GE.— Immunohistochemical investigation of $\alpha 1$ (IV) and $\alpha 5$ (IV) collagen chains in a broad spectrum of melanocytic tumours. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 161-168.
39. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, et al.— Comment j'explore ... le risque métastatique du mélanome. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 120-123.
40. Quatresooz P, Claessens N, Arrese JE, et al.— La route métastatique du mélanome. *Skin*, 2004, **7**, 28-30.
41. Claessens N, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.—Immuno-histochemical detection of incipient melanoma micrometastases. Relationship with sentinel lymph node involvement. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 107-110.
42. Shaikh L, Sagebiel RW, Ferreira CMM, et al.— The role of microsatellites as a prognostic factor in primary malignant melanoma. *Arch Dermatol*, 2005, **141**, 739-742.
43. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Héliodermie hétérochrome et risque de cancers cutanés. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 355-356.
44. Hermans JF, Henry F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Quantification analytique du vieillissement du système mélanocytaire. Implication dans la détermination objective du risque de cancers cutanés. *Ann Gerontol*, 2001, **15**, 233-239.
45. Quatresooz P, Petit L, Uhoda I, et al.— Mosaic subclinical melanoderma. An Achilles heel for UV-related epidermal carcinogenesis ? *Int J Oncol*, 2004, **25**, 1763-1767.
46. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Henry F, et al.— Mélanodermie infraclinique et cancers photo-induits. In: *Actualités en Ingénierie Cutanée*. Uhoda E, Paye M, Piérard GE (eds), Publ. Eska, Paris, 2006, vol. 4, pp 67-73.
47. Paquet P, Hustinx R, Rigo P, Piérard GE.— Malignant melanoma staging using whole-body positron emission tomography (PET). A report of two cases illustrating the clinical usefulness of metabolic imaging. *Melanoma Res*, 1998, **8**, 59-62.
48. Paquet P, Henry F, Belhocine T, et al.— An appraisal of 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for melanoma staging. *Dermatology*, 2000, **200**, 167-169.
49. Henry C, Lapière M, Franchimont C, et al.— Immunotherapy by dinitrochlorobenzene of melanomas of the skin. I- Methods, clinical effects and survival rates. In : *Pathology of malignant melanoma*. A.B. Ackerman (ed). Publ. Masson, New York, 1981, pp 367-371.
50. Piérard GE, Henry C, Franchimont C, et al.— Immunotherapy by dinitrochlorobenzene of melanomas of the skin. II- Histology of the cytotoxic effect. In : *Pathology of malignant melanoma*. A.B. Ackerman (ed). Publ. Masson, New York, 1981, pp 373-385.
51. Inbar M, Merimsky O, Adler A, Stein JA.— DNCB for local control of malignant melanoma : don't forget a winning horse ! *Melanoma Res*, 1996, **6**, 457-459.
52. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment je traite... le mélanome cutané. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 4-6.
53. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment je traite... les naevus pigmentaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 509-514.
54. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— The wide and deep excision of primary malignant melanoma : a dogma on the decline. *Acta Clin Belg*, 1998, **53**, 98-99.
55. Bourguignon R, Paquet P, Quatresooz P, Piérard GE.— Comment je traite... un lentigo malin par l'imiquimod topique (Aldara®). *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 691-694.
56. Agarwala SS.— Improving survival in patients with high-risk and metastatic melanoma. *Am J Clin Dermatol*, 2003, **4**, 333-346.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique