



HAL
open science

Le mélanome acro-lentigineux : étude rétrospective épidémiologique, clinique et anatomopathologique, et recherche de facteurs pronostiques d'un sous-type rare de mélanome

Alice Phan

► **To cite this version:**

Alice Phan. Le mélanome acro-lentigineux : étude rétrospective épidémiologique, clinique et anatomopathologique, et recherche de facteurs pronostiques d'un sous-type rare de mélanome. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10071 . tel-00842169

HAL Id: tel-00842169

<https://theses.hal.science/tel-00842169>

Submitted on 8 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE

EDISS (Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences Santé)

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 04 mai 2011

par

PHAN Alice Thuy-Lynh

TITRE :

**Le mélanome acro-lentigineux :
Etude rétrospective épidémiologique, clinique et anatomopathologique,
et recherche de facteurs pronostiques d'un sous-type rare de mélanome.**

Directrice de thèse: Madame le Professeur Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ

JURY : Monsieur le Professeur Luc THOMAS, président du jury
Madame le Professeur Marie-Aleth RICHARD-LALLEMAND, rapporteur
Madame le Professeur Nicole BASSET-SEGUIN, rapporteur

RESUME en français

Le mélanome acro-lentigineux (ALM) est le 4ème sous-type histologique de mélanome et représente moins de 10% des mélanomes. Beaucoup de controverses entourent ce sous-type rare, comme un plus mauvais pronostic. L'objectif de notre travail était de mieux caractériser l'ALM sur le plan épidémiologique, clinique, histologique, et évolutif et d'identifier d'éventuels facteurs pronostiques.

Entre 1996 et 2004, 126 cas d'ALMs (6% des mélanomes) ont été répertoriés et suivis dans le service de dermatologie de l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon. Toutes les lames histologiques ont été récupérées et systématiquement relues. Les analyses statistiques ont été réalisées par comparaison de sous-groupes, calculs et comparaison des courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier et le test de Log-Rank, et recherche de facteurs pronostiques indépendants en utilisant le modèle de régression logistique de Cox.

La survie médiane sans récurrence et spécifique étaient respectivement de 10,1 et 13,5 ans. Le taux de survie à 5 ans était de 76%. Dans la première partie de notre travail, nous avons étudié toutes les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de l'ALM, afin de mieux comprendre l'histoire clinique. Les hommes avaient un plus mauvais pronostic ainsi que les formes achromiques. La seconde partie est une étude détaillée des particularités anatomo-pathologiques des ces tumeurs, avec une évaluation de leur signification pronostique.

L'analyse multivariée des facteurs pronostiques a permis de souligner l'impact de l'index mitotique et de la présence de microsattellites en histologie. Enfin, la troisième partie de notre travail avait pour but de préciser les critères dermoscopiques d'aide au diagnostic de l'ALM, dont le retard diagnostique est fréquent.

A partir d'une des plus grandes séries de cas d'ALM, notre travail souligne le caractère distinct de ce sous-type de mélanome, dont le mauvais pronostic est vraisemblablement lié à un stade avancé au diagnostic, la dermoscopie constituant une aide précieuse pour un diagnostic plus précoce.

TITRE en anglais

Acral Lentiginous Melanoma: a retrospective, epidemiological, clinical and histological study of a rare subtype of melanoma, with identification of prognostic factors.

RESUME en anglais

Acral Lentiginous Melanoma (ALM) is the fourth main histological subtype of melanoma and accounts for less than 10% of all melanomas. Many controversies surround this rare subtype, as a poorer prognosis. The aim of our study was to investigate the distinctive epidemiological, clinical and histological characteristics and outcome of ALM, and to evaluate their prognostic values in order to identify independent prognostic factors.

Between 1996 and 2004, 126 patients with ALMs (6% of all melanomas) were retrieved and followed up at the Department of Dermatology, Hôtel-Dieu University Hospital, Lyon, France. All histological material were systematically reexamined. Statistical analysis was performed by comparing the baseline characteristics of subgroups with appropriate tests. ALM-specific and disease-free survivals were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using the Log-Rank test. A Cox proportional hazards model was used to identify independent prognostic factors.

The median disease-free and ALM-specific survivals were 10.1 and 13.5 years, respectively. The 5-year survival rate was 76%. In the first part of this study, we reviewed patient demographics, the initial presentation of the lesion, and clinical outcome. Male gender and amelanosis were significantly associated with a poorer prognosis. The second part is a detailed analysis of histopathological features, with evaluation of their prognostic value. The presence of microsattellites and a high mitotic rate appeared to be of particular importance in predicting the outcome of ALM. Then, the third part emphasized all dermoscopic features of ALM, in order to improve recognition of suspicious cases and to permit an earlier diagnosis.

This large register-based review of ALM shows that ALM is an unusual subtype of melanoma that exhibits distinctive epidemiological, clinical and pathological features. The classical poorer prognosis is mainly due to a more advanced stage at the time of diagnosis. Dermoscopy could be helpful to improve the diagnostic accuracy in such locations.

DISCIPLINE

Dermatologie, Oncologie, épidémiologie

MOTS-CLES

Mélanome, ongles, épidémiologie, histologie, pronostic, dermoscopie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE

SIS-EA 4129 (Santé-Individu-Société), Pr Yves Matillon.

Pôle IMER (Information Médicale, Evaluation en Santé, Recherche Clinique)

162, avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

M. le Professeur L. Collet

M. le Professeur J-F. Mornex

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Département de Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut de Science Financière et d'Assurance

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Directeur : M. le Professeur C. Gautier

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Directeur : M. N. Siauve

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Directeur : Mme S. Fleck

Directeur : M. le Professeur P. Hantzpergue

Directeur : M. C. Collignon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Directeur : M R. Bernard

A Monsieur le Professeur Luc THOMAS,

Qui est à l'initiative de ce projet et de bien d'autres, en cours et à venir.

Vous me faites l'honneur de présider le Jury de cette thèse. Que cette thèse soit l'occasion de vous exprimer mon profond respect et ma vive reconnaissance, pour l'enseignement de la dermatologie bien sûr, mais également pour votre vision du travail qui a toujours été une grande source d'inspiration pour moi.

A Madame le Professeur Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse.

A Madame le Professeur Nicole BASSET-SEGUIN,

A Madame le Professeur Marie-Aleth RICHARD-LALLEMAND,

Qui ont accepté de juger ce travail et m'ont fait l'honneur de participer au jury de cette thèse malgré leurs multiples charges.

A Madame le Docteur Sandrine Touzet,
Sans qui ce travail puis cette thèse n'auraient pas été possibles.

A Madame le Docteur Brigitte Balme,
Pour notre collaboration et toutes ces heures agréables passées à relire les coupes
histologiques.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de dermatologie de l'hôpital de l'Hôtel-
Dieu et du Centre Hospitalier Lyon Sud, A mes collègues, Sébastien Debarbieux, Aurélie
Schoëffler, Stéphane Dalle, Nicolas Poulalhon, Sandra Ronger-Savle,
Pour leur soutien et collaboration.

A Monsieur le Professeur Pierre Cochat,
Pour vos conseils et votre précieux soutien.

A Madame le Professeur Christine Bodemer,
Pour avoir partagé votre formidable expérience et votre enseignement,
Pour vos qualités humaines reconnues par tous, soignants et patients.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de dermatologie de l'hôpital Necker,
Pour leur chaleureux accueil.

A mes ami(e)s.

A mes parents et mes frères,
A Cindy, Axel et Valentin
Pour leur soutien inconditionnel.

A Laurent et Arthur,
Avec tout mon amour.

A Tous ceux que j'ai oubliés.

ABREVIATIONS

- ALM** : *Acral Lentiginous Melanoma* (mélanome acro-lentigineux)
- AJCC** : *American Joint Committee on Cancer*
- ESM** : Erreur Standard de la Moyenne
- HR** : *Hazard Ratio*
- HES** : Hématéine-Eosine-Safran
- LMM** : *Lentigo Maligna Melanoma* ou mélanome de Dubreuilh
- MLM** : *Mucosal Lentiginous Melanoma* ou mélanome lentigineux des muqueuses
- NM** : *Nodular Melanoma* ou mélanome nodulaire
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- SSM** : *Superficial Spreading Melanoma* ou mélanome superficiel extensive
- TIL** : *Tumor Infiltrating Lymphocytes* ou infiltrat lymphocytaire intra-tumoral
- UICC** : Union Internationale Contre le Cancer

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	13
LE MELANOME : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE.....	14
HETEROGENEITE DES MELANOMES.	14
LES TYPES HISTOLOGIQUES DE MELANOMES.	15
LE MELANOME ACRO-LENTIGINEUX : UN SOUS-TYPE A PART ?	15
OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL.	17
1^{ère} partie : ETUDE DES FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DU MELANOME ACRO-LENTIGINEUX	19
PATIENTS ET METHODES	20
LIEU.....	20
CRITERES D'INCLUSION	20
RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES	20
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	22
SUIVI DES PATIENTS.....	22
ANALYSE STATISTIQUE.....	23
ETUDE DESCRIPTIVE ET ANALYSE DES CORRELATIONS.....	23
SEXE.....	33
AGE AU DIAGNOSTIC.....	33
LOCALISATION DE LA TUMEUR PRIMITIVE	34
EXPOSITION AUX ULTRA-VIOLETS.....	35
ANTECEDENTS NEOPLASIQUES.....	35
TRAUMATISME PRECESSIF	35
PRESENTATION CLINIQUE INITIALE	36
ALM DES PAUMES, PLANTES, ET SITES NON GLABRES (N= 68).....	37
MELANOMES DE L' APPAREIL UNGUEAL (N=44).....	37
DUREE D'EVOLUTION DE LA LESION AVANT DIAGNOSTIC&MOTIFS DE CONSULTATION	38
SUIVI DES PATIENTS.....	39
INFLUENCE DES FACTEURS EPIDEMIO-CLINIQUES SUR LA SURVIE.....	40
ANALYSE UNIVARIEE DES FACTEURS EPIDEMIO-CLINIQUES.....	40
ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS EPIDEMIO-CLINIQUES :MODELE DE COX.....	42
DISCUSSION	44
CONTEXTE ETHNIQUE.....	44
SEXE.....	44

AGE AU DIAGNOSTIC.....	45
TOPOGRAPHIE DES LESIONS	45
FACTEURS ETIOPATHOGENIQUES	46
EXPOSITION AUX UV	46
FACTEURS GENETIQUES	47
RÔLE DES TRAUMATISMES.....	48
CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES	49
LE RETARD DIAGNOTIQUE.....	49
ACHROMIE ET PIEGES DIAGNOSTIQUES.....	50
FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES.....	50
PUBLICATION : <i>Phan et al. Br J Dermatol. 2006 Sep;155(3):561-9.</i>	52
2^{ème} partie: ETUDE DES FACTEURS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU MELANOME ACRO-LENTIGINEUX.....	61
PATIENTS ET METHODES	62
RECUEIL DES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES	62
BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE	64
ETUDE DESCRIPTIVE ET ANALYSE DES CORRELATIONS INTERGROUPEES. 64	
CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES GENERALES	70
CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DE LA PHASE DE CROISSANCE VERTICALE	71
GANGLION SENTINELLE.....	75
INFLUENCE DES FACTEURS EPIDEMIO-CLINIQUES SUR LA SURVIE.....	75
ANALYSE UNIVARIEE DES CRITERES HISTOLOGIQUES.....	75
ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS HISTOLOGIQUE : MODELE DE COX.....	77
DISCUSSION	79
LESION BENIGNE PRECURSEUR.....	80
EXTENSION LE LONG DES ANNEXES.....	80
PIGMENT	81
PHASE DE CROISSANCE VERTICALE	81
TYPE CELLULAIRE PREDOMINANT	81
MICROSATELLITES	82
ULCERATION.....	82
ACTIVITE MITOTIQUE	82
INFILTRAT LYMPHOCYTAIRE.....	83
AUTRES.....	83
GANGLION SENTINELLE.....	83
FACTEURS PRONOSTIQUES INDEPENDANTS	83
PUBLICATION : <i>Phan et al. Br J Dermatol. 2007 Aug;157(2):311-8.</i>	85

3^{ème} partie: DIAGNOSTIC DERMOSCOPIQUE DU MELANOME ACRO- LENTIGINEUX	93
INTRODUCTION.....	94
MATERIEL ET METHODES	96
RESULTATS	100
LESIONS PALMO-PLANTAIRES PIGMENTEES	100
LESIONS UNGUEALES PIGMENTEES	103
ALM ACHROMIQUES.....	103
DISCUSSION	107
PUBLICATION : <i>Phan et al. Br J Dermatol. 2010; 162:765-71</i>	110
SYNTHESE ET PERSPECTIVES	117
L'ALM: UN SOUS-TYPE CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE DISTINCT.....	118
HETEROGENEITE GENETIQUE DES MELANOMES.....	119
VERS UNE CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES MELANOMES.....	122
VERS UN TRAITEMENT 'PERSONNALISE' DU MELANOME.....	123
BIBLIOGRAPHIE	124
ANNEXES	132

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Prolifération lentigineuse en histologie du mélanome acro-lentigineux.....	18
Figure 2. Distribution des patients par tranche d'âge.....	33
Figure 3. Localisation précise des 126 ALMs.....	34
Figure 4. Courbes de survie sans récurrence (Kaplan-Meier), en fonction du sexe et de la pigmentation.....	41
Figure 5. Courbes de survie spécifique (Kaplan-Meier), en fonction du sexe et de la pigmentation.....	41
Figure 6. Extension en profondeur le long des annexes sudorales.....	72
Figure 7. Présence de microsatellites.....	74
Figure 8. Courbes de survie sans récurrence (Kaplan-Meier), en fonction de l'activité mitotique et de la présence de micro-satellites.....	76
Figure 9. Courbes de survie spécifique (Kaplan-Meier), en fonction de l'activité mitotique et de la présence de micro-satellites.....	76
Figure 10. Représentation schématique des principaux patrons palmo-plantaires en dermoscopie.....	97
Figure 11. Représentation schématique des patrons dermoscopiques observés dans les mélanonychies longitudinales des ongles.....	89
Figure 12. Patron multicomposé (≥ 3 patrons).....	102
Figure 13. ALM présentant focalement un patron parallèle des sillons.....	102
Figure 14. Mélanonychies longitudinales irrégulières.....	105
Figure 15. Elargissement proximal de la mélanonychie longitudinale.....	106
Figure 16. ALM achromique du gros orteil "botriomycome-like".....	106
Figure 17. ALM plantaire achromique.....	106

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I. Données épidémiologiques des 126 patients.....	24
Tableau II. Données cliniques des 126 ALMs.....	28
Tableau III. Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des 126 patients.....	32
Tableau IV. Site de la première récurrence et délai médian d'apparition après le diagnostic.....	39
Tableau V. Modèle de cox multivarié des facteurs cliniques pour la survie sans récurrence.....	43
Tableau VI. Modèle de cox multivarié des facteurs cliniques pour la survie spécifique.....	43
Tableau VII. Données histologiques des 121 ALMs.....	65
Tableau VIII. Caractéristiques histologiques générales des 121 ALMs.....	69
Tableau IX. Caractéristiques histologiques des 99 ALMs en phase de croissance verticale...	69
Tableau X. Modèle de cox multivarié des facteurs histologiques pour la survie sans récurrence	78
Tableau XI. Modèle de cox multivarié des facteurs histologiques pour la survie spécifique...	78
Tableau XII. Caractéristiques dermoscopiques des mélanomes palmo-plantaires et de la pigmentation péri-unguéal des mélanomes de l'appareil unguéal.....	101
Tableau XIII. Caractéristiques dermoscopiques des ALMs de l'appareil unguéal.....	104
Tableau XIV. Caractéristiques dermoscopiques des ALMs achromiques.....	104

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Phototypes : Classification de Fitzpatrick.....	133
ANNEXE 2 : Niveaux d'invasion selon Clark et Mihm.....	134
ANNEXE 3 : Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC 2001.....	135
ANNEXE 4 : Marges d'exérèse selon l'indice de Breslow.....	136
ANNEXE 5 : Surveillance des patients opérés d'un mélanome de stade local selon la conférence française de consensus de 1995.....	137

INTRODUCTION

LE MELANOME : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE

Le mélanome est une tumeur maligne à haut potentiel métastatique développée aux dépens des mélanocytes, cellules spécialisées dans la production des pigments mélaniques responsables de la couleur de la peau, des cheveux et des yeux.

C'est la principale cause de décès par cancer cutané. Son incidence est en perpétuelle augmentation dans toutes les populations, en particulier dans la population blanche où elle double tous les 10 ans. En France, on estime l'incidence à 7 à 9 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants, soit environ 6000 nouveaux cas par an (Dreno B, 2003). L'augmentation de l'incidence s'est accompagnée d'une augmentation de la mortalité (Entre 1969 et 1997, la mortalité par mélanome a été multipliée par 2,7 chez la femme et par 2,9 chez l'homme). En France, les taux de mortalité standardisés sur la population mondiale étaient de 1,6/100 000 personnes/an chez l'homme et 1,1/100 000 personnes/an chez la femme. Cette augmentation de l'incidence et de la mortalité a également été enregistrée dans de nombreux pays dans les cinq dernières décennies, notamment d'Europe du Nord, avec un gradient dégressif nord-sud et ouest-est. Actuellement, la mortalité tend à augmenter moins que l'incidence, ce qui pourrait être attribué à un diagnostic plus précoce (campagnes de dépistage) et/ou à une augmentation de l'incidence (Grange F, 2005).

HETEROGENEITE DES MELANOMES

Les données épidémiologiques sur le mélanome ont identifié plusieurs facteurs de risque exogènes et endogènes: l'exposition solaire (surtout intermittente et intense, coups de soleil dans l'enfance), l'utilisation abusive d'ultra-violetts artificiels, le phototype clair, le nombre de nævus (> 50), le "syndrome des nævus atypiques", les nævus congénitaux géants, les antécédents personnels ou familiaux (parents de 1^{er} degré) de mélanome, les déficits immunologiques congénitaux ou acquis.

Cependant, il semble que les mélanomes présentent des variabilités en termes de facteurs étiologiques, épidémiologiques, et propriétés biologiques évolutives. Il n'y a pas, par exemple, de rôle évident du soleil pour les mélanomes palmo-plantaires, des ongles ou encore des muqueuses. Les récents progrès moléculaires ont permis de mettre en évidence des gènes impliqués dans les mélanomes, mettant ainsi en lumière une grande variabilité génotypique des mélanomes.

LES TYPES HISTOLOGIQUES DE MELANOMES

Clark en 1969 (Clark WH, 1969) introduisit le concept de sous-types histologiques de mélanomes et en dénombra trois à partir de leur histogénèse. En 1976, un 4^{ème} type est introduit par Reed (Reed RJ, 1976), le mélanome acro-lentigineux (ALM, *acral lentiginous melanoma*). Aujourd'hui, les mélanomes sont classés en cinq principaux sous-types:

- le mélanome superficiel extensif ou SSM (*Superficial Spreading Melanoma*), le plus fréquent (60-70% des mélanomes),
- le mélanome de Dubreuilh ou lentigo malin ou LMM (*Lentigo Maligna Melanoma*) (5-10% des mélanomes),
- le mélanome nodulaire ou NM (*Nodular Melanoma*) (10-20%),
- le mélanome acro-lentigineux ou MAL (*Acral Lentiginous Melanoma*) (1-7%),
- et, beaucoup plus rare, le mélanome des muqueuses ou MLM (*Mucosal Lentiginous Melanoma*).

Cette classification est basée sur le patron de prolifération en histologie. D'autres variants histologiques de mélanomes, plus rares, ont été décrits et se différencient, entre autres, par leur cytologie (mélanome à cellules fusiformes, mélanome plasmocytoïde, mélanome à cellules ballonisantes, mélanome spitzoïde, mélanome nævoïde) ou par le stroma séparant les mélanocytes malins (mélanome myxoïde, mélanome desmoplastique, mélanome ostéogénique).

Bien que cette classification histologique soit controversée (Ackerman AB, 1980 ; Ackerman AB, 1986 ; Weyers W, 1999) et qu'elle n'ait pas clairement démontré d'intérêt pronostique (Cascinelli N, 1994 ; Ridgeway CA, 1995 ; Slingluff CL, 1990), elle est actuellement largement utilisée dans les différentes études cliniques, histologiques, épidémiologiques et moléculaires.

LE MELANOME ACRO-LENTIGINEUX : UN SOUS-TYPE A PART ?

En 1976, Richard Reed (Reed RJ, 1976) a, le premier, décrit les ALMs comme étant des 'lésions pigmentées des extrémités, en particulier des paumes et des plantes, caractérisées par une phase de croissance lentigineuse (radiale), évoluant pendant des mois ou années vers un stade dermique invasif (verticale)'. Ces localisations se démarquaient des autres

mélanomes cutanés, qui étaient généralement retrouvés sur les zones photo-exposées. Reed et Arrington (Arrington JH, 1977) ont également été les premiers à noter que ce type de mélanome était le plus commun dans la population noire, et que les patients avaient alors un très mauvais pronostic, avec un taux de survie moyen à 3 ans de seulement 11%.

Depuis cette première description, l'ALM a été individualisé et reconnu comme étant le quatrième sous-type histologique de mélanome. Sa dénomination est autant clinique qu'histologique : le terme « acral » (*akros*=extrémité) implique une localisation aux extrémités, et « lentigineux » désigne une architecture caractéristique de la composante latérale intra-épidermique qui lui a autrefois valu d'être classé avec les mélanomes superficiels extensifs. Le mélanome de l'appareil unguéal est lui une variante anatomique dont la première description détaillée a été attribuée à Hutchinson en 1886 ("melanotic whitlow" ou "panaris mélanique") (Hutchinson, 1886).

Mais la définition de l'ALM est avant tout histologique (Weyers W, 1999) et le diagnostic repose sur la présence d'une composante latérale de type lentigineux (**figure 1**). A la phase horizontale de croissance, les mélanocytes malins sont dispersés de façon isolée le long de la jonction dermo-épidermique (prolifération "en nappe"). Il y a peu d'ascension intra-épidermique. Les rares thèques se situent généralement au niveau des flancs des crêtes épidermiques, faisant protrusion dans le derme papillaire. Cette composante intra-épidermique caractéristique doit être recherchée à la périphérie du foyer tumoral invasif. C'est elle qui permet l'identification et le diagnostic de ce type de mélanome. Les mélanocytes atypiques sont en général globuleux ou fusiformes, avec de longs prolongements dendritiques. Ils sont le plus souvent situés dans des logettes de rétraction. Les noyaux montrent également des atypies variables et sont hyperchromatiques. Sur les paumes et les plantes, l'épiderme est acanthosique avec une hyperorthokératose. Il n'y a pas d'élastose et les glandes sudoripares sont nombreuses. L'aspect histologique est similaire pour les ALMs de l'appareil unguéal.

Dans la population blanche, l'ALM ne représente qu'une faible proportion de tous les mélanomes, soit 1 à 7% (Cascinelli N, 1994 ; Cress RD, 1997 ; Paladugu RR, 1983 ; Richard MA, 2000 ; Ridgeway CA, 1995 ; Shaw JH, 1988). Cette proportion augmente dans les populations non caucasiennes, atteignant 58% dans une série asiatique (Chang JW, 2004), et est estimée à 60-70% dans les populations noires (Hudson DA, 1995). Près de la moitié des mélanomes au Japon sont de type acro-lentigineux (Ishihara K, 2008). En réalité et contrairement aux autres sous-types, la prévalence des ALMs semble être la même dans tous les groupes ethniques, et la plus grande proportion observée dans les populations noires et asiatiques est due à une relative plus faible incidence des autres sous-types (Cress RD, 1997 ;

Kato T, 1999) . L'ALM touche donc des populations qui ont habituellement moins de facteurs de risque de mélanome.

Le mélanome sous-unguéal est encore plus rare, représentant seulement 1 à 2% de tous les mélanomes cutanés dans les populations blanches (Banfield CC, 1998 ; O'Leary JA, 2000 ; Paladugu RR, 1983 ; Rigby HS, 1992) et 10 à 20% chez les asiatiques (Kato T, 1996 ; Miura S, 1985). Il est à noter que tous les mélanomes acraux ne sont pas du type lentigineux. L'ALM peut survenir sur le dos des mains et des pieds et, à l'inverse, d'autres types de mélanomes (en particulier les mélanomes superficiels extensifs et les mélanomes nodulaires) peuvent survenir sur les paumes et les plantes. L'ALM reste toutefois un sous-type prédominant aux extrémités [40 à 80% des mélanomes acraux selon les séries (Cascinelli N, 1994 ; Kuchelmeister C, 2000 ; Slingluff CL, 1990)].

Malgré les controverses autour de la classification histologique des mélanomes, il semble indéniable que l'ALM présente des caractéristiques étio-pathogéniques, démographiques, cliniques et histologiques qui lui sont propres. La plupart des séries antérieurement publiées ont regroupé les ALMs avec d'autres types de mélanomes acraux, le plus souvent sans tenir compte des différents sous-types histologiques et de leurs critères histologiques précis. De plus, la caractérisation et l'étude de ce sous-type particulier de mélanome étaient rendues difficiles par sa faible incidence, avec principalement des séries comportant un nombre limité de patients.

OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la pathogénie du mélanome et en particulier de l'ALM implique une meilleure caractérisation et identification des facteurs diagnostiques et pronostiques.

Le recrutement du service de dermatologie de l'Hôtel-Dieu (Lyon) en tant que centre de référence dans le domaine de la cancérologie cutanée, et plus particulièrement du mélanome, nous a donné l'opportunité d'étudier une large cohorte d'ALMs comme entité histologique distincte. Nous présentons ici une étude rétrospective descriptive et pronostique d'une des plus grandes séries de cas d'ALMs issue d'un même centre. Dans un premier temps, le but de notre étude était de mieux définir les caractéristiques épidémiologiques et cliniques et leur valeur pronostique. Dans un deuxième temps, tous les critères histopronostiques ont été revus, et appliqués à cette large série d'ALMs. Enfin, nous avons précisé

les critères diagnostiques en dermoscopie, technique qui a montré son utilité dans le diagnostic des lésions pigmentées cutanées, appliqués aux ALMs dont on sait que le retard diagnostique tient une grande part de responsabilité dans le pronostic défavorable de ses formes.

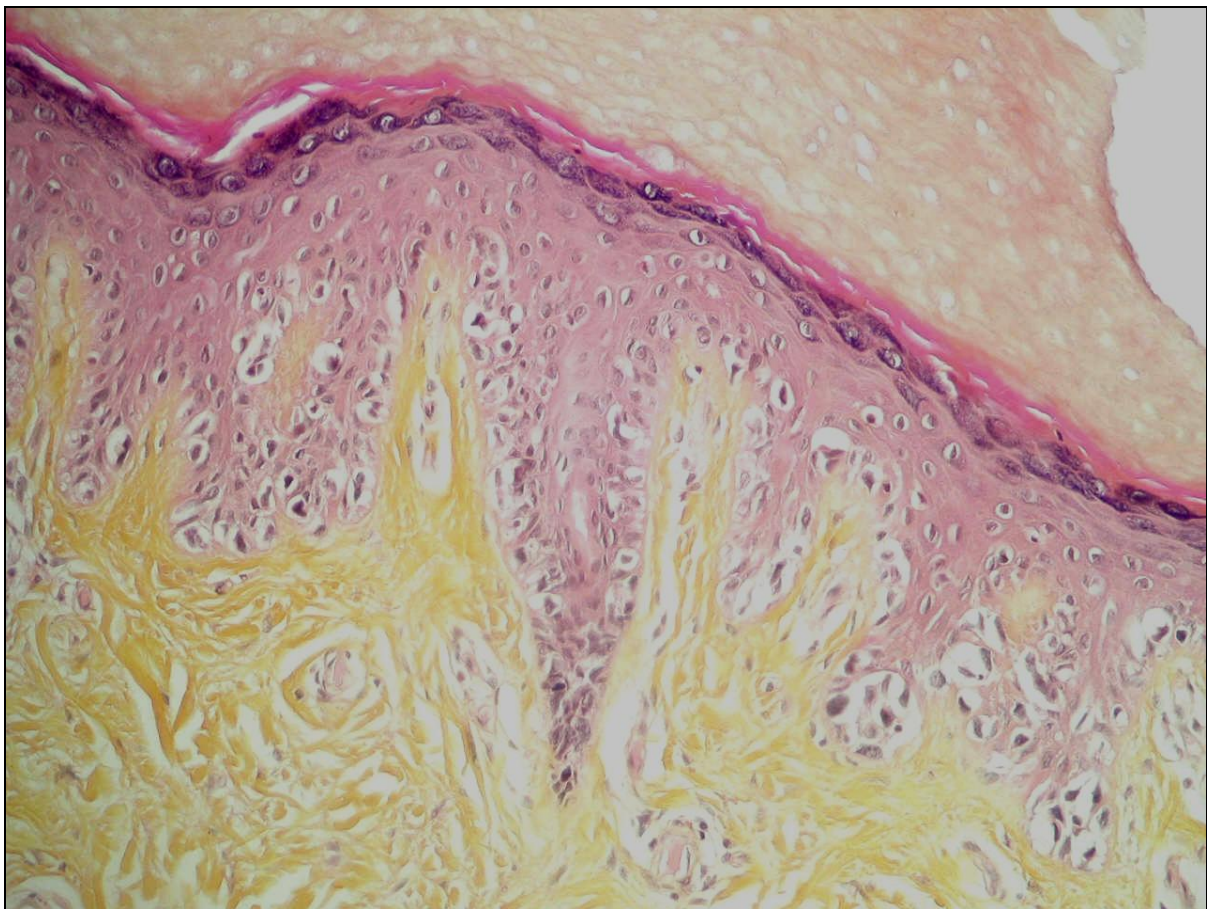


Figure 1. Prolifération lentigineuse en histologie du mélanome acro-lentigineux.

La multiplication des mélanocytes malins s'effectue sur le mode monocellulaire le long de la basale de l'épiderme. Il y a peu d'ascension intra-épidermique. Les rares thèques se situent généralement au niveau des flancs des crêtes épidermiques, faisant protrusion dans le derme papillaire. Noter l'épiderme acanthosique avec hyperorthokératose (zone palmo-plantaire) (Lame HES $\times 200$).

1^{ère} partie

**ETUDE DES FACTEURS
EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES
DU
MELANOME ACRO-LENTIGINEUX**

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude monocentrique, rétrospective et descriptive des caractéristiques épidémiologiques et cliniques du mélanome acro-lentigineux (ALM). A partir de ces caractéristiques, nous avons recherché les facteurs pronostiques de survie.

LIEU

Tous les patients ayant été suivis pour un mélanome de janvier 1996 à décembre 2004 dans le service de dermatologie de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon, ont été identifiés à partir du registre du service.

CRITERES D'INCLUSION

Parmi ces patients, tous les cas d'ALMs ont été inclus lorsque le sous-type histologique était précisé dans le registre du service ou, à défaut, après consultation des dossiers médicaux. Le diagnostic a ensuite été confirmé par relecture systématique de toutes les lames histologiques (Dr B. BALME, service d'anatomie pathologique, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon). Le diagnostic d'ALM reposait sur la présence d'une composante latérale intra-épidermique de type lentigineux, avec une prolifération tumorale faite de mélanocytes atypiques, avec de grands noyaux irréguliers et hyperchromatiques, dispersés de façon diffuse le long de la jonction dermo-épidermique. Cette composante intra-épidermique caractéristique était systématiquement recherchée de part et d'autre du foyer invasif. Les mélanomes des muqueuses, bien qu'ayant une composante intra-épithéliale de type lentigineux, sont regroupés à part (Mc Govern VJ, 1986) et ont donc été exclus.

RECUEIL DES DONNEES CLINIQUES

Pour chaque patient, les données cliniques suivantes étaient relevées à partir des dossiers médicaux :

- le sexe (F : femme, H : homme) ;

- l'âge au diagnostic ;
 - le phototype (I, II, IIIa, IIIb, IV, V ou VI) selon Fitzpatrick (Fitzpatrick TB, 1988) **(annexe 1)** ;
 - la présence ou non d'un traumatisme précessif ;
 - les circonstances diagnostiques (symptômes, motifs de consultation) ;
 - la durée d'évolution (en mois) de la lésion avant le diagnostic ;
 - les antécédents personnels et familiaux de mélanome(s), de cancer(s) cutané(s), de cancer(s) viscéral(-aux) et en particulier de cancer(s) du pancréas.
- le délai diagnostique (ou retard diagnostique) a été défini comme l'intervalle entre la date où le patient (ou le clinicien) a remarqué la lésion et la date de la biopsie ayant permis de poser le diagnostic de mélanome : 6 groupes (groupe 1 : ≤ 1 an, groupe 2 : 1-2 ans, groupe 3 : $> 2 - 3$ ans, groupe 4 : $> 3 - 5$ ans, groupe 5 : $> 5 - 10$ ans, groupe 6 : > 10 ans).

L'évaluation de l'exposition solaire était basée sur une estimation de :

- l'exposition professionnelle (4 groupes : « pas d'exposition », « exposition minimale », « exposition modérée », ou « exposition importante ») ;
- l'exposition pendant les loisirs (4 groupes : « pas d'exposition », « exposition minimale », « exposition modérée », ou « exposition importante ») ;
- l'utilisation ou non d'ultra-violet artificiels (à des fins thérapeutiques ou esthétiques) ;
- des séjours outre-mer de plus de six mois dans un pays à fort ensoleillement ;

La description clinique des tumeurs primitives reposait sur les données du dossier médical, l'interrogatoire des patients et les clichés photographiques pré-opératoires. Nous avons alors relevé :

- la présentation initiale de la lésion,
- la localisation précise,
- le plus grand diamètre de la lésion (mesuré en millimètres),
- la présence ou non d'une pigmentation,
- la présence ou non d'un signe de Hutchinson pour les lésions unguéales.

En cas de données manquantes ou incomplètes, une enquête téléphonique a été effectuée auprès des patients ou de leurs médecins.

Pour chaque lésion, les 2 principaux critères histologiques ont également été relevés :

- l'épaisseur tumorale selon Breslow (Breslow A, 1970) ou indice de Breslow qui est l'épaisseur maximum de la tumeur, mesurée en millimètres à l'aide d'un micromètre oculaire étalonné sur coupe histologique standard, de la partie supérieure de la couche granuleuse de l'épiderme jusqu'à la cellule maligne la plus profonde ;
- et le niveau d'invasion en profondeur selon Clark et Mihm (Clark WH, 1969) : de I à V (**annexe 2**).

La stadification était basée sur la plus récente classification de l'American Joint Commission on Cancer (AJCC) (Balch CM, 2001) [**annexe 3**].

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le traitement de la tumeur primitive consistait en une exérèse chirurgicale secondairement élargie en respectant des marges de sécurité adaptées à l'épaisseur de la tumeur conformément aux recommandations de l'OMS (**annexe 4**), et en emportant tout l'hypoderme en profondeur en laissant l'aponévrose en place. Pour les MAL sous-unguéaux in situ, une avulsion complète de l'appareil sous-unguéal était faite jusqu'au périoste et la perte de substance était recouverte par une greffe de peau totale. Les mélanomes de l'appareil unguéal invasifs étaient traités par amputation au niveau de l'interphalangienne, en respectant si possible une fonction résiduelle au niveau de l'articulation.

SUIVI DES PATIENTS

Le suivi clinique était conforme aux recommandations de la conférence de consensus française de 1995 (**annexe 5**). Lors du suivi, nous avons enregistré pour chaque patient:

- l'état du patient aux dernières nouvelles : « vivant sans récurrence », « vivant après récurrence », « décédé des suites du mélanome » ou « décédé d'une autre cause »,
- la date de la récurrence et, le cas échéant, son type : « récurrence locale » (sur la cicatrice d'exérèse de la tumeur primitive et dans un rayon de moins de 2 cm de distance), « métastase(s) ganglionnaire(s) loco-régionale(s) », « ganglion(s) à distance », « métastase(s) en transit », « métastase(s) sous-cutanée(s) à distance », « métastase(s) viscérale(s) »,
- et, le cas échéant, la date du décès.

ANALYSE STATISTIQUE

Toutes les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.).

Pour comparer les données de sous-groupes, nous avons utilisé le test statistique paramétrique du Chi deux de PEARSON pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, les tests d'ANOVA ou le test non-paramétrique de KRUSKAL-WALLIS ou la corrélation de SPEARMAN ont été utilisés de façon appropriée. Le seuil de significativité était fixé à $p=0,05$.

La survie sans récurrence a été définie comme l'intervalle entre la date de la biopsie diagnostique et la date de la première récurrence du mélanome. La survie spécifique a été définie comme l'intervalle entre la date de la biopsie diagnostique et la date du décès du patient des suites du mélanome. Ces survies ont été calculées en utilisant la méthode de KAPLAN-MEIER. Le test de LOG-RANK a été utilisé pour comparer les courbes de survie (valeur de p) en fonction des différents paramètres étudiés (analyse univariée).

Pour identifier les facteurs pronostiques indépendants influençant les survies sans récurrence et spécifique, un modèle de régression logistique de COX a été utilisé dans lequel seules les variables significatives en analyse univariée ($p<0,10$) ont été introduites pour obtenir le modèle final (analyse multivariée).

ETUDE DESCRIPTIVE ET ANALYSE DES CORRELATIONS

De janvier 1996 à décembre 2004, 1976 patients ont été suivis pour un mélanome dans le service de dermatologie de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon. Parmi ces 1976 patients enregistrés, 126 (6%) cas d'ALMs ont été identifiés.

Toutes les données épidémiologiques et cliniques relevées à partir des 126 cas sont résumés dans les **tableaux I, II et III**.

Tableau I. Données épidémiologiques des 126 patients.

Patient	Date de naissance	Âge au diagnostic (ans)	Délai diagnostique	Sexe	Phototype	Exposition solaire				Antécédents personnels				Antécédents familiaux			
						professionnelle	pendant loisirs	UV artificiels	séjour outremer >6 mois	mélanome	cancer cutané	cancer pancréas	autres K	mélanome	cancer cutané	cancer pancréas	autres K
1	14/08/1911	88	6	F	IIIb	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
2	25/12/1928	74	3	F	I	0	modérée	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
3	12/02/1920	83	2	M	IIIb	0	modérée	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
4	29/05/1922	80	5	F	-	0	minime	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
5	07/04/1931	72	6	F	IIIb	0	minime	0	0	0	0	0	+	0	0	0	+
6	11/12/1968	33	1	F	IIIb	0	minime	+	0	0	0	0	0	+	0	0	+
7	04/02/1946	54	1	F	IIIa	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
8	01/11/1953	43	3	F	V	0	modérée	0	+, enfance	0	0	0	0	0	0	0	0
9	23/09/1910	90	5	M	IIIb	0	0	0	+, enfance	0	0	0	0	0	0	0	0
10	23/02/1939	64	2	F	IV	0	importante	+	+, enfance	0	0	0	0	0	0	0	0
11	09/10/1932	69	2	M	IIIa	importante	minime	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
12	25/12/1946	55	6	M	IIIb	importante	importante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	13/11/1921	79	1	M	IV	-	importante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	07/10/1933	65	3	F	I	minime	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	09/02/1908	91	6	F	IV	modérée	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	14/06/1930	72	6	F	II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
17	04/07/1917	82	6	F	IIIb	0	minime	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+
18	15/11/1964	37	1	F	IIIa	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+
19	31/08/1920	68	-	F	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
20	10/09/1924	78	-	F	IIIb	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	12/02/1926	77	2	F	IIIa	0	importante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	18/03/1943	57	1	M	IIIb	0	importante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
23	26/04/1948	51	1	F	IIIb	0	minime	0	0	0	0	0	+	0	0	0	+
24	14/05/1950	54	-	F	IIIa	0	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	19/08/1955	47	6	F	IIIa	0	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
26	27/08/1934	66	2	M	IV	-	-	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+

1^{ère} partie : Facteurs épidémiocliniques du mélanome acrolentigineux.

27	27/09/1937	62	6	M	IV	modérée	importante	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
28	17/02/1919	80	1	M	IIIb	modérée	minime	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
29	15/05/1935	67	1	M	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
30	27/03/1924	76	-	M	-	-	-	-	-	0	0	0	+	0	0	0	0
31	28/08/1931	71	2	F	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
32	03/06/1919	79	2	M	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
33	11/06/1936	58	5	F	IIIb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	25/03/1960	40	2	F	II	0	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
35	15/05/1962	37	1	F	IIIa	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	26/03/1926	75	3	F	IIIa	0	importante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
37	19/09/1942	66	3	M	IIIa	importante	modérée	0	+	0	0	0	0	0	+	0	+
38	09/07/1917	84	6	F	II	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
39	29/03/1947	52	2	M	IIIa	0	importante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	08/12/1965	37	3	F	II	0	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	10/11/1933	65	-	F	IIIa	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+
42	17/03/1966	38	2	M	IV	0	modérée	0	+, enfance	0	0	0	0	0	0	0	0
43	12/09/1930	72	2	M	IIIb	importante	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
44	11/09/1968	28	1	F	II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	08/05/1960	41	1	F	II	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	+
46	04/06/1957	46	5	F	IV	0	minime	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+
47	01/03/1938	65	2	F	IIIa	0	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
48	05/01/1955	46	2	F	I	0	minime	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+
49	23/06/1938	58	2	M	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
50	11/12/1934	61	1	F	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0
51	08/06/1931	65	1	F	IIIa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	08/07/1925	73	2	F	IIIa	0	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
53	01/03/1921	81	2	M	-	0	-	-	-	0	+	0	+	0	0	0	0
54	26/06/1938	64	1	F	IIIb	0	modérée	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
55	23/10/1914	89	1	F	-	-	-	0	-	0	0	0	+	0	0	0	0
56	05/11/1934	68	1	M	IIIa	0	modérée	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+
57	10/12/1927	74	2	M	IIIb	importante	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
58	02/01/1961	40	6	F	II	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	19/01/1923	70	2	F	IIIb	0	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	01/01/1954	49	1	M	V	importante	0	0	0	+, enfance	0	0	0	0	0	0	0

1^{ère} partie : Facteurs épidémiocliniques du mélanome acrolentigineux.

61	22/11/1939	58	4	F	II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
62	26/12/1932	63	-	M	IIIa	-	-	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	05/11/1927	75	1	F	IIIa	0	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	15/05/1926	73	2	M	V	0	-	0	+, enfance	0	0	0	+	0	0	0	0	0
65	09/11/1943	59	2	M	IIIb	modérée	importante	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
66	15/11/1915	68	2	M	I	0	minime	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
67	03/04/1952	49	3	F	IIIa	0	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
68	15/04/1940	61	1	F	IIIa	0	modérée	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
69	23/01/1939	56	5	M	IIIb	-	minime	-	-	0	0	0	+	0	0	0	0	0
70	24/11/1935	61	-	F	IIIb	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
71	11/02/1923	80	1	M	IIIa	modérée	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	02/12/1946	54	1	F	IIIb	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+
73	27/09/1946	55	1	F	IIIb	0	0	0	+, enfance	0	0	0	0	0	0	0	0	+
74	01/01/1920	83	2	F	IV	0	0	0	+, enfance	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75	24/07/1958	38	3	F	IIIb	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	+
76	20/01/1948	53	1	F	IIIa	0	modérée	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
77	14/10/1939	58	1	M	IIIb	0	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	06/12/1912	90	1	F	IIIa	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
79	24/10/1944	53	-	F	-	-	-	-	-	0	0	0	0	+	0	0	0	0
80	28/05/1935	64	6	M	IV	importante	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	07/03/1923	79	1	F	IIIb	0	minime	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+
82	17/07/1951	52	1	F	IIIa	0	importante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	13/09/1937	64	1	M	IIIb	minime	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
84	09/03/1928	74	3	F	-	-	-	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	23/10/1931	55	1	F	IIIb	0	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
86	05/08/1923	78	2	F	II	0	minime	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
87	24/04/1948	52	-	F	IIIa	0	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
88	28/05/1922	78	3	F	IV	importante	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	23/02/1943	60	2	F	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90	15/08/1916	86	-	M	-	-	-	-	-	0	-	+	0	-	-	-	-	-
91	31/10/1913	88	2	M	IIIa	0	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
92	23/06/1941	62	1	F	IIIb	0	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
93	23/02/1956	47	2	F	II	0	-	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
94	29/12/1964	36	3	M	IV	importante	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1^{ère} partie : Facteurs épidémiocliniques du mélanome acrolentigineux.

95	01/06/1935	66	1	M	IIIb	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
96	06/04/1935	68	3	F	IIIa	importante	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
97	05/02/1935	63	1	M	IIIa	0	minime	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+
98	17/10/1912	90	6	F	-	-	-	-	0	0	+	0	0	0	0	0	+
99	17/02/1928	72	1	F	II	0	modérée	0	0	0	0	0	+	0	0	0	+
100	29/11/1921	79	-	F	IIIa	0	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
101	30/03/1939	63	1	F	II	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+
102	29/07/1958	40	2	M	IV	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
103	30/06/1931	65	6	F	IIIa	0	0	0	0	0	+	0	0	0	+	+	0
104	07/02/1936	63	2	F	IIIa	0	0	0	0	0	+	0	+	0	0	0	0
105	08/07/1952	52	2	M	IV	importante	-	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+
106	12/03/1939	61	2	F	IIIb	0	importante	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
107	02/02/1946	55	1	M	IIIa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
108	22/02/1949	54	3	M	IIIb	modérée	-	0	+, enfance	0	0	0	0	0	0	0	0
109	19/07/1950	51	1	F	IV	importante	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
110	28/06/1942	59	6	F	II	0	minime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
111	15/02/1925	67	4	F	IIIb	0	importante	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+
112	04/11/1970	28	1	F	IV	0	modérée	+	0	0	0	0	0	0	+	0	+
113	08/12/1935	64	2	M	II	0	-	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
114	15/12/1941	61	2	M	IIIb	0	modérée	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+
115	08/07/1939	59	1	F	IIIa	0	0	0	+, enfance	0	0	0	0	0	0	0	+
116	22/05/1928	70	4	F	IIIb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
117	27/02/1933	69	2	F	IIIa	0	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
118	07/05/1928	63	1	F	IV	0	modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
119	02/10/1930	72	6	M	IIIb	0	modérée	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
120	31/12/1954	49	2	F	I	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
121	28/03/1956	45	2	F	IIIa	0	minime	+	+	0	0	0	0	0	0	0	+
122	26/06/1928	69	1	F	-	importante	-	-	-	0	0	0	0	+	0	0	0
123	07/09/1954	47	4	F	IIIa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
124	19/03/1938	64	1	F	IIIb	0	minime	0	0	0	0	0	0	0	+	0	+
125	24/01/1945	58	2	M	IIIb	importante	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
126	30/08/1938	63	2	M	-	0	-	-	-	0	0	0	+	0	0	0	0

Tableau II. Données cliniques des 126 ALMs (NA : non applicable).

Patient	Localisation de la lésion	Notion de traumatisme	Taille de la lésion (cm)	Achromie	Signe de Hutchinson	Indice de Breslow (mm)	Niveau de Clark	Biopsie du ganglion sentinelle et type d'envahissement ganglionnaire	Curage ganglionnaire complémentaire et type d'envahissement ganglionnaire	Stade AJCC au diagnostic
1	paume	0	70	0	NA	0,90	III	-	-	IB
2	plante	0	10	0	NA	1,20	IV	négatif	-	IB
3	plante	0	35	+	NA	10,00	V	-	-	IIIC
4	ongle doigt	0	-	0	+	in situ	I	-	-	0
5	plante	0	10	0	NA	0,74	III	-	-	IA
6	plante	0	-	0	NA	1,30	III	négatif	-	IB
7	ongle orteil	0	-	0	-	in situ	I	-	-	0
8	plante	0	-	0	NA	4,10	V	-	-	-
9	ongle doigt	0	-	0	+	0,60	III	négatif	-	IB
10	plante	0	-	0	NA	in situ	I	-	-	0
11	plante	0	20	+	NA	6,50	V	négatif	-	IIC
12	ongle orteil	+	-	0	+	5,00	V	positif, méta sous-capsulaire	positif, méta sous-capsulaire	IIIA
13	plante	0	40	+	NA	4,00	IV	-	-	IIB
14	plante	0	-	0	NA	3,30	IV	positif, méta parenchymateuse	négatif	IIIA
15	ongle orteil	+	-	0	+	0,50	III	-	-	IB
16	plante	0	-	0	NA	2,60	IV	négatif	-	IIA
17	plante	0	21	0	NA	1,80	IV	-	-	IB
18	ongle orteil	0	-	0	0	in situ	I	-	-	0
19	plante	0	-	-	NA	2,50	III	-	-	IIB
20	dos pied, cheville	0	40	0	NA	0,40	III	-	-	IA
21	ongle orteil	+	-	+	0	3,36	V	-	-	IIB
22	dos pied, cheville	0	10	0	NA	1,00	III	-	-	IA
23	plante	0	-	+	NA	1,50	III	négatif	-	IB
24	dos pied, cheville	0	-	0	NA	1,40	IV	négatif	-	IB
25	dos pied, cheville	0	14	+	NA	4,00	IV	négatif	-	IIB
26	plante	0	44	0	NA	2,20	IV	positif, rupture capsulaire	rupture capsulaire	IIIC
27	ongle doigt	0	-	0	+	0,40	III	négatif	-	IA

28	plante	0	-	0	NA	3,30	IV	positif, méta sous-capsulaire	-	IIIA
29	dos pied, cheville	0	-	0	NA	0,60	IV	-	-	IA
30	ongle orteil	-	-	+	-	2,10	IV	-	-	IIB
31	plante	-	80	+	NA	1,60	IV	-	-	-
32	plante	0	25	0	NA	1,60	IV	-	-	IIA
33	ongle doigt	0	-	0	+	in situ	I	-	-	0
34	plante	0	9	0	NA	0,80	III	-	-	IA
35	plante	0	21	+	NA	6,00	IV	négatif	-	IIC
36	ongle orteil	0	-	0	-	in situ	I	-	-	0
37	plante	0	18	0	NA	4,20	IV	positif, méta sous-capsulaire	négatif	IIIB
38	plante	0	-	0	NA	-	-	-	-	-
39	ongle doigt	+	-	+	0	2,00	III	négatif	-	IB
40	dos pied, cheville	0	20	0	NA	0,90	III	négatif	-	IA
41	dos pied, cheville	0	-	0	NA	0,40	III	-	-	IA
42	plante	0	30	0	NA	1,00	III	négatif	-	IA
43	ongle orteil	+	-	0	-	7,00	IV	négatif	-	IIC
44	plante	0	-	0	NA	0,80	III	-	-	IA
45	ongle doigt	0	-	0	+	0,20	II	-	-	IA
46	plante	0	10	0	NA	in situ	I	-	-	0
47	plante	0	11	0	NA	0,85	IV	-	-	IB
48	dos pied, cheville	0	-	+	NA	0,88	III	-	-	IA
49	plante	0	-	+	NA	2,75	IV	-	rupture capsulaire	IIB
50	plante	0	17	+	NA	4,50	IV	-	-	IIC
51	plante	0	15	0	NA	4,27	V	-	-	IIB
52	ongle doigt	0	-	+	0	0,80	IV	-	-	IB
53	plante	0	-	+	NA	3,50	V	-	rupture capsulaire	IIIC
54	plante	0	-	+	NA	11,00	V	-	négatif	IIC
55	ongle doigt	-	-	+	0	9,00	IV	-	-	IIC
56	plante	+	-	+	NA	5,00	V	positif, rupture capsulaire	positif, parenchymateuse	IIIB
57	plante	0	30	0	NA	0,20	III	-	-	IA
58	plante	0	-	0	NA	0,30	III	-	-	IA
59	plante	+	20	+	NA	4,00	III	-	-	IIA
60	plante	+	12	0	NA	1,50	III	négatif	-	IB
61	ongle doigt	+	-	0	+	0,20	II	-	-	IA

62	plante	0	-	0	NA	2,10	IV	-	-	-
63	dos pied, cheville	0	30	+	NA	12,00	IV	-	-	IIC
64	ongle doigt	0	-	+	0	4,60	IV	négatif	-	IIC
65	plante	0	55	0	NA	4,00	IV	négatif	-	IIB
66	plante	+	-	-	NA	1,80	IV	-	-	IIA
67	dos pied, cheville	0	-	0	NA	0,50	II	-	-	IA
68	ongle doigt	0	-	0	-	0,45	III	-	-	IA
69	ongle doigt	0	-	0	+	0,50	II	-	-	IA
70	ongle doigt	0	-	0	-	1,20	III	-	-	IB
71	ongle orteil	0	-	0	+	4,50	V	négatif	-	IIC
72	paume	0	-	0	NA	0,15	II	-	-	IA
73	ongle orteil	0	-	0	-	in situ	I	-	-	0
74	plante	+	35	0	NA	0,30	II	-	-	IA
75	plante	0	7	0	NA	0,20	II	-	-	IA
76	plante	0	12	+	NA	4,40	V	positif, méta sous-capsulaire	négatif	IIIA
77	ongle doigt	+	-	+	0	4,00	V	-	-	IIB
78	plante	0	40	0	NA	5,00	IV	-	-	IIB
79	ongle orteil	0	-	-	-	-	-	négatif	-	0
80	ongle orteil	+	-	0	+	1,30	III	négatif	-	IB
81	ongle doigt	0	-	0	+	2,60	V	négatif	-	IIB
82	ongle doigt	0	-	+	0	in situ	I	-	-	0
83	plante	0	12	0	NA	5,00	V	-	-	IIB
84	paume	0	-	0	NA	1,30	III	négatif	-	IB
85	ongle doigt	0	-	0	-	in situ	I	-	-	0
86	plante	0	25	+	NA	20,00	IV	négatif	-	IIB
87	plante	0	-	0	NA	1,50	IV	-	-	IB
88	ongle orteil	0	-	0	+	0,40	III	-	-	IA
89	ongle doigt	-	-	0	0	in situ	I	-	-	0
90	plante	-	11	0	NA	1,80	IV	-	-	-
91	plante	0	20	0	NA	14,50	V	négatif	-	IIB
92	ongle doigt	0	-	0	-	in situ	I	-	-	0
93	ongle orteil	0	-	0	0	in situ	I	-	-	0
94	plante	0	11	0	NA	1,25	IV	négatif	-	IB
95	plante	-	20	+	NA	5,00	IV	-	-	IIC

1^{ère} partie : Facteurs épidémiocliniques du mélanome acrolentigineux.

96	ongle doigt	0	-	0	-	0,60	III	-	-	IA
97	plante	0	9	+	NA	3,30	III	-	-	IIB
98	paume	0	70	0	NA	3,50	IV	-	-	IIB
99	plante	0	-	0	NA	0,80	III	-	-	IA
100	plante	0	9	0	NA	1,31	IV	-	-	IB
101	plante	0	15	0	NA	1,30	IV	positif, méta sous-capsulaire	positif, méta sous-capsulaire et parenchymateuse	IIIA
102	dos pied, cheville	0	-	0	NA	5,00	V	positif, méta parenchymateuse	négatif	IIIA
103	plante	0	-	0	NA	0,60	II	-	-	IA
104	ongle doigt	0	-	0	0	2,50	IV	négatif	-	IIB
105	ongle orteil	0	-	0	-	in situ	I	-	-	0
106	plante	0	-	0	NA	0,75	III	négatif	-	IA
107	plante	0	10	0	NA	0,30	II	-	-	IA
108	plante	0	8	0	NA	0,25	II	-	-	IA
109	paume	0	-	+	NA	2,20	IV	positif, rupture capsulaire	négatif	IIIC
110	ongle doigt	-	-	0	+	4,00	V	négatif	-	IIB
111	plante	0	40	0	NA	2,80	IV	-	-	IIA
112	dos pied, cheville	0	-	0	NA	0,45	III	-	-	IA
113	ongle orteil	0	-	+	0	2,10	IV	positif, méta sous-capsulaire	négatif	IIIB
114	plante	0	8	0	NA	1,10	IV	négatif	-	IB
115	ongle doigt	0	-	+	0	1,20	IV	-	-	IB
116	ongle doigt	0	-	0	0	0,60	III	-	-	IB
117	paume	0	14	0	NA	1,25	IV	négatif	-	IB
118	plante	0	-	0	NA	0,70	III	-	-	IB
119	ongle orteil	0	-	0	+	1,50	IV	négatif	-	IB
120	plante	0	-	+	NA	3,00	V	positif, méta parenchymateuse	négatif	IIIA
121	ongle doigt	+	-	+	0	2,50	V	positif, rupture capsulaire	négatif	IIIC
122	ongle orteil	+	-	0	-	7,00	V	-	-	IIC
123	ongle doigt	0	-	-	-	3,00	V	négatif	-	IIA
124	ongle doigt	+	-	+	0	7,00	V	négatif	-	IIC
125	plante	0	30	0	NA	2,00	III	-	-	IB
126	ongle doigt	0	-	+	0	7,00	V	-	-	IIC

Tableau III. Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des 126

Caractéristiques épidémiocliniques	nombre (%) de patients
Sexe (n=126)	
hommes	44 (35%)
femmes	82 (65%)
sexe ratio H/F	1:1,86
Âge au diagnostic (n=126)	
extrêmes	28 à 91 ans
moyen	63 ans
médian	63 ans
Localisation de la tumeur primitive (n=126)	
pieds	92 (73%)
mains	34 (27%)
ongles	46 (37%) : 18 (39%) orteils 28 (61%) doigts
Phototype (n=109)	
I	5 (5%)
II	14 (13%)
IIIa	35 (32%)
IIIb	36 (33%)
IV	16 (15%)
V	3 (3%)
Exposition solaire professionnelle (n=105)	
pas d'exposition	82 (78%)
légère	2 (2%)
modérée	7 (7%)
importante	14 (13%)
Exposition solaire pendant les loisirs (n=91)	
pas d'exposition	24 (26%)
légère	28 (31%)
modérée	27 (30%)
importante	12 (13%)
Utilisation d'UV artificiels (n=107)	
non	95 (89%)
oui	12 (11%)
Séjours dans un pays ensoleillé > 6 mois (n=106)	
non	84 (79%)
oui	12 (11%)
pendant l'enfance	10 (9%)
Antécédent personnel de mélanome (n=126)	
non	122 (97%)
oui	4 (3%)
Antécédent familial de mélanome (n=121)	
non	115 (95%)
oui	6 (5%)
Antécédent personnel de cancer cutané non mélanome (n=121)	
non	111 (92%)
oui	10 (8%)
Antécédent familial de cancer cutané non mélanome (n=121)	
non	117 (97%)
oui	4 (3%)
Antécédent personnel de cancer non cutané (n=122)	
non	109 (89%)
oui	13 (11%)
Antécédent familial de cancer non cutané (n=120)	
non	71 (59%)
oui	49 (41%)
Antécédent personnel de cancer du pancréas (n=122)	
non	121 (99%)
oui	1 (1%)
Antécédent familial de cancer du pancréas (n=120)	
non	117 (97,5%)
oui	3 (2,5%)
Notion de traumatisme (n=119)	
non	103 (87%)
oui	16 (13%)
Durée d'évolution de la lésion avant diagnostic (n=115)	
≤ 1 an	41 (36%)
1 -2 ans	37 (32%)
> 2 - 10 ans	22 (19%)
> 10 ans	15 (13%)
Pigmentation clinique de la lésion (n=122)	
non pigmentée	34 (28%)
pigmentée	88 (72%)

SEXE

Etaient inclus 82 (65%) femmes et 44 (35%) hommes, avec un sexe ratio H/F de 1/1,86. Le sexe ratio n'était pas significativement différent entre les mélanomes de l'appareil unguéal et les mélanomes palmo-plantaires. Les hommes avaient un indice de Breslow moyen de 3,12 mm [\pm ESM (Erreur Standard de la Moyenne): 0,43 ; médiane: 2,10] plus élevé que celui des femmes (moyenne: 2,17 mm \pm ESM: 0,35 ; médiane: 1,05) ($p < 0,01$).

AGE AU DIAGNOSTIC

L'âge au diagnostic des patients variait de 28 à 91 ans (moyenne: 63 ; médiane: 63). Le pic de fréquence était dans la septième décennie (**figure 2**). L'âge au diagnostic n'était pas significativement différent entre les hommes et les femmes; il ne différait pas non plus en fonction du site de la tumeur.

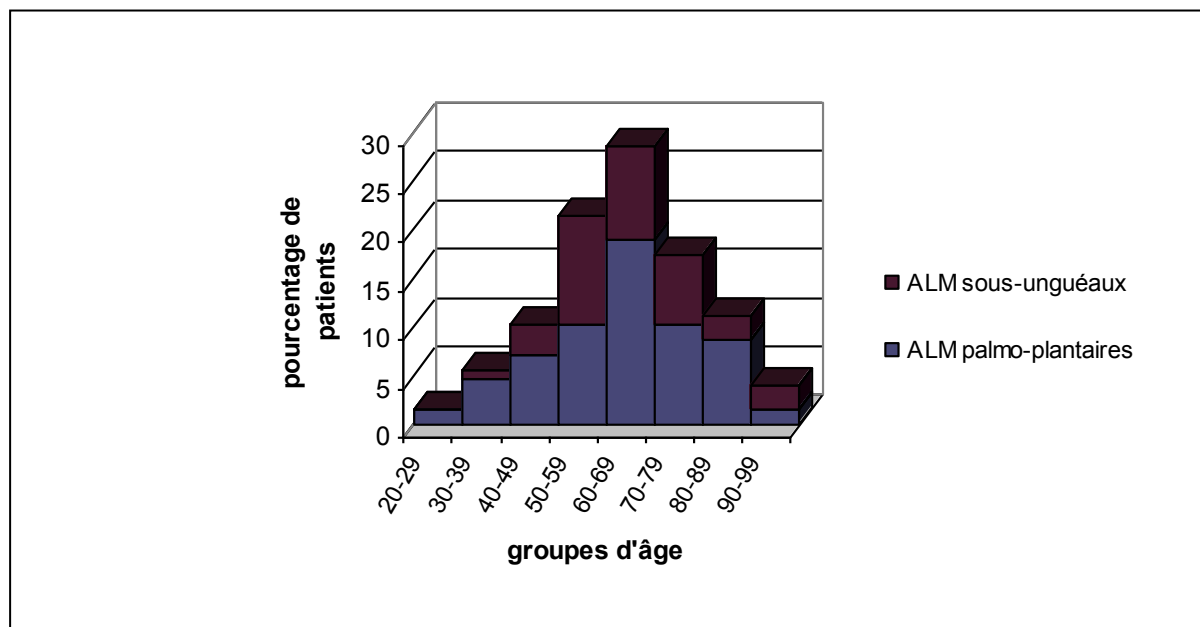


Figure 2. Distribution des patients par tranche d'âge.

LOCALISATION DE LA TUMEUR PRIMITIVE

Une cartographie des 126 tumeurs primitives est représentée **figure 3**. Quarante-deux (73%) ALMs survenaient sur les pieds, et 34 (27%) sur les mains. Parmi les 80 lésions non-unguéales, 55 (69%) étaient observées sur les plantes, 6 (8%) sur les paumes et 19 (24%) sur les zones non glabres stricto sensu (dos des pieds, chevilles et mollets). Aucune lésion ne concernait primitivement le dos des mains. Parmi les 46 (37%) mélanomes de l'appareil unguéal, 28 (61%) survenaient sur les doigts et 18 (39%) sur les orteils. L'ongle le plus fréquemment atteint était celui du pouce [19 lésions (41%)], suivi du gros orteil [14 lésions (30%)]. Les lésions étaient réparties de façon homogène entre le côté droit et le gauche.

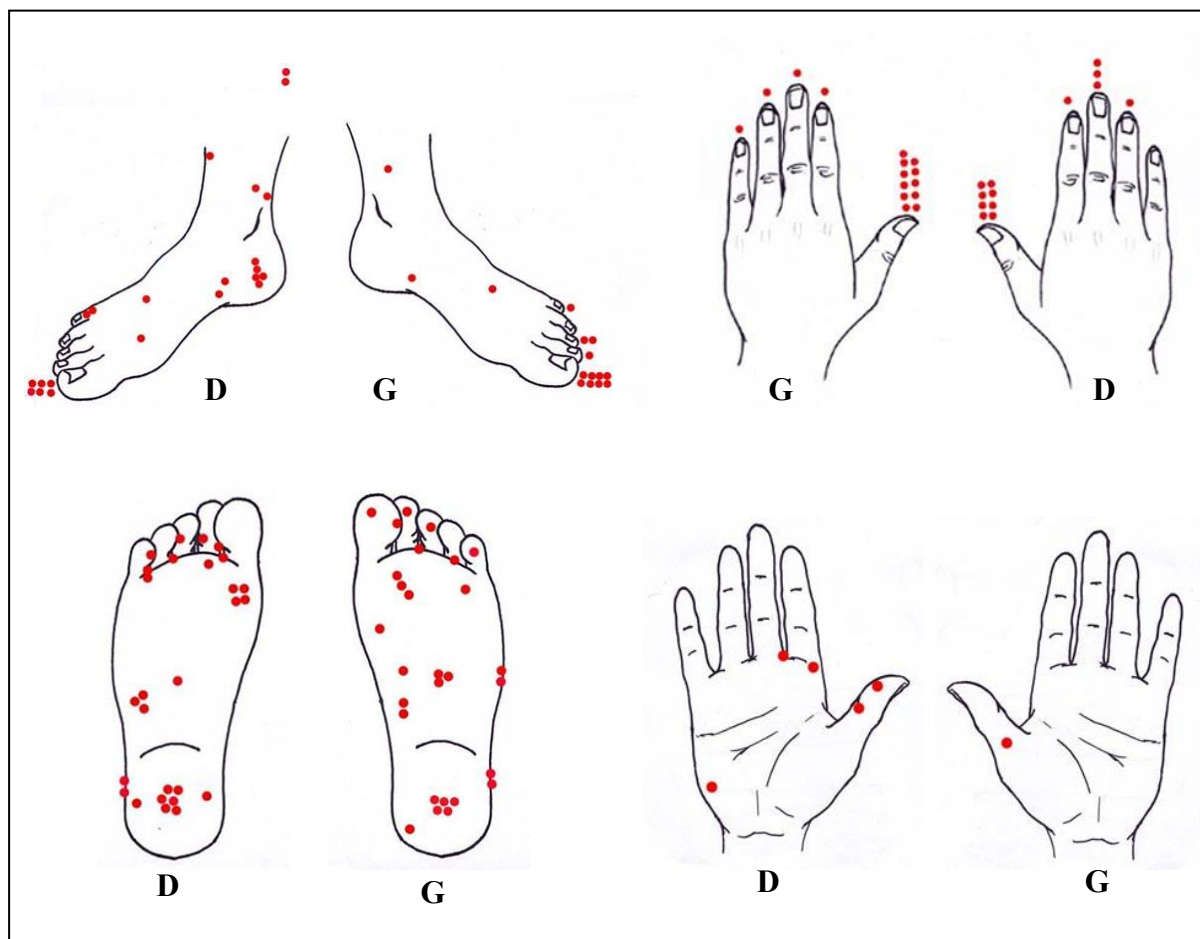


Figure 3. Localisation précise des 126 ALMs.

Chaque mélanome primitif est représenté par un point rouge. Les ALMs de l'appareil unguéal sont représentés par un point rouge en regard de l'ongle atteint (D = droite ; G = gauche).

EXPOSITION AUX ULTRA-VIOLETS

La majorité des patients à Lyon étaient de phototype III [71 (65%)]. La plupart n'avaient pas d'exposition solaire pendant leur travail (78%) et n'avaient jamais utilisé d'ultra-violets artificiels (89%). Beaucoup (79%) n'avaient également jamais séjourné plus de 6 mois dans un pays à fort ensoleillement. Seulement 14 (13%) patients avaient eu une exposition solaire importante au travail, et 12 (13%) pendant leur loisirs. Douze (11%) avaient reçu des ultra-violets artificiels dans un but esthétique ou thérapeutique (un cas de lichen plan, et un cas d'eczéma chronique des mains _ à noter que ce dernier a par la suite développé un mélanome plantaire), mais dans la majorité des cas le nombre de séances d'ultra-violets était minime (moins de 20 au total). Enfin, 10 (9%) patients avaient passé leur enfance et leur adolescence dans un pays à fort ensoleillement.

ANTECEDENTS NEOPLASIQUES

Quatre (3%) patients avaient eu 1 ou 2 mélanomes (de type histologique autre qu'acrolentigineux), diagnostiqué(s) avant l'ALM ou lors du suivi, et 6 autres (5%) avaient des antécédents familiaux de mélanome. Il n'y avait aucun cas d'ALMs multiples. Seulement 10 (8%) patients avaient développé des cancers cutanés autre que mélanome, majoritairement des carcinomes basocellulaires. On notait des antécédents familiaux de divers cancers viscéraux dans 52 (43%) cas et 14 (12%) patients étaient suivis pour des cancers non cutanés (5 adénocarcinomes bronchiques, 2 gastriques, 2 coliques, 1 prostatique, 1 thyroïdien, 1 pancréatique, 1 carcinome hépato-cellulaire, et 1 leucémie lymphoïde chronique). A noter que 3 patients avaient un antécédent familial de cancer du pancréas (2%) et un seul (1%) avait lui-même un adénocarcinome pancréatique. Une seule patiente était immunodéprimée suite à une transplantation hépatique six ans avant le diagnostic d'ALM.

TRAUMATISME PRECESSIF

Seulement 16 (13%) des 119 patients pour lesquels l'information était disponible rapportaient une histoire traumatique précessive à la découverte de la lésion tumorale. Parmi les 42 patients atteints d'ALM de l'appareil unguéal et pour lesquels l'information était disponible, 11 (26%) incriminaient un traumatisme. Ce chiffre était significativement

($p < 0,01$) plus élevé par rapport aux autres sites pour lesquels seulement 5 (6%) sur 77 notaient un traumatisme. Le traumatisme n'était pas plus fréquent sur les pieds que sur les mains. Parmi les 11 ALMs de l'ongle ayant été initialement traumatisés, 6 (55%) touchaient le gros orteil (3 droits, 3 gauches), 3 (27%) le pouce (2 droits, 1 gauche), 1 (9%) le 3^{ème} doigt droit et 1 (9%) le 4^{ème} doigt gauche. Les femmes rapportaient autant de traumatismes que les hommes. Seulement 3 patients décrivaient des traumatismes minimes mais chroniques et répétés, 2 en rapport avec leur activités professionnelles et le troisième par l'application régulière d'un fer incandescent sur le talon pour traiter les rhumes (pratiques médicales traditionnelles). Les traumatismes aigus étaient multiples : choc direct, écrasement (suivi d'une chute de l'ongle dans un cas et d'une onychodystrophie dans un autre cas), ou fracture du gros orteil. La plupart de ces traumatismes aigus précédaient immédiatement ou coïncidaient avec la découverte de la lésion primitive. Dans seulement 2 cas, le traumatisme survenait de nombreuses années (39 et 50 ans, respectivement) avant le début de la lésion et était sévère avec destruction de l'ongle et onychodystrophie définitive. Il est intéressant de noter que, le plus souvent, la lésion découverte à l'occasion d'un traumatisme se présentait à un stade avancé (une pigmentation étendue avec destruction de l'ongle ou un nodule augmentant rapidement de taille et saignant), en témoignait l'indice de Breslow moyen significativement plus élevé dans le groupe traumatisé que dans le groupe non traumatisé (3,28 vs. 2,32 mm ; $p=0,03$). Par ailleurs, les lésions achromiques étaient plus fréquentes dans ce groupe (47 vs. 23%, bien que la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,06$)).

PRESENTATION CLINIQUE INITIALE

Les données descriptives sur la présentation initiale des lésions étaient disponibles pour 112 patients. Dans 63 cas, des photographies pré-opératoires de la lésion primitive avaient été prises. La présentation clinique initiale était très variable. Trente-quatre (27%) ALMs étaient cliniquement non pigmentés (**Figures 16 et 17**). Parmi eux, 13 (38%) concernaient les ongles et 21 (62%) les plantes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la fréquence des lésions non pigmentées dans le groupe des ALMs de l'appareil unguéal comparé aux autres sites. L'indice de Breslow moyen des mélanomes achromiques (4,73 mm \pm ESM: 0,68 ; médiane: 4,00) était significativement plus élevé ($p < 0,01$) que celui des lésions pigmentées (1,64 mm \pm ESM: 0,23 ; médiane: 0,90). Par

ailleurs, seulement 4 (12%) des 34 MAL achromiques avaient un Breslow inférieurs à 1,5 mm, et parmi les 30 autres (88%), 4 (12%) mesuraient plus de 10 mm.

ALMs DES PAUMES, PLANTES, ET SITES NON GLABRES (N= 68)

Le plus grand diamètre lésionnel était mesuré dans 47 des 68 cas. Le diamètre médian était de 20 mm (moyenne: 24 ; extrême: 7 à 80). La taille de la tumeur primitive était positivement corrélée avec l'âge au diagnostic ($p < 0,01$), autrement dit les patients les plus âgés avaient les lésions les plus larges. Quarante-deux patients (62%) se présentaient avec une macule pigmentée hétérochrome, irrégulière avec des bordures géographiques (**Figure 12**). Les contours souvent déchiquetés englobaient des zones où le tégument était parfois de couleur normale. Un nodule noir parfois kératosique (lié à la localisation acrale) était observé dans 5 cas (7%). Parmi les 21 ALMs non unguéaux achromiques, 17 (81%) touchaient les plantes. Neuf (43%) lésions achromiques ressemblaient à un "botriomycome", 8 (38%) mimait une "verru", 2 (10%) se présentaient comme des macules rouges "angiomatoïdes", et 2 (10%) mimait un "intertrigo inter-orteils mycosique".

MELANOMES DE L'APPAREIL UNGUEAL (N=44)

Treize (30%) des 44 ALMs de l'appareil unguéal se présentaient sous forme d'une mélanonychie longitudinale, hétérochrome avec des nuances allant du brun clair au noir (**Figure 14**). La largeur de la bande pigmentée variait de 1 mm (dans une lésion in situ) à plus de 5 mm. Cinq des 13 mélanonychies étaient associées à une onychodystrophie. Dans 16 autres cas (36%), la tablette unguéale était entièrement pigmentée lors de la présentation initiale, associée à une dystrophie unguéale ou une fissure de la tablette dans 9 cas. Un signe de Hutchinson (**Figure 14a**) était noté dans 15 cas (34%) et la pigmentation s'étendait même à la pulpe du doigt dans 3 cas. Deux (5%) patient se présentaient d'emblée avec une tumeur bourgeonnante noire de l'ongle, associée à des reliquats de bande noire. Les 13 (30%) ALMs achromiques de l'appareil unguéal évoquaient un processus inflammatoire ou une tumeur vasculaire, soulevant parfois la tablette unguéale. Six lésions mimait un "botriomycome" (**Figure 16**), une autre lésion un "panaris" et une autre un "pseudo-kyste mucoïde".

DUREE D'EVOLUTION DE LA LESION AVANT DIAGNOSTIC ET MOTIFS DE CONSULTATION

L'intervalle entre la découverte de la lésion par le patient et le diagnostic était extrêmement variable et s'étendait de 2 mois à 30 ans. Trois patients rapportaient l'existence de la lésion depuis la naissance. Le premier motif de consultation était rarement l'apparition d'une lésion pigmentée *de novo* (parfois notée après la survenue d'un traumatisme), mais plutôt la modification ou l'absence de guérison d'une lésion préexistante. Cette modification comprenait aussi bien une augmentation en taille, en volume ou un changement de couleur. Dans certains cas, le patient consultait pour un autre motif et la lésion était alors remarquée par le clinicien ou parfois le pédicure. Seulement 26 (21%) des patients étaient symptomatiques et consultaient pour une gêne ou une douleur lors de la marche ou pour une ulcération suintante et saignotante, avec retard de cicatrisation. Le retard au diagnostic n'était pas significativement différent pour les mélanomes des pieds par rapport à ceux des mains, ni pour les ongles par rapport aux autres sites. Ce retard était similaire chez les femmes et les hommes. Après découverte par le patient ou le clinicien, la lésion n'était pas initialement diagnostiquée comme mélanome dans au moins 20% des cas. Soixante pour cent des mélanomes non diagnostiqués à la première visite concernaient les ongles et 30% d'entre eux étaient achromiques. L'erreur diagnostique initiale conduisait à un traitement médical incorrect (le plus souvent traitement antifongique), voire même à un traitement chirurgical inapproprié dans 3 (2%) cas (électrocoagulation et curetages répétés pour un diagnostic de "verru pigmentée", exérèse et cryothérapie pour un nodule plantaire, et exérèse chirurgicale d'un "pseudo-kyste mucoïde" du doigt). Dans ces 3 derniers cas, aucun examen anatomopathologique n'avait été fait pour confirmer le diagnostic clinique. Dans 2 autres cas, le diagnostic de mélanome avait été retardé du fait d'un prélèvement biopsique insuffisant.

SUIVI DES PATIENTS

La durée médiane de suivi était de 2,9 ans (0 à 18,9 ans). La survie spécifique médiane était de 13,5 ans. Le taux de survie spécifique à 5 ans était de 76%. Vingt (16%) sont décédés des suites de leur mélanome et 4 (3%) d'une autre cause. Quarante-vingt quatre patients (67%) étaient vivants sans récurrence et 18 (14%) patients étaient en vie après récurrence. La survie sans récurrence médiane était de 10,1 ans. Trente-huit (30%) avaient récidivé après un délai médian de 1,6 ans (0,1 à 15,2). Parmi ces patients, 20 (53%) sont décédés après un délai médian de 1,4 ans (0,1 à 10,4) après la première récurrence, et après un délai médian de 2,9 ans (0,3 à 18,9) après le diagnostic initial. Le premier site de récurrence et le délai d'apparition sont montrés dans le **tableau IV**. Il est intéressant de noter que 47% des récurrences sont survenues dans les 18 premiers mois après le traitement de la tumeur primitive et 76% pendant les 3 premières années après le traitement initial.

Tableau IV. Site de la première récurrence et délai médian d'apparition après le diagnostic.

Site de la première récurrence	Nombre (%) de patients (n=126)	Délai médian (mois) d'apparition de la récurrence
Pas de récurrence	88 (70%)	
Récurrence	38 (30%)	19,6
récurrence locale	9 (24%)	33
ganglions loco-régionaux	9 (24%)	23
ganglions à distance	5 (13%)	15
métastases en transit	6 (16%)	7
nodules sous-cutanés et ganglions régionaux	3 (8%)	29
foie	1 (3%)	9,5
système nerveux central	1 (3%)	20
sites multiples	4 (11%)	10

INFLUENCE DES FACTEURS EPIDEMIO-CLINIQUES SUR LA SURVIE

ANALYSE UNIVARIEE DES FACTEURS EPIDEMIO-CLINIQUES

En plus de l'indice de Breslow ($p < 0,01$) et du niveau de Clark ($p < 0,01$), l'analyse univariée a identifié 2 variables cliniques diminuant significativement à la fois la survie spécifique et la survie sans récurrence : le sexe masculin ($p < 0,01$) et l'achromie ($p < 0,01$). L'âge au diagnostic, le site tumoral, l'exposition solaire, les antécédents, la notion de traumatisme préexistant, et la durée d'évolution avant diagnostic n'ont pas été retrouvés statistiquement significatifs pour l'impact sur les survies. Les courbes de survies spécifiques et sans récurrence en fonction du sexe et de la présence ou non d'une pigmentation clinique sont représentées **figures 4 et 5**.

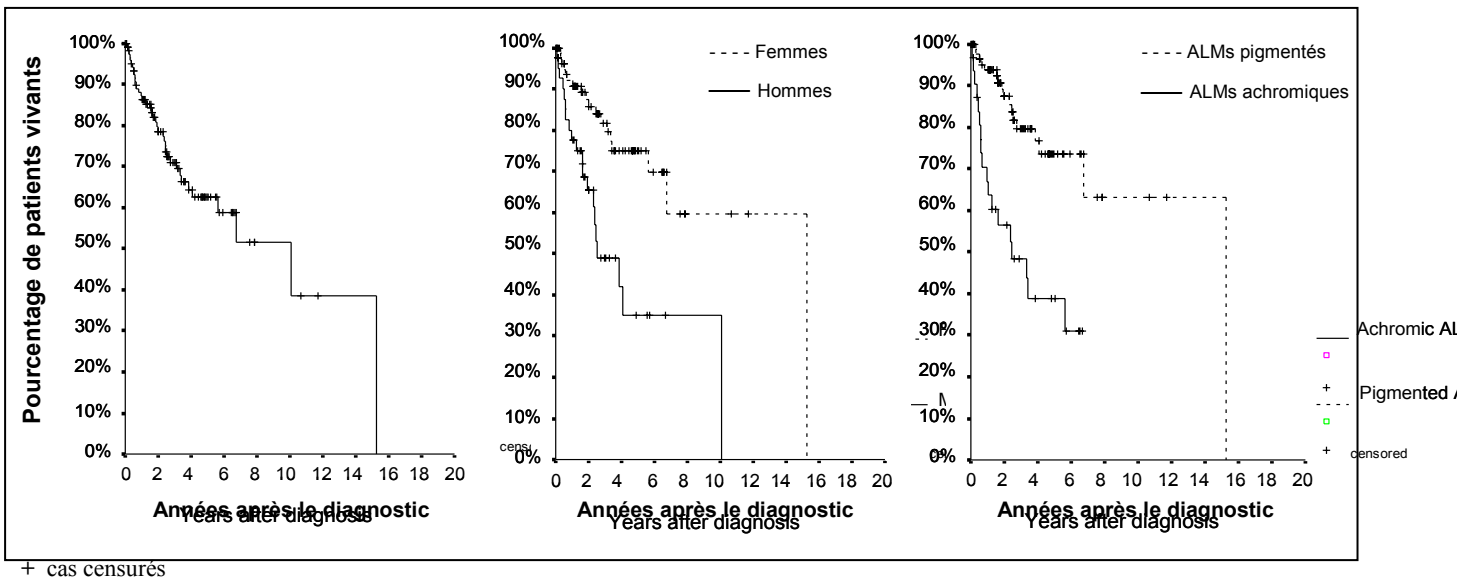


Figure 4. Courbes de survie sans récidence (KAPLAN-MEIER).

- à gauche: pour les 126 patients.
- au centre: en fonction du sexe (hommes / femmes).
- à droite: en fonction de la présence ou non d'une pigmentation macroscopique (ALMs pigmentés/ ALMs achromiques).

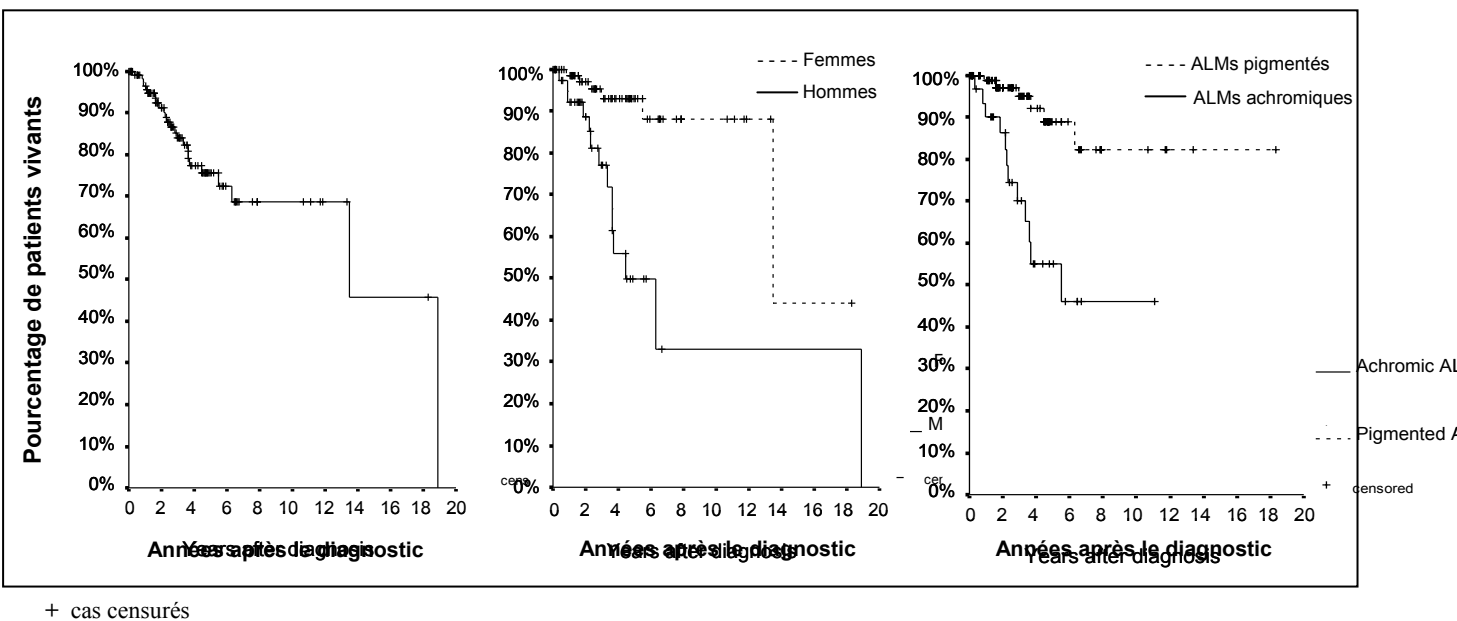


Figure 5. Courbes de survie spécifique (KAPLAN-MEIER).

- à gauche: pour les 126 patients.
- au centre: en fonction du sexe (hommes / femmes).
- à droite: en fonction de la présence ou non d'une pigmentation macroscopique (ALMs pigmentés/ ALMs achromiques).

ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS EPIDEMIO-CLINIQUES : MODELE DE COX

L'indice de Breslow étant le principal facteur pronostique du mélanome, nous avons choisi de le comparer aux facteurs cliniques étudiés et de l'introduire dans un modèle de COX multivarié incluant le sexe et l'achromie, ces deux derniers facteurs ressortant statistiquement significatifs dans l'analyse univariée préliminaire. Le niveau de Clark n'a pas été utilisé pour le COX, car étant très corrélé ($p < 0,01$) et donc confondu avec le Breslow. Comme le montrent les **tableaux V et VI**, le sexe masculin, l'achromie et le Breslow sont restés en analyse multivariée des facteurs pronostiques indépendants à la fois pour la survie sans récurrence et la survie spécifique. Les hommes étaient associés ($p < 0,01$) à un plus grand risque de récurrence [Hazard Ratio (HR): 3,35] et à un plus mauvais pronostic (HR: 5,92), indépendamment du Breslow. L'achromie était également associée à une augmentation du risque de récurrence (HR 2,98 ; $p < 0,01$) et de décès (HR: 3,14 ; $p = 0,03$).

Tableau V. Modèle de COX multivarié des facteurs cliniques pour la survie sans récurrence.

Facteurs étudiés	Hazard Ratio	Intervalle de confiance à 95%	Significativité
indice de Breslow*	1,09	1,01 – 1,18	p = 0,03
sexe			
femme	1	-	-
homme	3,35	1,66 – 6,76	p < 0,01
pigmentation clinique			
présente	1	-	-
absente	2,98	1,44 – 6,13	p < 0,01

*variable continue

Tableau VI. Modèle de COX multivarié des facteurs cliniques pour la survie spécifique.

Facteurs étudiés	Hazard Ratio	Intervalle de confiance à 95%	Significativité
indice de Breslow*	1,17	1,03 – 1,32	p = 0,01
sexe			
femme	1	-	-
homme	5,92	2,04 – 17,21	p < 0,01
pigmentation clinique			
présente	1	-	-
absente	3,14	1,13 – 8,68	p = 0,03

*variable continue

DISCUSSION

CONTEXTE ETHNIQUE

Le contexte ethnique de l'ALM est particulier, puisqu'il touche des populations qui ont habituellement moins de facteurs de risque de mélanome. Une étude récente américaine confirmait cette plus grande proportion d'ALMs dans les populations non blanches : 36% des mélanomes dans la population noire, 18% dans la population asiatique, contre seulement 9% chez les blancs hispaniques et 1% chez les blancs non-hispaniques (Bradford PT, 2009). Dans cette même étude, l'incidence de l'ALM était similaire dans la population blanche non-hispanique et dans la population noire (1,8 cas/1 000 000 habitants/an), avec seulement de différences lorsqu'on comparait certains sous-groupes (ainsi, l'incidence était plus élevée chez les blancs hispaniques comparé aux blancs non-hispaniques, et plus faible chez les asiatiques comparé aux blancs non-hispaniques). Il est toutefois vraisemblable que l'incidence des ALMs soit la même dans tous les groupes ethniques, et que la plus grande proportion observée dans les populations noires et asiatiques soit due à une relative plus faible incidence des autres sous-types (Cress RD, 1997 ; Kato T, 1999).

Notre série d'ALMs (n=126) était quasi exclusivement composée d'une population blanche (une seule patiente était asiatique).

SEXE

Des résultats contradictoires ont été décrits sur la prédominance sexuelle. Le sexe ratio H/F variait de 1/0,7 à 1/0,9 dans certaines petites séries (Krementz ET, 1982 ; Ridgeway CA, 1995 ; Sutherland CM, 1993), pour s'inverser et atteindre 1/1,2 à 1/1,6 dans d'autres (Cascinelli N, 1994 ; Nagore E, 2009 ; Paladugu RR, 1983 ; Shaw JH, 1988). Dans notre série, il y avait une nette prépondérance féminine (sexe ratio H/F=1/1,86). Bien que Nagore et collaborateurs aient également noté une petite prédominance féminine, il n'y avait pas de différence statistiquement significative avec le groupe des autres mélanomes cutanés (Nagore E, 2009). Il n'y avait pas non plus de différence sexuelle statistiquement significative entre les différents groupes topographiques (Banfield CC, 1998 ; Daly JM, 1987 ; Miura S, 1985). La cohorte américaine confirmait notre observation que l'indice de Breslow au diagnostic était supérieur chez les hommes que chez les femmes (Bradford PT, 2009).

AGE AU DIAGNOSTIC

Tous les auteurs s'accordent pour dire que l'âge médian au diagnostic de l'ALM est plus élevé que pour les mélanomes tous types confondus. L'âge moyen au diagnostic variait de 59 à 63 ans dans les séries antérieures (Cascinelli N, 1994 ; Kuchelmeister C, 2000 ; Ridgeway CA, 1995 ; Shaw JH, 1988 ; Sutherland CM, 1993), avec un pic d'incidence pendant la septième décennie. Ceci était également observé dans les séries de mélanomes de l'appareil unguéal, avec un âge moyen de 55-65 ans (Banfield CC, 1998 ; Blessing K, 1991 ; Kato T, 1996 ; Miura S, 1985 ; O'Leary JA, 2000 ; Patterson RH, 1980 ; Quinn MJ, 1996 ; Rigby HS, 1992). L'âge moyen et l'âge médian au diagnostic dans notre série était similaire (63 ans). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre hommes et femmes (65,5 ans pour les hommes et 61,9 ans pour les femmes). L'étude épidémiologique récente des registres américains (Bradford PT, 2009) retrouvait un âge moyen au diagnostic identique au nôtre (62,8 vs. 58,5 ans pour les autres mélanomes, 63,1 pour les hommes et 62,2 pour les femmes).

Les cas pédiatriques sont exceptionnels, avec seulement de rares cas de mélanomes de l'appareil unguéal *in situ* chez des enfants (Kato T, 1989). Il est intéressant de noter que la revue des séries antérieurement publiées ne montre pas de changement significatif dans le pic d'incidence malgré les progrès faits auprès du public et des cliniciens dans le dépistage et le diagnostic précoce des mélanomes. L'étude américaine retrouvaient une augmentation des taux d'incidence avec les tranches d'âge entre 2000 et 2005 (Bradford PT, 2009), passant de 0,1 cas/1 000 000 habitants/an chez les moins de 20 ans à 9,3 cas/1 000 000 habitants/an dans la tranche d'âge 80-84 ans.

Dans notre série, plus l'âge était avancé, plus la lésion était grande ($p < 0,01$), suggérant une très longue phase de croissance horizontale indolente et insidieuse d'une lésion pigmentée dans une topographie souvent cachée (Sutherland CM, 1993).

TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS

Dans notre série, la plupart des ALMs survenaient sur les pieds (73%). Le nombre d'ALMs des pieds est 5 à 16 fois plus important que celui des mains (Cascinelli N, 1994 ; Krementz ET, 1982 ; Palagadu RR, 1983 ; Ridgeway CA, 1995 ; Shaw JH, 1988 ; Sutherland CM, 1993). La rareté des mélanomes cutanés palmaires semble être une constante dans les

différentes séries de mélanomes. La cohorte américaine (Bradford PT, 2009) notait également cette prépondérance sur les membres inférieurs (78,3%) aussi bien chez les hommes que chez les femmes, alors que les autres mélanomes cutanés surviennent préférentiellement sur le tronc (38,7%), avec une prédominance sur le tronc chez les hommes (47,4%) et sur les MI chez les femmes (35,9%).

A l'inverse, les mélanomes de l'appareil unguéal sont plus fréquents (52-76%) sur les doigts que sur les orteils (Banfield CC, 1998 ; Blessing K, 1991 ; Miura S, 1985 ; Möhrle M, 2002 ; O'Leary JA, 2000 ; Tan KB, 2007) . De même, dans notre série de 46 mélanomes de l'appareil unguéal, 28 (61%) survenaient sur les doigts et 18 (39%) sur les orteils.

FACTEURS ETIOPATHOGENIQUES

Les facteurs étio-pathogéniques de l'ALM sont encore mal connus. Certains facteurs de risque classiques du mélanome, comme le phototype clair, l'exposition solaire, les coups de soleil dans l'enfance et les antécédents personnels ou familiaux de mélanome, semblent avoir moins d'impact dans les lésions acrales.

EXPOSITION AUX UV

Bien qu'il ait été dit que l'exposition solaire était associée à un risque plus élevé de mélanome acral dans les populations blanches (Green A, 1999), il est difficile de concevoir un rôle direct de l'exposition solaire dans ces localisations glabres et unguéales qui sont en général protégées par les vêtements et couvertes d'une épaisse couche granuleuse ou d'une tablette unguéale. De plus, la tablette unguéale semble être un écran solaire efficace, qui ne permet qu'une petite transmission des UVB (Parker SG, 1983) . Dans notre série, il n'y avait pas d'évidence de surexposition solaire chez les patients. Seulement 2 patients avaient reçu une photothérapie, un pour un lichen plan et un autre pour un eczéma des mains (ce dernier développa paradoxalement un ALM plantaire). Un cas d'ALM *in situ* du dos avait été rapporté chez un patient japonais traité par photothérapie pour un psoriasis (Kato T, 1996). Une étude postérieure à la nôtre ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre leur 46 ALMs et les 932 autres mélanomes cutanés (SSM, LMM, NM) en termes de phototype, de couleur des yeux et de cheveux, et de présence ou non de lentigines et de kératoses actiniques, qui sont des lésions témoins de l'exposition solaire (Bradford PT, 2009).

FACTEURS GÉNÉTIQUES

Nagore et collaborateurs ont également pris en compte les antécédents néoplasiques personnels et familiaux et les ont comparés aux autres mélanomes. Il n'y avait pas de différence en termes d'antécédents personnels ou familiaux d'autres cancers cutanés (mélanome ou non). Par contre, le groupe d'ALMs avait statistiquement plus de cancers non cutanés (22,2 vs. 7,1%) et d'antécédents familiaux de cancer autres que mélanomes (58,1 vs. 36,4%), avec un Odd Ratio de 2,6 et 2,3 pour les antécédents personnels et familiaux, respectivement. Il s'agissait de cancers bronchiques, mammaires, ovariens, hématologiques, et de néoplasies dans un cadre syndromique comme les néoplasies endocriniennes multiples ou le syndrome de Lynch (Nagore E, 2009).

On estime que 5 à 12% des mélanomes cutanés sont familiaux (Goldstein AM, 2001), avec un taux de 8% retrouvé dans la population française (Grange F, 1995). Dans les mélanomes familiaux, le gène de susceptibilité le plus souvent identifié est le gène CDKN2A, localisé sur le bras court du chromosome 9 (9p21). C'est un gène suppresseur de tumeur qui code pour deux protéines distinctes : p16^{INK4a} et p14^{ARF}, capables d'inhiber les kinases cycline-dépendantes et ainsi de réguler la réplication cellulaire. Les mutations du gène CDKN2A (p16^{INK4a}) prédisposent également au cancer du pancréas (Goldstein AM, 1995) qui est le deuxième cancer par ordre de fréquence dans ces familles après le mélanome. Dans notre série, 3 patients avaient un antécédent familial de cancer du pancréas et un avait lui-même un adénocarcinome pancréatique.

A notre connaissance, aucun cas familial d'ALMs n'a été rapporté. La revue des antécédents de nos patients et de leur famille n'a pas permis non plus de mettre en évidence de susceptibilité particulière. Il n'y avait aucun cas d'ALMs multiples dans notre série, mais des cas d'ALMs multiples ont été rapportés chez 4 patients Afro-Américains (Hutcheson AC, 2007). Seulement 6 (5%) des 126 patients avaient un antécédent de mélanome dans la famille, mais dont le sous-type n'était pas précisé. Quelques associations morbides sporadiques ont été rapportées avec les ALMs, mais sans réel lien prouvé : un cas d'ALM du troisième espace inter-orteil droit chez un patient atteint d'un syndrome de DOWN (Nakano J, 1993) ; plusieurs cas rapportés, le plus souvent japonais, de mélanome acral (sans précision cependant sur le sous-type histologique) survenus sur des kératodermies palmo-plantaires congénitales de causes diverses (maladie de Meleda, syndrome de Papillon-Lefèvre, kératodermies palmo-plantaires de Vörner, de Greither, areata de Siemens, de Unna-Thost, striée de Brünauer-Fuhs-Siemens, focale, syndrome d'Olmsted...) (Nakajima K, 2008).

RÔLE DES TRAUMATISMES

La pathogénie des ALMs étant encore obscure, des hypothèses ont été proposées. Le traumatisme a longtemps été évoqué dans la survenue des ALMs, notamment du fait d'une topographie sur les zones de pression (talon et tête des métatarsiens) et exposée au traumatisme (en particulier au pouce et au gros orteil). Des controverses persistent encore, notamment en ce qui concerne les mélanomes de l'appareil unguéal. Une étude cas-témoin australienne (les témoins étaient des personnes sans antécédent de mélanome de même sexe, âge et ville de résidence) retrouvait une association significative entre la notion de traumatisme précessif et la survenue de mélanome palmo-plantaire (sans précision sur le type histologique), avec un risque relatif de 5 ; mais les auteurs n'ont pu déterminer si le mélanome était survenu sur le même site que le traumatisme... (Green A, 1999). La fréquence des traumatismes étaient rapportés entre 25 à 55% selon les séries (Kato T, 1996 ; Kato T, 1999 ; Miura S, 1985 ; Papachristou DN, 1982 ; Patterson RH, 1980 ; Quinn MJ, 1996 ; Rigby HS, 1992). Ce taux était moins élevé dans notre série (13%). Les mélanomes de l'appareil unguéal étaient plus souvent traumatisés que les autres sites. Les mains l'étaient autant que les pieds et les femmes relataient une histoire traumatique autant que les hommes. Möhrle et Hafner (Möhrle M, 2002) avaient suggéré un lien possible entre le traumatisme et le mélanome du fait de la forte prépondérance des mélanomes de l'ongle sur le pouce et le gros orteil, qui sont plus exposés aux traumatismes. Bien que nous ayons également noté cette prépondérance dans notre série de mélanome de l'appareil unguéal (68% des ALMs des ongles des doigts survenaient sur le pouce et 78% des ALMs des ongles des orteils sur le gros orteil), il faut garder en mémoire que l'incidence des mélanomes est faible par rapport à la grande fréquence des traumatismes dans ces localisations (Briggs JC, 1984). La fréquente survenue sur le pouce et le gros orteil pourrait simplement être le fait d'une matrice unguéale beaucoup plus grande (Banfield CC, 1998). De plus, le rôle des traumatismes sur la survenue des mélanomes n'a jamais été démontré sur aucun site. Les cas dans lesquels le traumatisme précède immédiatement la découverte du mélanome doivent être considérés comme une coïncidence ou comme étant un évènement permettant d'attirer l'attention du patient vers une lésion déjà présente. Dans l'hypothèse d'un possible lien causal, seules les blessures touchant la matrice, longtemps avant l'apparition d'une lésion suspecte, et créant des modifications de l'appareil unguéal ou les microtraumatismes chroniques répétées devraient être pris en compte. Seulement 5 (4%) de nos cas remplissaient ces conditions (3 cas de traumatismes chroniques et répétés et 2 cas de traumatismes violents survenus dans l'enfance). Dans la plupart des cas,

le traumatisme permettait d'attirer l'attention du patient sur une lésion malheureusement déjà avancée, comme en témoigne l'indice de Breslow plus élevé des lésions 'post-traumatiques' (3,28 vs. 2,3 mm ; p=0,03).

CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

LE RETARD DIAGNOSTIQUE

Le retard au diagnostic est habituel dans l'ALM, et le délai rapporté varie de 1 à 3,7 ans dans les séries les plus représentatives (Kato T, 1996 ; Papachristou DN, 1982 ; Patterson RH, 1980 ; Quinn MJ, 1996 ; Rigby HS, 1992). Beaucoup de facteurs y contribuent: un âge avancé des patients, une localisation souvent cachée, une présentation clinique souvent inhabituelle et l'absence fréquente de pigmentation. La durée d'évolution de la lésion avant diagnostic était difficile à évaluer dans notre série car basée sur l'interrogatoire des patients et sujet de ce fait à un biais de mémorisation. Elle s'étalait de 2 mois à 30 ans. Ces longs délais semblaient résulter aussi bien de la négligence du patient lui-même que d'un mauvais diagnostic de la part du clinicien, dermatologue ou non. Une étude française multicentrique a été conduite pour évaluer la responsabilité du patient et du praticien dans le retard au diagnostic (Richard MA, 2000). De façon surprenante, l'épaisseur de la tumeur n'était que faiblement corrélée au retard diagnostique (Richard MA, 2000). Cependant, les auteurs ont constaté que les ALMs et l'absence de pigmentation étaient associés à de plus longs délais diagnostiques (37% des ALMs et 42% de tous les mélanomes achromiques ont été examinés plusieurs fois par un médecin avant l'exérèse, contre 16,5% pour les SSM et 17,4% pour les mélanomes pigmentés) ainsi qu'à des procédures thérapeutiques inappropriées. Le taux de diagnostic erroné (c'est-à-dire les mélanomes n'ayant pas été étiquetés comme tels cliniquement lors de la première consultation) était d'au moins 20% dans notre série. Metzger (Metzger S, 1998) et Bennett (Bennett DR, 1994) ont rapporté une prévalence de diagnostics erronés de, respectivement, 54% dans le mélanome acral et jusqu'à 68% dans le mélanome du pied, significativement associée dans ces deux études à une plus grande épaisseur tumorale. Dans notre série, 60% des lésions non initialement diagnostiquées concernaient l'appareil unguéal, et près de la moitié était achromiques. De façon non surprenante, un tiers des lésions qui n'ont pas été identifiées comme mélanomes étaient achromiques.

ACHROMIE ET PIEGES DIAGNOSTIQUES

L'absence de pigmentation n'est pas inhabituelle dans les ALMs, et est observée dans 27% de nos cas (représentant 28% des ALMs de l'appareil unguéal et 26% des ALMs palmo-plantaires). Ceci contraste avec la faible proportion d'achromie (10%) retrouvée dans les autres sous-types de mélanomes (Kato T, 1996 ; Richard MA, 2000). L'achromie est considérée comme plus fréquente dans le mélanome de l'appareil unguéal que dans les formes palmo-plantaires [avec une prévalence de 13 à 23% (Fortin PT, 1995 ; Kato T, 1989 ; Miura S, 1985 ; Rigby HS, 1992)], différence statistique non retrouvée dans notre étude. Les lésions achromiques étaient confondues avec des lésions bénignes (onychomycose, verrue plantaire, crise de goutte, pseudo-kyste mucoïde, granulome pyogénique ou botriomycome, lésions inflammatoires, paronychie chronique, panaris), conduisant à un traitement médical inadéquate dans 20% des cas, voire même à un traitement chirurgical inapproprié dans 2% des cas.

FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES

De rares séries antérieures s'étaient intéressées au pronostic des ALMs comme entité distincte. Kuchelmeister et collaborateurs (Kuchelmeister C, 2000), dans une série de 67 ALMs, ont rapporté un taux de survie à 5 ans de 71%, similaire à celui rapporté par Kato et coll. (Kato T, 1999). Nos résultats sont également comparables, avec un taux de survie spécifique à 5 ans de 76%. L'étude récente de la grande cohorte américaine (Bradford PT, 2009) retrouvait des taux de survie à 5 ans de 80,3% et à 10 ans de 67,5%, nettement inférieurs aux autres mélanomes (91,3% et 87,5%, respectivement).

Notre série nous a permis d'identifier le sexe et la présence ou non de pigmentation comme facteurs pronostiques significatifs à la fois pour la survie spécifique et la survie sans récurrence. L'indice de Breslow était certes significativement plus élevé ($p < 0,01$) chez les hommes que chez les femmes (indice de Breslow moyen de 3,12 vs. 2,17 mm). Mais indépendamment du Breslow, les hommes avaient statistiquement 5,9 fois plus de risque de décéder que les femmes ($p < 0,01$) et 3,3 fois plus de risque de récidiver ($p < 0,01$). Ces résultats n'ont pas été confirmés par la cohorte américaine. Bien qu'ils aient trouvé des taux de survie à 5 et 10 ans chez les femmes significativement plus élevés que chez les hommes (85,6 et 76% respectivement vs. 73,8 et 56,7%), il n'y avait pas de différence statistiquement significative après contrôle par l'indice de Breslow (Bradford PT, 2009).

Dans notre étude, à indice de Breslow équivalent et dans le même groupe de sexe, les patients ayant une forme achromique d'ALM récidivaient plus vite que ceux ayant un mélanome pigmenté ($p < 0,01$), avec un risque relatif de 3 de récidiver après traitement et de décéder. Les lésions achromiques étaient également significativement ($p < 0,01$) plus épaisses (indice de Breslow moyen de 4,73 mm) que les pigmentées (indice de Breslow moyen de 1,64 mm). L'épaisseur plus grande des ALMs achromiques pourrait être liée à un plus grand taux d'erreurs diagnostiques, et à une phase verticale de croissance plus agressive avec dédifférentiation (et donc perte de la capacité de synthèse de mélanine) des mélanocytes malins. Ce plus mauvais pronostic des variants achromiques a été antérieurement rapporté dans les mélanomes de l'appareil unguéal (Papachristou DN, 1982 ; Quinn MJ, 1996). Comme dans les séries antérieures, l'impact pronostique sur la survie du site tumoral [non-unguéal vs. unguéal (Daly JM, 1987 ; Kato T, 1996 ; O'Leary JA 2000 ; Slingluff CL, 1990) ou main vs. pied (Fortin PT, 1995)] et de l'âge au diagnostic (Sutherland CM, 1993) n'a pas été trouvé.

Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases

A. Phan, S. Touzet,* S. Dalle, S. Ronger-Savlé, B. Balme and L. Thomas

Department of Dermatology, Hôtel Dieu, Claude Bernard University, 69288 Lyon cedex 02, France

*Technology Assessment Unit, Department of Medical Information, Hôpitaux de Lyon, Claude Bernard University, 69424 Lyon cedex 03, France

Summary

Correspondence

Luc Thomas.

E-mail: luc.thomas@chu-lyon.fr

Accepted for publication

20 February 2006

Key words

achromic melanoma, acral lentiginous melanoma, melanoma, prognosis, skin cancer

Conflicts of interest

None declared.

Background Although the histopathological subtype of melanoma has not been clearly proven to carry independent prognostic significance, acral lentiginous melanoma (ALM) seems to confer a poorer prognosis mainly because disease is often more advanced at the time of diagnosis.

Objectives To investigate the distinctive epidemiological and clinical characteristics of ALM, a peculiar histological entity, and to identify prognostic factors.

Methods We performed a register-based review of cases from a single large referral centre, the University Hospital Department of Dermatology, Lyons, France. We reviewed patient demographics, the initial presentation of the lesion, and clinical outcome. ALM-specific and disease-free survival were estimated using the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test. A Cox model was used to identify prognostic factors.

Results One hundred and twenty-six patients were identified as having histopathology-proven ALM in our melanoma patient register from 1996 to 2004. There were 46 (37%) subungual ALM and 80 (63%) ALM on soles, palms and nonvolar sites. The mean age at diagnosis was 63 years. There were 44 (35%) men and 82 (65%) women, sex ratio M/F 1 : 1.86. The mean Breslow thickness was 2.51 mm (range: in situ to 20 mm). There was no evidence of overexposure to ultraviolet radiation, nor was there found a predisposing genetic trait. Only 16 (13%) patients recalled a history of trauma. Thirty-four ALM (28%) were unpigmented. The median ALM-specific and disease-free survival were 13.5 and 10.1 years, respectively. The 5-year survival rate was 76%. Multivariate analysis identified tumour thickness, male gender and amelanosis as independent clinical prognostic factors for both ALM-specific and disease-free survival.

Conclusions Our study provides specific information on the clinical characteristics and outcome of this uncommon histological subtype of melanoma. However, the pathogenesis remains unknown. Breslow thickness, male gender and amelanosis were significantly associated with a poorer prognosis.

Acral lentiginous melanoma (ALM) is the fourth main type of malignant melanoma. Reed¹ introduced the concept of ALM as a distinct histopathological subtype in 1976, and it is well recognized by pathologists and dermatologists today. Its definition is as much clinical as histopathological: the term 'acral' implies its anatomical location on the extremities and 'lentiginous' the distinctive histopathological pattern of radial growth phase. The nail apparatus or subungual melanoma is one anatomical variant of ALM, of which the first detailed clinical description was attributed to Hutchinson in 1886.²

In the white-skinned population, ALM accounts for a small portion of all melanomas, 1–7% according to previous

series.^{3–8} This proportion increases in nonwhite populations, reaching 58% of all cutaneous melanomas in a recent Asian cohort,⁹ and was estimated to be 60–70% in a black-skinned population.¹⁰ The subungual variant is even rarer, accounting for only 1–2% of all cutaneous melanomas in white-skinned populations^{7,11–13} and 10–20% in Asians.^{14,15} It is noteworthy that not all acral melanomas are of the lentiginous type, but ALM is the most prevalent histopathological type in this anatomical location. ALM may occur on the dorsum of hands and feet and other types of melanoma may be seen on palms and soles. The frequency of ALM is reported to vary from 40% to 80% of all melanomas located on the extremities.^{4,16,17} Most

previous published series have grouped ALM with other melanomas of the extremities, sometimes without taking into account the different histopathological subtypes. Because of the low incidence of ALM, clinical experience is limited to a few centres, and controversies persist regarding the pathogenesis, natural history and clinicopathological features that might influence prognosis.

Although the histopathological subtype of melanoma has not been clearly proven to carry independent prognostic significance,^{4,5,17} ALM seems to confer a poorer prognosis mainly because disease is often more advanced at time of diagnosis. However, nobody can deny that ALM exhibits distinctive epidemiological, clinical and pathological features, different from other melanoma subtypes. In order to evaluate ALM as a histopathological-specific entity and not as a site-specific entity, we have reviewed our experience with ALM. We present one of the largest series of cases of ALM from a single referral centre. The aim of our study was better to define clinical characteristics and outcome, and to evaluate their prognostic values. We will present in a separate paper our histopathological and histoprognostic findings.

Patients and methods

Setting

From January 1996 to December 2004, 1976 patients with melanoma were followed up at the Department of Dermatology, Hôtel-Dieu University Hospital, Lyons. Among these 1976 patients, recorded in a melanoma register, 126 cases (6%) of ALM were identified and the diagnosis was confirmed by systematic review of the slides. All histopathological data will be described in another paper. Mucosal melanomas which also have a histopathological lentiginous pattern were excluded (a recently introduced subtype called 'mucosal lentiginous melanoma' now encompasses such cases).

Patients

For each patient, the following clinical data were retrieved from medical records: age at the time of diagnosis, gender, racial origin, skin type (I, II, IIIa, IIIb, IV, V or VI) according to Fitzpatrick, the presence or absence of a history of trauma, circumstances of diagnosis, duration of the lesion before diagnosis, and personal and family history of melanoma, nonmelanoma skin cancer, and other noncutaneous cancers. Evaluation of exposure to ultraviolet (UV) radiation was based on records of sun exposure during professional activity and during activities in spare time (scored as 'no exposure', 'slight', 'moderate' or 'marked'), the use of artificial UV radiation (for aesthetic or therapeutic use), and stays in sunny countries of over 6 months. The delay to diagnosis was recorded as the time between the first observation of the lesion by the patient or by the clinician and the biopsy-proven diagnosis. In case of incomplete or unavailable information, telephone interviews of the patients or of their general practitioners were systemat-

ically used. Clinical description of the primary lesion was based on clinical records, direct questionnaires to the patients and review of clinical preoperative photographs. These characteristics of the primary lesion were reviewed: initial presentation or symptoms, precise anatomical site, maximum diameter of the lesion, presence or absence of pigmentation, presence or absence of Hutchinson's sign for the subungual melanomas. For each patient, information on follow-up was recorded: occurrence and date of recurrence, type of recurrence (local, i.e. on the primary melanoma excision scar and within a 2-cm margin from it, in-transit, nodal and/or distant metastases), and clinical status at the latest contact (alive without evidence of recurrence, alive after recurrence, dead of the disease, dead of another disease).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed at an independent biostatistical unit (S.T.). To compare the baseline characteristics of subgroups we used Pearson's χ^2 test for categorical variables and either ANOVA or the nonparametric Kruskal–Wallis test or Spearman's correlation for continuous variables as appropriate. ALM-specific survival (from the date of the diagnostic biopsy to the patient's melanoma-related death or last visit) and disease-free survival (from the diagnosis until the first recurrence) were estimated using the Kaplan–Meier method with censored data. The log-rank test was used to evaluate the statistical significance of candidate variables for inclusion in multivariate analyses. To identify the prognostic factors influencing progression-free and specific survival, a Cox proportional hazards model was used in which significant covariates coming from the univariate analysis ($P < 0.10$) were introduced stepwise to obtain the final model. All tests were two-sided. Analyses were performed using the SPSS 10.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.).

Results

Summarized clinical data obtained from 126 cases of ALM are listed in Table 1. The mean \pm SEM Breslow thickness was 2.51 ± 0.27 mm (median 1.45; range: in situ to 20.00 mm). Breslow thickness was unavailable for only two patients because their disease was too advanced to expect anything from surgery of the primary tumour.

Race, sex and age

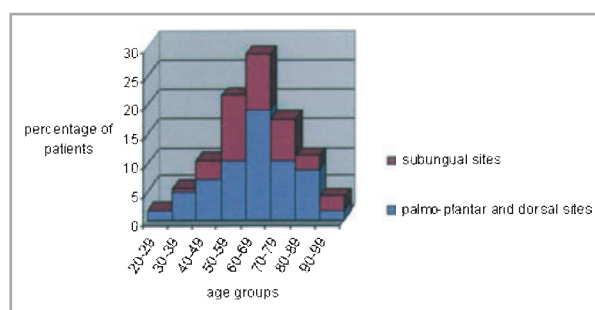
Our patient population was almost exclusively white-skinned; only one patient was Asian.

There were 82 (65%) women and 44 (35%) men, with a male/female ratio of 1 : 1.86. The sex ratio was not significantly different between the subungual melanomas subgroup and the 'other location' subgroup. Men had a mean \pm SEM Breslow thickness of 3.12 ± 0.43 mm (median 2.10) and women had a statistically significantly ($P < 0.01$) lower mean \pm SEM Breslow thickness of 2.17 ± 0.35 mm (median 1.05).

Table 1 Characteristics of the patients

Characteristics	Number (%) of patients
Sex (n = 126)	
Men	44 (35%)
Women	82 (65%)
Sex ratio M/F	1 : 1.86
Age (years) at diagnosis (n = 126)	
Range	28–91
Mean	63
Median	63
Localization of the primary lesion (n = 126)	
Feet	92 (73%)
Hands	34 (27%)
Nails	46 (37%): 18 (39%) toenails; 28 (61%) fingernails
Phototype (n = 109)	
I	5 (5%)
II	14 (13%)
IIIa	35 (32%)
IIIb	36 (33%)
IV	16 (15%)
V	3 (3%)
Sun exposure during professional activities (n = 105)	
No exposure	82 (78%)
Slight	2 (2%)
Moderate	7 (7%)
Marked	14 (13%)
Sun exposure during spare time (n = 91)	
No exposure	24 (26%)
Slight	28 (31%)
Moderate	27 (30%)
Marked	12 (13%)
Use of artificial ultraviolet radiation (n = 107)	
No	95 (89%)
Yes	12 (11%)
Stayed in a sunny country more than 6 months (n = 106)	
No	84 (79%)
Yes	12 (11%)
During infancy	10 (9%)
Personal history of melanoma (n = 126)	
No	122 (97%)
Yes	4 (3%)
Family history of melanoma (n = 121)	
No	115 (95%)
Yes	6 (5%)
History of trauma (n = 119)	
No	103 (87%)
Yes	16 (13%)
Duration of the lesion (n = 115)	
≤ 1 year	41 (36%)
1–2 years	37 (32%)
> 2–10 years	22 (19%)
> 10 years	15 (13%)
Clinical pigmentation of the primary lesion (n = 122)	
Amelanotic	34 (28%)
Pigmented	88 (72%)

The age of the patients at diagnosis ranged from 28 to 91 years (mean 63; median 63). The peak incidence was in the seventh decade of life, as shown in Figure 1. Age at diag-

**Fig 1.** Age distribution of the patients.

nosis was not significantly different among men and women; it also did not differ among different location groups (nail vs. extraungual; hands vs. feet).

Location of the primary lesion

The precise location of the primary lesion is shown in Figure 2 for all 126 patients. Ninety-two (73%) ALM arose on the feet, and 34 (27%) on the hands. Among the 80 nonungual lesions, 55 (69%) were observed on the soles, six (8%) on the palms and 19 (24%) on the nonvolar skin of the foot (dorsum, ankle and calf). We did not find any case on the dorsum of the hands. Among the 46 (37%) subungual melanomas, 28 (61%) were observed on the fingernails and 18 (39%) on the toenails. The commonest location of subungual melanoma was the thumb [19 lesions (41%)] followed by the great toe [14 lesions (30%)]. The lesions were distributed approximately equally between the right and the left side. Subungual ALM had a mean \pm SEM Breslow thickness of 2.00 ± 0.36 mm (median 0.80), significantly lower ($P = 0.03$) than the thickness at other sites (mean \pm SEM 2.80 ± 0.38 mm; median 1.60).

Ultraviolet exposure

Almost all our white-skinned patients were of Fitzpatrick skin type III (65%). Most of the patients had no sun exposure during their professional activities (78%) and had not used artificial UV (89%). Most (79%) had not stayed in a sunny country for more than 6 months. Only 14 (13%) patients had marked sun exposure at work, and 12 (13%) had marked exposure in their spare time. Twelve (11%) had used artificial UV for an aesthetic or a therapeutic purpose (one phototherapy for lichen planus and one for chronic eczema of the hands, yet the patient subsequently had plantar melanoma), but in most cases the number of UV sessions was small (under 20). Ten (9%) patients had spent their childhood and teenage years in a sunny country.

Malignancy history

Four (3%) patients had one or two previous melanomas (of non-ALM subtype) diagnosed before the occurrence of the

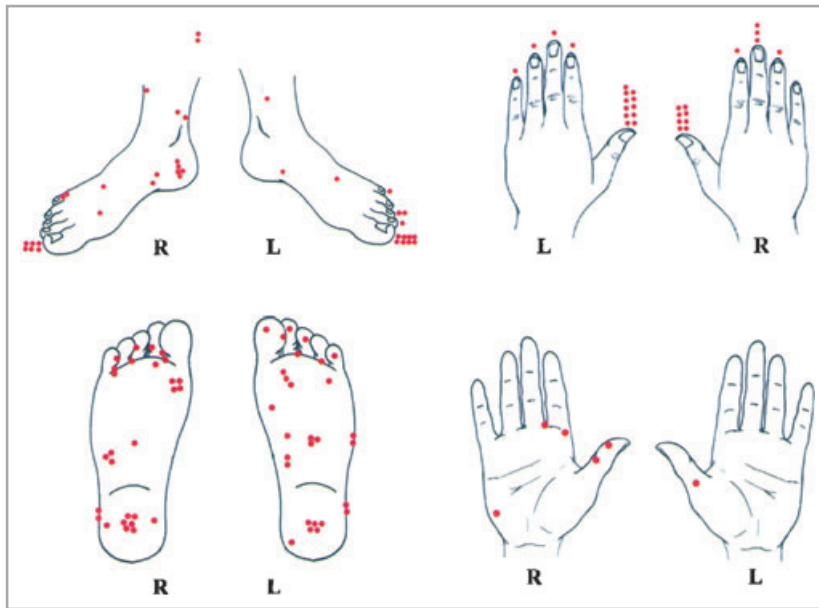


Fig 2. Precise location of the 126 acral lentiginous melanomas. For subungual location, the spot is in front of the involved digit.

ALM or during its development, and six others (5%) had a family history of melanoma. There was no case of multiple ALM. Only 10 (8%) patients had developed nonmelanoma skin cancers, which were basal cell carcinomas in the majority of cases. There was a family history of various visceral cancers in 52 (43%) cases and 14 (12%) patients had a personal history of a noncutaneous cancer (five breast, two stomach, two colon, one prostate, one liver, one thyroid, one pancreas and one chronic lymphoid leukaemia). Interestingly, three patients had a family history of pancreas cancer (2%) and one (1%) had a coincident personal history of pancreas cancer. One patient was immunosuppressed after a liver transplant 6 years prior to the diagnosis of ALM.

Trauma history

Only 16 (13%) of 119 patients with available information related a history of trauma to the affected location. Among the 42 patients with ALM of the nail apparatus for whom this information was available, 11 (26%) recalled a trauma. This number was significantly ($P < 0.01$) higher when compared with other ALM sites [for which only five (6%) of the 77 patients recalled a trauma]. A trauma history was not more frequent on the feet than on the hands. Among the 11 previously traumatized subungual melanomas, six (55%) were on the great toe (three right, three left), three (27%) on the thumb (two right, one left), one (9%) on the right third finger and one (9%) on the left fourth finger. Trauma history was related with the same frequency in men and women. Only three patients related minor but chronic and repetitive trauma, two in relation to their work and the remaining one by 'traditional' application of an incandescent iron on the heel to treat influenza. Acute traumas were multiple: direct injury, crushing (followed by nail loss in one case and by nail dystrophy in another case), and fracture of the great toe. In most

cases of acute trauma, it immediately preceded or coincided with the recognition of the primary lesion. It seems that, in these cases, the trauma may have 'brought attention' to the lesion. In only two cases did the trauma take place many years (39 and 50 years, respectively) prior to disease onset; both injuries were severe with either definitive nail loss or marked nail dystrophy. It is remarkable that in most cases related to trauma, the lesion appeared at an advanced stage: a large pigmentation with destruction of the nail or a rapidly growing and bleeding nodule. Accordingly, Breslow thickness was significantly higher in cases with a previous history of trauma ($P = 0.03$). Moreover, in the traumatized subgroup, amelanotic lesions appeared more frequent, yet the difference was not statistically significant ($P = 0.06$).

Clinical appearance and signs at initial presentation

Precise information about the clinical presentation was available for 112 patients. In 63 cases, preoperative photographs of the primary lesion were available. There was a wide spectrum of clinical presentation at initial visit. Thirty-four (28%) of all ALM were unpigmented. Among these, 13 (38%) involved the nail and 21 (62%) the sole. The subungual lesions were not significantly more frequently amelanotic than the others. The mean \pm SEM thickness of amelanotic melanomas (4.73 ± 0.68 mm; median 4.00) was significantly higher ($P < 0.01$) than of pigmented ones (1.64 ± 0.23 mm; median 0.90). Only four (12%) of the 34 amelanotic ALM had a Breslow thickness < 1.5 mm, and of the 30 (88%) remaining lesions, four (12%) measured > 10 mm in thickness.

Palmar, plantar and dorsal sites

The largest diameter of the primary lesion was recorded in the medical file in 47 of 68 cases. The median diameter was

20 mm (mean 24; range 7–80). The size of the primary lesion was positively correlated with age at diagnosis ($P < 0.01$, Spearman's correlation). Forty-two (62%) presented an irregular macular pigmented lesion with notched borders and various colours. A dark nodule sometimes with a keratotic surface was observed in five cases (7%). Among the 21 amelanotic nonsubungual ALM, 17 (81%) occurred on the sole. Nine (43%) amelanotic lesions resembled pyogenic granuloma, eight (38%) resembled a wart, two (10%) were reddish angiomatoid flat tumours with secondary pigmentation in one case, and two (10%) resembled athlete's foot.

Nail apparatus melanoma

Thirteen (30%) of 44 subungual ALM presented as a 'melanonychia striata longitudinalis' with variable shades from light brown to black and variable width that ranged from 1 mm in a case of *in situ* ALM to more than 5 mm. Five of the 13 melanonychia were associated with nail dystrophy. In 16 cases (36%), the nail plate was entirely pigmented at presentation, with nail dystrophy or split of the nail plate in nine cases. Pigmentation of the periungual skin, called Hutchinson's sign, was noted in 15 cases and this pigmentation extended to the pulp of the finger in three cases. Two (5%) patients presented a black tumour and remnants of a longitudinal black band. Among the 13 (30%) amelanotic subungual ALM, some lesions appeared as a reddish growing nodule extruded through the nail plate, suggesting clinically an inflammatory process or a vascular tumour, a pyogenic granuloma in six cases, a whitlow in one case, and a digital mucous pseudocyst in one case.

Duration of the lesion and patients' motivation to seek medical advice

The delay between the first notice by the patient of an abnormality and the diagnosis was extremely variable and ranged from 2 months to 30 years. Three patients even reported a possibly congenital pre-existing lesion. The first reason for seeking medical advice was rarely the occurrence of a *de novo* pigmented lesion (sometimes noticed after a trauma), but rather a change in a pre-existing lesion or the existence of a nonhealing lesion. This change could correspond to an increase in size and/or thickness or to a change in colour. In a few cases, the patient consulted for an unrelated problem and the lesion was detected by the physician or during pedicure. Only 26 (21%) patients consulted for discomfort and pain while walking or for ulceration with swelling or bleeding. Delay to diagnosis was not significantly different for melanomas of the hands vs. feet, nor for subungual vs. volar sites. Delay was similar in women and men. Once the patient visited a doctor for a suspicious lesion or once the lesion was coincidentally detected by the clinician, it was not recognized as melanoma in the first instance in 20% of cases. Sixty per cent of the initially unrecognized melanomas involved the nail apparatus and 30% of them were amelanotic. This misdiagno-

sis led to incorrect medical treatment (antifungal in most cases), and inappropriate surgical procedure was conducted in three (2%) cases (repeated electrodesiccation and curettage for a lesion misdiagnosed as a 'pigmented viral wart', excision and cryotherapy of a mass of the sole, and a surgical excision of a 'digital mucous cyst' on a fingernail). In all three cases, no histopathological examination was made to confirm the clinical diagnosis. In two other cases, the correct diagnosis was delayed by an inappropriate biopsy technique of the nail (biopsy of the nail plate only).

Initial treatment

At the time of diagnosis, 122 (97%) ALM presented as a local disease (clinical stage I and II), four patients (3%) had nodal or in-transit metastases (clinical stage III), and none had distant metastases.

Surgical treatment consisted of wide excision of the primary lesion with World Health Organization-recommended operative margins. Invasive subungual melanomas were treated by amputation at the nearest uninvolved joint, in an attempt to preserve a residual function especially for the thumb. In *in situ* subungual ALM, the nail apparatus was totally excised to the level of the periosteum. The resultant defect was covered with a whole-thickness skin graft.

The patients were generally offered sentinel lymph node biopsy (SLNB) in cases of stage I and II disease with a tumour thickness > 1 mm or > 0.7 mm in the presence of histopathological regression. Then, elective lymph node dissection was performed in cases of positive SLNB. Patients with palpable inguinal or axillary nodes underwent lymphadenectomy.

Follow-up and survival analysis

The median follow-up was 2.9 years (range 0–18.9). The median specific survival was 13.5 years. The ALM-specific 5-year survival rate was 76%. Twenty (16%) died of evolution of their melanoma and in four (3%) patients the cause of death was unrelated. Currently, 84 (67%) are alive without evidence of residual disease and 18 (14%) patients are alive after recurrence. The median disease-free survival was 10.1 years. Thirty-eight patients (30%) experienced recurrence after a median of 1.6 years (range 0.1–15.2); among these patients, 20 (53%) died with a median survival time of 1.4 years (range 0.1–10.4) after the first recurrence and 2.9 years (range 0.3–18.9) after the initial diagnosis. The first metastatic site and the delay to its onset are shown in Table 2. Forty-seven per cent of recurrences occurred within the first 18 months after treatment of the primary tumour. Seventy-six per cent of recurrences occurred during the first 3 years after treatment of the primary tumour.

Univariate analysis identified two clinical variables reducing both specific survival and disease-free survival: male gender ($P < 0.01$) and amelanosis ($P < 0.01$). As expected, Breslow thickness and Clark level were found to influence specific and disease-free survival ($P < 0.01$ for both variables). Age, loca-

Table 2 Anatomical site of the first recurrence and disease-free interval

Site of the first detected metastasis	Number (%) of patients (n = 126)	Median time to recurrence (months)
No recurrence	88 (67)	
Recurrence	38 (30)	19.6
Local recurrence	9 (24)	33
Regional lymph nodes	9 (24)	23
Distant lymph nodes	5 (13)	15
In-transit metastasis	6 (16)	7
(Sub)cutaneous and regional nodes	3 (8)	29
Liver	1 (3)	9.5
Central nervous system	1 (3)	20
Multiples sites	4 (11)	10

tion on hand or foot, subungual site, and delay to diagnosis were not found to confer statistically significant survival impact. Specific and disease-free survival curves with respect to gender and amelanosis are shown in Figures 3 and 4. Then, the three significant factors (sex, amelanosis and Breslow thickness) were introduced in a multivariate Cox model to

identify independent prognostic factors. Clark level was not retained for this analysis because it was highly correlated ($P < 0.01$) and then confounded with Breslow thickness. The results are shown in Tables 3 and 4. Gender, amelanosis and Breslow thickness were found to be independent prognostic factors for both specific and disease-free survival. Male gender was associated ($P < 0.01$) with both a worse survival [hazard ratio (HR) 5.92] and an increased risk of recurrence (HR 3.35). Amelanosis was also associated with a significantly increased risk of death (HR 3.14; $P = 0.03$) and recurrence (HR 2.98; $P < 0.01$).

Discussion

Since ALM was first defined in 1976,¹ characterization and study of this peculiar melanoma subtype was made difficult by its relatively low incidence (only 6% of all melanomas seen in our institution).^{3–8} Comparison with previously published reports on ALM is difficult because of their heterogeneity: a focus on acral location [often without consideration for the histopathological subtypes and therefore including superficial spreading melanoma (SSM), nodular melanoma and lentigo maligna melanoma], different ethnic populations studied, different management, and small numbers of patients. This could

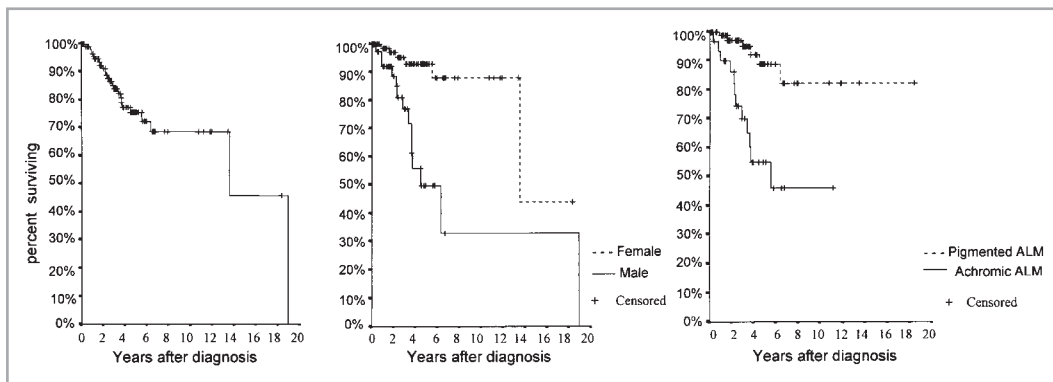


Fig 3. Kaplan–Meier specific survival curves. Left, for all patients; centre, for men and women; right, for achromic and pigmented melanomas. ALM, acral lentiginous melanoma.

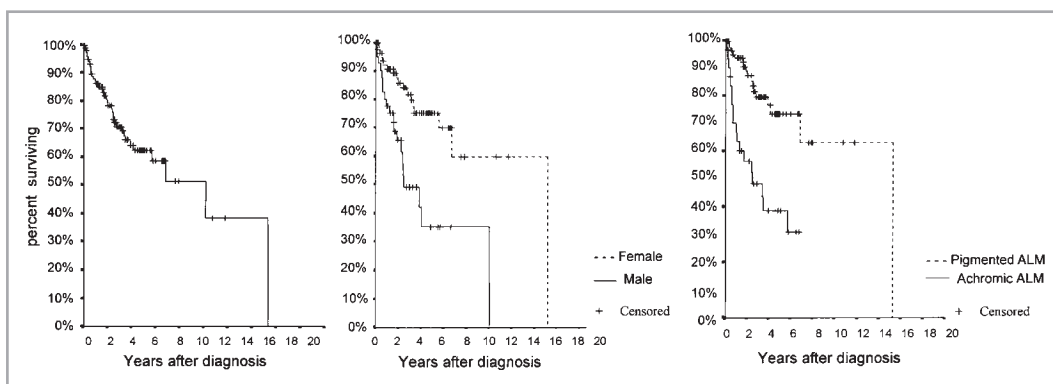


Fig 4. Kaplan–Meier disease-free survival curves. Left, for all patients; centre, for men and women; right, for achromic and pigmented melanomas. ALM, acral lentiginous melanoma.

Table 3 Cox model for specific survival

Prognostic factor	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value
Breslow thickness ^a	1.17	1.03–1.32	0.01
Sex			
Female	1	–	–
Male	5.92	2.04–17.21	< 0.01
Pigmentation			
Pigmented ALM	1	–	–
Amelanotic ALM	3.14	1.13–8.68	0.03

ALM, acral lentiginous melanoma. ^aAs a continuous variable.

Table 4 Cox model for disease-free survival

Prognostic factor	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value
Breslow thickness ^a	1.09	1.01–1.18	0.03
Sex			
Female	1	–	–
Male	3.35	1.66–6.76	< 0.01
Pigmentation			
Pigmented ALM	1	–	–
Amelanotic ALM	2.98	1.44–6.13	< 0.01

ALM, acral lentiginous melanoma. ^aAs a continuous variable.

explain the conflicting results seen. Our position as a large referral centre for melanoma offered us the possibility to study a comparatively homogeneous cohort.

Our ALM cohort ($n = 126$) is almost exclusively composed of white-skinned patients (only one patient was Asian). The racial background of ALM is interesting, as it occurs in greater proportion in ethnic groups that are usually at low risk for melanoma. In fact, the incidence of ALM seems to be the same in all ethnic groups, and the higher proportion in non-white-skinned populations could be due to a relatively lower occurrence of the other subtypes.^{8,18}

Conflicting results have been provided about sex predominance. There was a clear predominance of women in our series (1 : 1.86). The gender difference was not found to be accentuated in the nail ALM subgroup when compared with other locations.^{12,15,19}

All authors agree that the median age at onset of ALM is higher than in overall cases of melanoma. The average age was 59–63 years in previously published studies,^{3–5,16,20} with a peak incidence during the seventh decade. This was also observed in subungual melanoma series, with a mean age of 55–65 years.^{11–15,21–23} Mean and median age at diagnosis in our cohort was similar (63 years). Paediatric cases are exceptional, with only rare cases of *in situ* subungual melanoma arising in children.²⁴ Historical analysis of the successive published series showed no real change in the peak age at diagnosis despite a relative improvement in early diagnosis of overall melanomas after public and physician awareness. In our series the

older patients bore the larger lesions ($P < 0.01$), suggesting an even longer preclinical history of a pigmented lesion, with an indolent, insidious and slow radial growth phase.²⁰

In our series, most ALM arose on the feet (73%). The number of ALM occurring on the foot has previously been found to be about five to 16 times higher than on the hand.^{3–5,7,20,25} The rarity of cutaneous melanoma on the palm seems to be a constant feature of all reports on melanoma. In contrast, subungual melanoma appears to be more common (52–76%) on fingernails than on toenails.^{11,12,15,22,26} In our series of 46 subungual melanomas, 28 (61%) occurred on fingernails and 18 (39%) on toenails.

Some of the classical risk factors for melanoma, such as fair skin type, sun exposure, blistering sunburn in infancy and family or personal history of previous melanoma, seem to be less important in acral lesions. Although it has been reported that sun exposure was associated with high risk of acral melanoma in white-skinned populations,²⁷ it is difficult to accept a role of direct sun exposure in subungual or volar skin which is usually protected by clothing and covered by a thick stratum corneum or nail plate. Moreover, the nail plate seems to act as a very efficient sunscreen, with very low transmission in the damaging UVB wavelength.²⁸ In our series, there was no evidence of excessive UV exposure. Only two patients had received phototherapy, one for lichen planus and the other one for eczema of the hand (but the latter patient developed an ALM of the sole).

No predisposing genetic trait to ALM has yet been described. To our knowledge, there have been no reports of familial cases of ALM. Only six (5%) of our 126 patients had a history of melanoma in the family, but the type of melanoma was not specified. Some pathological associations have been reported with ALM, but without a proven link.^{29,30}

As the pathogenesis of ALM is currently unclear, hypotheses have been proposed. Trauma has been suggested to be a pathogenic factor, mainly due to the anatomical location on weight-bearing areas. Controversies persist especially with regard to the subungual variant. The frequency of trauma history was reported to vary from 25% to 55%.^{13–15,18,21,23,31} This finding is less common in our series (13%). Mohrle and Hafner²⁶ hypothesized a link between trauma history and melanoma because of the strong preponderance of the subungual melanoma on the thumb or the great toe, that are known to be more exposed to trauma. Although we also found this striking feature in our nail-apparatus lesions (68% of the fingernail ALM on the thumb and 78% of the toenail ALM on the great toe), we rather agree with other authors who pointed out that the incidence of melanoma is low in regard of the high frequency of trauma in this location.³² The high occurrence in the great toe or thumb might simply be due to the larger size of the nail matrix.¹² It is noteworthy that trauma has never been proven to be a cause of melanoma at any other site. Cases in which traumas immediately preceded the discovery of melanoma should be considered as coincidental or as acting to draw the patient's attention to the lesion. In the hypothesis of a causal relationship, only injury affecting the matrix that occurred a

long time prior to diagnosis and that created durable changes in the nail unit or chronic repetitive stress are likely to have played a role. Only five (4%) of our cases fulfilled these conditions (three with chronic and repetitive local stress and two with violent traumas of the nail during childhood). In most cases of our series, trauma only served to focus the patient's attention to an unfortunately already advanced lesion with greater Breslow thickness ($P = 0.03$).

Long delay in diagnosis of ALM is common and well documented: it was reported to range from 1 to 3.7 years in the most representative reports.^{13,14,21,23,31} Many factors seem to contribute to the postponement of diagnosis: elderly patients, hidden site, unusual presentation and frequent lack of pigmentation. The duration of the lesion before diagnosis was difficult to quantify exactly because it was based on the questioning of the patients and thus subject to recall bias. Significant delays appear to result from negligence of the patients themselves, as well as from misdiagnosis by general practitioner and sometimes dermatologist. A prospective French multicentre survey has been performed to assess patient and doctor responsibility in the delay before diagnosis.^{6,33} Surprisingly, tumour thickness was poorly correlated with medical delays.³³ However, the authors found that ALM and absence of pigmentation were associated with longer medical delays (37% of ALM and 42% of all amelanotic melanomas were examined several times by a doctor before removal, vs. 16.5% in SSM and 17.4% in pigmented melanomas, respectively) and more frequent inappropriate medical decisions. The misdiagnosis rate (melanomas that have received a prior clinical diagnosis other than melanoma) is at least 20% in our cases. Metzger *et al.*³⁴ reported a prevalence of misdiagnosis of 54% in acral melanoma, which was significantly associated with greater tumour thickness. Sixty per cent of the initially misdiagnosed lesions involved the nail, almost half of which were amelanotic. Not surprisingly, one-third of the lesions that failed to be recognized as melanoma in first instance were unpigmented lesions. Indeed, the lack of macroscopic pigmentation is one other peculiar feature of ALM: it was observed in 27% of our cases (representing 28% of the subungual ALM and 26% of the extraungual cases). This contrasts with the lower (10%) proportion of amelanotic melanoma in other melanoma subtypes.^{6,14} Amelanosis is considered to be more frequent in subungual melanoma vs. extraungual ALM (with a prevalence of 13–23%^{13,15,24,35}), yet in our study no statistically significant difference was found. The amelanotic lesions were confused with benign conditions such as acute gouty arthritis, onychomycosis, tinea, plantar wart, digital mucous cyst, pyogenic granuloma, inflammatory lesions and chronic paronychia, leading to incorrect medical treatment in 20% of cases and inappropriate surgical procedure in 2%.

A few recent studies have provided data focused on survival in ALM as a specific entity. Kuchelmeister *et al.*¹⁶ in a series of 67 ALM reported a 5-year survival rate of 71%, comparable with the rate reported by Kato *et al.*¹⁸ Our results are also comparable, with a 5-year specific survival rate of 76%. Our larger series allowed us to demonstrate that sex and amelanosis

were significant prognostic factors for both survival and time to first recurrence. Breslow thickness was significantly greater ($P < 0.01$) in male than in female patients (median Breslow thickness of 2.10 vs. 1.05 mm). Statistically, men had a 5.9-fold increased risk of death than women ($P < 0.01$) and a 3.3-fold increased risk of recurrence ($P < 0.01$), independent of Breslow thickness. With equivalent Breslow thicknesses and within the same-sex group, patients with amelanotic melanoma had shorter time to first recurrence than those with pigmented melanoma ($P < 0.01$), with a relative risk of 3 to experience recurrence after treatment and to die. Amelanotic lesions were also significantly ($P < 0.01$) thicker (median Breslow thickness 4.00 mm) than pigmented ones (median Breslow thickness 0.90 mm). The greater thickness of amelanotic ALM could be related to a greater initial misdiagnosis rate and to a more aggressive vertical growth phase due to the de-differentiation (loss of pigment synthesis ability) of the tumour. This worse prognosis of the amelanotic variety has previously been reported in subungual melanomas.^{21,31} As in previous series, an independent impact on survival of the site of the melanoma (extraungual vs. subungual^{11,14,17,19} or hand vs. foot³⁵) and of age at diagnosis²⁰ was not found in our work.

In conclusion, ALM is an unusual subtype of melanoma. Our study of a large cohort of ALM aimed to provide updated information about clinical characteristics and outcome, and to focus attention on this entity with unusual presentation, frequently misdiagnosed. Our series suggests that ALM occurs in older patients, more frequently in women, with predominance on feet for extraungual lesions and on hands for subungual ones. It has several distinct clinical presentations that sometimes represent pitfalls for diagnosis, and it has a long radial growth phase. An early diagnosis should be made ideally during this phase, and dermoscopy could be helpful to diagnose melanoma accurately at such locations.^{36,37} A better understanding of pathogenesis and risk factors of occurrence of ALM needs a large case-control study, difficult to undertake because of its low incidence. Male gender and clinical amelanosis are statistically associated with a greater Breslow thickness and a poorer prognosis. This emphasizes that diagnosis of melanoma should be considered systematically in cases of unpigmented lesions on the extremities.

Acknowledgments

This work was supported in part by research grants Hospices Civils de Lyon (to L.T.); Ligue Départementale Contre le Cancer de l'Ain (to L.T.) et du Rhône (to L.T.) and Université Claude Bernard Lyon 1 (EA37–32) (to L.T.). This work won the 'best poster' prize of the French Society of Dermatology at the Paris Dermatology Meeting 2005.

References

- 1 Reed RJ. Acral lentiginous melanoma. In: *New Concepts in Surgical Pathology of the Skin* (Hartmann W, Kay S, Reed RJ, eds). New York: Wiley, 1976; 89–90.

- 2 Hutchinson J. Melanosis often not black; melanotic whitlow. *Br Med J* 1886; **i**:491.
- 3 Shaw JH, Koea JB. Acral (volar-subungual) melanoma in Auckland, New Zealand. *Br J Surg* 1988; **75**:69–72.
- 4 Cascinelli N, Zurrida S, Galimberti V *et al.* Acral lentiginous melanoma. A histological type without prognostic significance. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; **20**:817–22.
- 5 Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG *et al.* Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 1995; **130**:88–92.
- 6 Richard MA, Grob JJ, Avril MF *et al.* Delays in diagnosis and melanoma prognosis (I): the role of patients. *Int J Cancer* 2000; **89**:271–9.
- 7 Paladugu RR, Winberg CD, Yonemoto RH. Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic study of 36 patients. *Cancer* 1983; **52**:161–8.
- 8 Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of California cancer registry data, 1988–93. *Cancer Causes Control* 1997; **8**:246–52.
- 9 Chang JW, Yeh KY, Wang CH *et al.* Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res* 2004; **14**:537–41.
- 10 Hudson DA, Krige JE. Melanoma in black South Africans. *J Am Coll Surg* 1995; **180**:65–71.
- 11 O'Leary JA, Berend KR, Johnson JL *et al.* Subungual melanoma. A review of 93 cases with identification of prognostic variables. *Clin Orthop Relat Res* 2000; **378**:206–12.
- 12 Banfield CC, Redburn JC, Dawber RP. The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. *Br J Dermatol* 1998; **139**:276–9.
- 13 Rigby HS, Briggs JC. Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases. *Br J Plast Surg* 1992; **45**:275–8.
- 14 Kato T, Suetake T, Sugiyama Y *et al.* Epidemiology and prognosis of subungual melanoma in 34 Japanese patients. *Br J Dermatol* 1996; **134**:383–7.
- 15 Miura S, Jimbow K. Clinical characteristics of subungual melanomas in Japan: case report and a questionnaire survey of 108 cases. *J Dermatol* 1985; **12**:393–402.
- 16 Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol* 2000; **143**:275–80.
- 17 Slingluff CL Jr, Vollmer R, Seigler HF. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables. *J Surg Oncol* 1990; **45**:91–8.
- 18 Kato T, Suetake T, Tabata N *et al.* Epidemiology and prognosis of plantar melanoma in 62 Japanese patients over a 28-year period. *Int J Dermatol* 1999; **38**:515–19.
- 19 Daly JM, Berlin R, Urmacher C. Subungual melanoma: a 25-year review of cases. *J Surg Oncol* 1987; **35**:107–12.
- 20 Sutherland CM, Mather FJ, Muchmore JH *et al.* Acral lentiginous melanoma. *Am J Surg* 1993; **166**:64–7.
- 21 Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K *et al.* Subungual melanoma of the hand. *J Hand Surg [Am]* 1996; **21**:506–11.
- 22 Blessing K, Kernohan NM, Park KG. Subungual malignant melanoma: clinicopathological features of 100 cases. *Histopathology* 1991; **19**:425–9.
- 23 Patterson RH, Helwig EB. Subungual malignant melanoma: a clinical-pathologic study. *Cancer* 1980; **46**:2074–87.
- 24 Kato T, Usuba Y, Takematsu H *et al.* A rapidly growing pigmented nail streak resulting in diffuse melanosis of the nail. A possible sign of subungual melanoma in situ. *Cancer* 1989; **64**:2191–7.
- 25 Krementz ET, Feed RJ, Coleman WP III *et al.* Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic entity. *Ann Surg* 1982; **195**:632–45.
- 26 Mohrle M, Hafner HM. Is subungual melanoma related to trauma? *Dermatology* 2002; **204**:259–61.
- 27 Green A, McCredie M, MacKie R *et al.* A case–control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 1999; **10**:21–5.
- 28 Parker SG, Diffey BL. The transmission of optical radiation through human nails. *Br J Dermatol* 1983; **108**:11–16.
- 29 Nakano J, Muto M, Arikawa K *et al.* Acral lentiginous melanoma associated with Down's syndrome. *J Dermatol* 1993; **20**:59–60.
- 30 Rubegni P, Poggiali S, Cuccia A *et al.* Acral malignant melanoma and striated palmoplantar keratoderma (Brunauer–Fohs–Siemens syndrome): a fortuitous association? *Dermatol Surg* 2004; **30**:1539–42.
- 31 Papachristou DN, Fortner JG. Melanoma arising under the nail. *J Surg Oncol* 1982; **21**:219–22.
- 32 Briggs JC. The role of trauma in the aetiology of malignant melanoma: a review article. *Br J Plast Surg* 1984; **37**:514–16.
- 33 Richard MA, Grob JJ, Avril MF *et al.* Delays in diagnosis and melanoma prognosis (II): the role of doctors. *Int J Cancer* 2000; **89**:280–5.
- 34 Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W *et al.* Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma. *Melanoma Res* 1998; **8**:181–6.
- 35 Fortin PT, Freiberg AA, Rees R *et al.* Malignant melanoma of the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Am* 1995; **77**:1396–403.
- 36 Saida T, Miyazaki A, Oguchi S *et al.* Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol* 2004; **140**:1233–8.
- 37 Ronger S, Touzet S, Ligeron C *et al.* Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002; **138**:1327–33.

2^{ème} partie

**ETUDE DES FACTEURS
ANATOMO-PATHOLOGIQUES
DU
MELANOME ACRO-LENTIGINEUX**

PATIENTS ET METHODES

La deuxième partie de notre travail était axée sur l'étude des caractéristiques histologiques de la tumeur primitive dans la série de patients antérieurement sélectionnés (cf. 1^{ère} partie).

RECUEIL DES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

L'ensemble des lames histologiques (en coloration standard Hématéine-Eosine-Safran) a été réexaminé avec l'aide du Dr B. BALME (service d'anatomie pathologique, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon). Lorsque la biopsie-exérèse a été effectuée en dehors du service, les lames ont été récupérées. Pour le recueil des critères histologiques, nous avons pris en considération les coupes les plus représentatives de la tumeur primitive (où l'épaisseur maximale était calculée). L'évolution clinique n'était pas connue de l'anatomo-pathologiste au moment de la relecture des lames.

Les critères histologiques suivants étaient étudiés :

- l'épaisseur tumorale selon Breslow (Breslow A, 1970) ou indice de Breslow (épaisseur maximale de la tumeur, mesurée en millimètres à l'aide d'un micromètre oculaire étalonné sur coupe histologique standard, de la partie supérieure de la couche granuleuse de l'épiderme jusqu'à la cellule maligne la plus profonde) ;
 - le niveau d'invasion en profondeur selon Clark et Mihm (Clark WH, 1969) : de I à V (**annexe 2**) ;
 - la phase de croissance (Elder DE, 1984) : horizontale ou verticale. Un mélanome en phase de croissance horizontale est un mélanome de niveau I ou II dont les amas de cellules tumorales dermiques superficiels sont de taille inférieure ou égale aux thèques de la composante intra-épidermique. Un mélanome en phase de croissance verticale est un mélanome de niveau III à V ou de niveau II dont les agrégats cellulaires dermiques superficiels sont plus volumineux que les plus grosses thèques intra-épidermiques ou contiennent au moins une mitose.
 - la quantité de mélanine : « absente », « minimale », « modérée » ou « importante » ;
 - l'angiogénèse : « absente », « minimale », « modérée » ou « importante » ;

- l'association ou non à un nævus préexistant.

Enfin, certains critères étaient inhérents à la phase de croissance verticale:

- la présence ou non d'une ulcération, et sa taille (plus grand diamètre mesuré en millimètre). L'ulcération est définie comme l'interruption de l'épiderme qui recouvre le mélanome avec un enduit fibrino-leucocytaire.

- la présence ou non d'une extension le long des annexes,

- la présence ou non de signes de régression (Clark WH, 1989) et son extension : « inférieure à 50% de la masse tumorale » ou « supérieure à 50% de la masse tumorale ». La régression est le reflet de la réponse immune de l'hôte aux cellules tumorales. Elle se situe dans le derme papillaire et correspond au remplacement du tissu tumoral par un épais stroma composé de fibrose, de mélanophages, de mélanocytes dégénératifs, de lympho-histiocytes et de néo-vaisseaux.

- l'index mitotique (nombre de mitoses par mm^2). Les patients ont été répartis en 2 groupes : groupe '1' : ≤ 6 mitoses/ mm^2 et groupe '2' : > 6 mitoses/ mm^2 ;

- la présence ou non d'un infiltrat lymphocytaire (Clark WH, 1989) ou TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*). Cet infiltrat est dit de type « *brisk* » lorsqu'il dissèque tout le nodule tumoral de façon diffuse ou infiltre toute la base de la phase verticale de croissance. Il est dit « *non-brisk* » lorsque les lymphocytes sont regroupés en un ou plusieurs amas au sein de la phase de croissance verticale (Clemente CG, 1996). Les lymphocytes ne sont pas considérés comme TIL s'ils sont présents mais n'infiltrent pas la tumeur, s'ils sont uniquement péri-vasculaires ou associés à de la fibrose (régression) et s'ils n'infiltrent pas l'ensemble des foyers invasifs d'un même mélanome ;

- la présence ou non d'embolies vasculaires (présence de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques du derme). Les cellules tumorales peuvent être à la périphérie de l'endothélium vasculaire, au sein même de l'endothélium, ou dans la lumière des capillaires ;

- la présence ou non de microsattellites. Les microsattellites (Day CL, 1981) sont définis par des amas de mélanocytes malins dans le derme réticulaire ou l'hypoderme, mesurant plus de 0,05 mm de diamètre, au voisinage de la lésion tumorale invasive mais clairement séparés d'elle par du tissu sain et non en continuité avec elle (distants de plus de 0,05 mm) ;

- le type cellulaire prédominant de la phase verticale de croissance: « cellules épithélioïdes ou globocellulaires », « cellules fusiformes ou fusocellulaires », « petites cellules », « cellules nævocytoïdes », ou « cellularité mixte » ;

- la présence ou non d'un neurotropisme ;
- la présence ou non d'une composante desmoplastique. Il existe une flexion desmoplastique quand les cellules sont fibroblastiques et entourées de fibres collagéniques.

BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE

Une biopsie du ganglion sentinelle (Cochran AJ, 2000) était proposée aux patients ayant un mélanome au stade local avec une épaisseur tumorale supérieure à 1 mm ou 0,7 mm en cas de régression. En cas de positivité du ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire de la zone de drainage était effectué. En cas de ganglions suspects cliniquement palpables dont le caractère néoplasique était confirmé à la cytoponction, un curage ganglionnaire complémentaire de l'aire atteinte était alors effectué.

ETUDE DESCRIPTIVE ET ANALYSE DES CORRELATIONS INTER-GROUPES

Les lames représentatives des tumeurs primitives étaient disponibles pour 121 des 126 patients ayant un ALM. Toutes les données recueillies lors du réexamen des lames sont colligées dans les **tableaux VII, VIII et IX**.

Tableau VII. Données histologiques des 121 ALMs.

Patient	Breslow (mm)	Clark	Taille de l'ulcération (mm)	Régression	Phase de croissance	Mitoses	Infiltrat lymphocytaire	Composante desmo-plastique	Neuro-tropisme	Emboles vasculaires	Angio-génèse	Pigment	Prolongement tumoral péri-sudoral	Micro-satellites	Naevus pré-existant	Type cellulaire
1	0,90	III	3	0	verticale	1	<i>brisk</i>	0	0	0	minime	minime	+	0	0	fusiforme
2	1,20	IV	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	+	0	+	naevocytoïde
3	10,00	V	10	<50%	verticale	2	0	0	0	+	minime	0	0	+	0	épithélioïde
4	in situ	I	0	0	horizontale	0	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	fusiforme
5	0,74	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	modérée	modéré	0	0	0	épithélioïde
6	1,30	III	0	0	verticale	1	<i>non-brisk</i>	0	0	0	0	minime	+	0	0	épithélioïde
7	in situ	I	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	modéré	0	0	0	fusiforme
8	4,10	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	0,60	III	1,5	>50%	verticale	1	0	0	0	0	importante	minime	0	0	0	naevocytoïde
10	in situ	I	0	0	horizontale	0	0	0	0	0	0	important	0	0	0	dendritique
11	6,50	V	7	<50%	verticale	2	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	épithélioïde
12	5,00	V	0	>50%	verticale	1	0	+	+	0	importante	important	0	0	0	mixte
13	4,00	IV	13	0	verticale	2	0	0	0	+	importante	0	0	0	0	petite cellule
14	3,30	IV	0	<50%	verticale	2	0	0	0	0	modérée	minime	+	0	0	épithélioïde
15	0,50	III	7	<50%	verticale	1	<i>brisk</i>	0	0	0	importante	minime	0	0	0	épithélioïde
16	2,60	IV	0	>50%	verticale	1	0	0	0	0	importante	modéré	+	0	+	épithélioïde
17	1,80	IV	0	>50%	verticale	1	0	0	0	0	importante	minime	0	0	0	épithélioïde
18	in situ	I	0	0	horizontale	0	0	0	0	0	0	important	0	0	0	dendritique
19	2,50	III	2	0	verticale	2	0	0	0	0	modérée	important	+	0	0	épithélioïde
20	0,40	III	0	<50%	verticale	1	<i>non-brisk</i>	0	0	0	importante	modéré	0	0	0	mixte
21	3,36	V	0	0	verticale	1	0	+	+	0	minime	0	0	0	0	mixte
22	1,00	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	minime	important	0	0	0	mixte
23	1,50	III	0	0	verticale	1	<i>non-brisk</i>	0	0	0	modérée	0	+	0	0	épithélioïde
24	1,40	IV	0	0	verticale	1	0	0	+	+	0	modéré	+	+	0	épithélioïde
25	4,00	IV	14	<50%	verticale	2	0	0	0	+	importante	0	+	0	0	mixte
26	2,20	IV	0	<50%	verticale	2	0	0	+	0	modérée	modéré	+	0	0	épithélioïde
27	0,40	III	0	<50%	verticale	1	<i>non-brisk</i>	0	0	0	minime	modéré	0	0	0	épithélioïde
28	3,30	IV	0	<50%	verticale	1	0	0	0	0	modérée	minime	0	0	0	épithélioïde
29	0,60	IV	0	0	verticale	1	<i>brisk</i>	0	0	0	minime	minime	+	0	0	fusiforme

30	2,10	IV	7	0	verticale	2	0	0	0	0	importante	0	+	0	0	épithélioïde
31	1,60	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	1,60	IV	5	>50%	verticale	1	0	0	0	+	0	minime	+	0	0	épithélioïde
33	in situ	I	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	important	0	0	0	épithélioïde
34	0,80	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	minime	modéré	+	0	0	épithélioïde
35	6,00	IV	15	0	verticale	1	0	0	0	+	modérée	modéré	0	0	0	épithélioïde
36	in situ	I	0	0	horizontale	0	0	0	0	0	0	important	0	0	0	dendritique
37	4,20	IV	18	<50%	verticale	1	0	0	0	0	importante	minime	0	0	0	fusiforme
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	2,00	III	0	<50%	verticale	1	<i>brisk</i>	0	0	0	importante	0	0	0	0	épithélioïde
40	0,90	III	0	<50%	verticale	1	0	0	0	0	minime	important	+	0	0	épithélioïde
41	0,40	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	+	0	0	épithélioïde
42	1,00	III	0	>50%	verticale	1	<i>non-brisk</i>	0	0	0	importante	modéré	0	0	0	naevocytoïde
43	7,00	IV	8	0	verticale	1	0	0	0	0	0	modéré	0	0	0	épithélioïde
44	0,80	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	minime	important	0	0	0	fusiforme
45	0,20	II	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	important	0	0	0	épithélioïde
46	in situ	I	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	minime	+	0	0	épithélioïde
47	0,85	IV	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	important	+	0	0	épithélioïde
48	0,88	III	0	>50%	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	+	0	0	petite cellule
49	2,75	IV	0	>50%	verticale	1	0	0	0	+	minime	0	+	+	0	épithélioïde
50	4,50	IV	10	0	verticale	1	0	0	0	0	minime	0	+	0	0	épithélioïde
51	4,27	V	0	0	verticale	1	0	0	0	0	minime	important	+	0	0	fusiforme
52	0,80	IV	1	<50%	verticale	1	0	0	0	0	modérée	0	0	0	0	épithélioïde
53	3,50	V	4	>50%	verticale	2	0	0	+	+	0	minime	+	+	0	petite cellule
54	11,00	V	10	0	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	mixte
55	9,00	IV	15	0	verticale	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	fusiforme
56	5,00	V	13	0	verticale	1	0	0	0	+	minime	0	0	0	0	épithélioïde
57	0,20	III	0	<50%	verticale	1	0	0	0	0	minime	important	+	0	0	épithélioïde
58	0,30	III	0	<50%	verticale	1	0	0	0	0	modérée	important	+	0	0	épithélioïde
59	4,00	III	0	<50%	verticale	2	0	0	+	0	0	minime	+	+	0	fusiforme
60	1,50	III	0	<50%	verticale	1	0	0	0	0	modérée	minime	+	0	0	épithélioïde
61	0,20	II	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	épithélioïde
62	2,10	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	12,00	IV	20	<50%	verticale	2	0	0	0	0	minime	minime	0	0	0	mixte

64	4,60	IV	5	<50%	verticale	2	0	0	0	0	0	0	+	0	0	épithélioïde
65	4,00	IV	5	0	verticale	1	0	0	+	+	minime	important	+	0	0	fusiforme
66	1,80	IV	5	<50%	verticale	1	0	+	+	0	minime	modéré	+	0	0	épithélioïde
67	0,50	II	0	0	verticale	1	0	0	0	0	modérée	important	+	0	0	épithélioïde
68	0,45	III	0	<50%	verticale	1	0	0	0	0	0	important	+	0	0	épithélioïde
69	0,50	II	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	important	0	0	0	épithélioïde
70	1,20	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	modérée	minime	+	0	0	mixte
71	4,50	V	6	<50%	verticale	1	0	0	+	0	importante	modéré	+	0	0	épithélioïde
72	0,15	II	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	épithélioïde
73	in situ	I	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	important	0	0	0	épithélioïde
74	0,30	II	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	importante	important	+	0	0	épithélioïde
75	0,20	II	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	modéré	+	0	0	épithélioïde
76	4,40	V	0	0	verticale	2	0	0	+	0	0	modéré	+	0	0	mixte
77	4,00	V	0	<50%	verticale	1	<i>non-brisk</i>	0	+	0	modérée	0	+	+	0	épithélioïde
78	5,00	IV	0	0	verticale	1	0	0	0	+	minime	minime	+	+	0	épithélioïde
79	-	-	0	0	horizontale	0	0	0	0	0	0	modéré	0	0	0	
80	1,30	III	0	>50%	verticale	1	0	0	0	0	modérée	modéré	0	0	0	épithélioïde
81	2,60	V	0	0	verticale	1	0	0	+	0	0	minime	0	0	0	épithélioïde
82	in situ	I	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	épithélioïde
83	5,00	V	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	+	0	0	fusiforme
84	1,30	III	0	<50%	verticale	1	0	0	0	0	minime	important	+	+	0	fusiforme
85	in situ	I	0	0	horizontale	0	0	0	0	0	0	modéré	0	0	0	épithélioïde
86	20,00	IV	0	0	verticale	2	0	0	+	+	0	minime	+	0	+	fusiforme
87	1,50	IV	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	+	0	0	épithélioïde
88	0,40	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	important	+	0	0	épithélioïde
89	in situ	I	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	modéré	0	0	0	petite cellule
90	1,80	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
91	14,50	V	0	0	verticale	1	0	0	0	0	minime	minime	0	+	0	épithélioïde
92	in situ	I	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	modéré	0	0	0	petite cellule
93	in situ	I	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	important	0	0	0	épithélioïde
94	1,25	IV	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	modéré	+	0	0	épithélioïde
95	5,00	IV	10	<50%	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	+	0	0	épithélioïde
96	0,60	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	important	+	0	0	petite cellule
97	3,30	III	5	0	verticale	1	<i>non-brisk</i>	0	+	0	importante	0	0	0	0	fusiforme

98	3,50	IV	3	<50%	verticale	2	0	0	0	0	minime	minime	0	0	0	épithélioïde
99	0,80	III	0	0	verticale	1	<i>brisk</i>	0	0	0	0	modéré	0	0	0	épithélioïde
100	1,31	IV	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	modéré	+	0	0	épithélioïde
101	1,30	IV	0	<50%	verticale	1	0	0	0	0	importante	minime	+	0	0	épithélioïde
102	5,00	V	0	<50%	verticale	1	0	0	+	0	minime	modéré	+	0	0	mixte
103	0,60	II	0	0	verticale	1	<i>brisk</i>	0	0	0	modérée	important	0	0	0	fusiforme
104	2,50	IV	6	<50%	verticale	1	0	0	+	0	minime	modéré	0	0	0	épithélioïde
105	in situ	I	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	épithélioïde
106	0,75	III	0	0	verticale	1	<i>brisk</i>	0	0	0	modérée	minime	0	0	0	épithélioïde
107	0,30	II	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	modéré	0	0	+	épithélioïde
108	0,25	II	0	0	horizontale	1	0	0	0	0	0	minime	+	0	0	épithélioïde
109	2,20	IV	4	0	verticale	2	0	0	+	0	modérée	minime	+	0	0	fusiforme
110	4,00	V	4	<50%	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	épithélioïde
111	2,80	IV	0	0	verticale	2	0	0	+	0	0	modéré	+	0	0	fusiforme
112	0,45	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	important	0	0	0	épithélioïde
113	2,10	IV	5	0	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	petite cellule
114	1,10	IV	0	>50%	verticale	1	0	0	0	0	modérée	modéré	0	0	0	fusiforme
115	1,20	IV	0	0	verticale	1	0	0	0	0	minime	modéré	0	0	0	épithélioïde
116	0,60	III	2	<50%	verticale	1	<i>non-brisk</i>	0	0	0	importante	modéré	0	0	0	épithélioïde
117	1,25	IV	0	<50%	verticale	1	0	0	0	0	importante	modéré	0	0	0	épithélioïde
118	0,70	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	+	0	0	épithélioïde
119	1,50	IV	0	>50%	verticale	1	0	0	0	0	0	minime	0	0	0	petite cellule
120	3,00	V	0	0	verticale	1	0	0	+	0	0	modéré	+	0	0	épithélioïde
121	2,50	V	5	0	verticale	2	0	0	+	0	modérée	minime	0	0	0	petite cellule
122	7,00	V	10	<50%	verticale	2	0	0	0	+	0	minime	+	0	0	épithélioïde
123	3,00	V	0	<50%	verticale	1	0	+	+	0	minime	modéré	0	+	0	fusiforme
124	7,00	V	4	0	verticale	1	0	0	+	0	0	0	0	0	0	fusiforme
125	2,00	III	0	0	verticale	1	0	0	0	0	0	important	0	0	0	épithélioïde
126	7,00	V	10	0	verticale	2	0	0	+	+	0	0	0	0	0	petite cellule

Tableau VIII. Caractéristiques histologiques générales des 121 ALMs.

Caractéristiques histologiques générales (N=121)		Nombre de patients (%)
Indice de Breslow (mm)	extrêmes = <i>in situ</i> - 20 mm moyen = 2.5 mm médián = 1.3 mm	
Niveau de Clark	I	15 (12%)
	II	9 (7%)
	III	35 (29%)
	IV	40 (33%)
	V	22 (18%)
Phase de croissance	horizontale	22 (18%)
	verticale	99 (82%)
Extension eccrine	absente	65 (54%)
	présente	56 (46%)
Quantité de mélanine	absente	17 (14%)
	minime	44 (36%)
	modérée	33 (27%)
	importante	27 (22%)
Angiogénèse	absente	59 (49%)
	minime	25 (21%)
	modérée	19 (16%)
	importante	18 (15%)
Lésion nævique préexistante	absente	117 (97%)
	présente	4 (3%)

Tableau IX. Caractéristiques histologiques des 99 ALMs en phase de croissance verticale.

Caractéristiques histologiques de la phase de croissance verticale (N=99)		Nombre de patients (%)
Ulcération	absente	63 (64%)
	présente	36 (36%)
	taille : extrêmes = 1 à 20 mm moyenne = 7,6 mm médiane = 6 mm	
Régession	absente	53 (54%)
	présente et ≤50%	34 (34%)
	présente et >50%	12 (12%)
Index mitotique /mm ²	≤ 6 mitoses/mm ²	78 (79%)
	> 6 mitoses/mm ²	21 (21%)
Infiltrat lymphocytaire	absent	84 (85%)
	présent et « non-brisk »	8 (8%)
	présent et « brisk »	7 (7%)
Microsatellites	absents	89 (90%)
	présents	10 (10%)
Emboles vasculaires	absents	85 (86%)
	présents	14 (14%)
Neurotropisme	absent	76 (77%)
	présent	23 (23%)
Type cellulaire prédominant	épithélioïde	60 (61%)
	fusiforme	18 (18%)
	petite cellule	8 (8%)
	nævocytoïde	3 (3%)
	mixte (épithélioïde et fusiforme)	10 (10%)
Composante desmoplastique	absente	95 (96%)
	présente	4 (4%)

CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES GENERALES (Tableau VIII)

Quinze (12%) patients avaient un mélanome *in situ* au moment du diagnostic. Quarante-quatre (45%) était au stade AJCC I, 37 (31%) au stade II, et 15 (12%) au stade III. Aucun n'était au stade IV. L'indice de Breslow moyen était de 2,5 mm (médian: 1,3 ; extrêmes: *in situ* à 20 mm). Parmi les 9 (7%) lésions de niveau de Clark II, 7 étaient en phase de croissance horizontale, et les 2 autres lésions étaient en phase de croissance verticale précoce. Le niveau de Clark était de III pour 35 lésions (29%), IV pour 40 (33%) et V pour 22 (18%). Treize des 15 ALMs *in situ* étaient des mélanomes de l'appareil unguéal. Les ALMs de l'appareil unguéal avaient un indice de Breslow moyen de 2 mm (\pm SEM: 0,36 ; médian: 0,80) significativement plus bas ($p=0,03$) que le Breslow des autres sites (moyen: 2,80 ; \pm SEM: 0,38 mm ; médian: 1,60). Au total, seulement 52 ALMs (43%) avaient un indice de Breslow \leq 1mm, et 50 (41,3%) étaient supérieurs à 2 mm.

L'extension le long des annexes était retrouvée dans 56 (46%) ALMs (**figure 6**). Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre l'existence d'une extension en profondeur des mélanocytes malins le long de la membrane basale des glandes sudoripares et la présence d'un neurotropisme ou la présence d'embolies vasculaires ou même le type cellulaire. Les ALMs des pieds montraient statistiquement plus d'envahissement eccrine que ceux des mains (55 vs. 23% respectivement ; $p<0,01$).

Trente-sept (31%) lésions étaient associées à une angiogénèse modérée à importante.

Parmi les 34 ALMs macroscopiquement achromiques, seulement 17 (52%) lésions s'avéraient réellement dépourvus de mélanine à l'examen microscopique, 12 (36%) contenaient une quantité minime de pigment, et 4 (12%) étaient modérément pigmentées (la lame n'était pas disponible dans un cas). L'indice de Breslow moyen des ALMs microscopiquement achromiques (4,4 mm \pm SEM: 0,6 ; médian: 4) était significativement plus élevé ($p<0,01$) que celui des lésions très pigmentées (1 mm \pm SEM: 0,3 ; médian: 0,5). Les mélanomes achromiques étaient plus fréquemment ($p<0,01$) et plus largement ($p<0,01$) ulcérés que les mélanomes pigmentés. Un index mitotique élevé ($p<0,01$) et la présence d'embolies vasculaires ($p=0,02$) était également retrouvés dans les mélanomes les moins pigmentés.

Chez seulement 4 (3%) patients, des reliquats de cellules nœviques dermiques étaient retrouvés adjacents au mélanome, témoin d'un nœvus préexistant. Tous les cas concernaient les plantes. Trois d'entre eux étaient de niveau de Clark IV, et un était Clark II. Aucun n'était ulcéré. Leur indice de Breslow variait de 0,3 à 20 mm.

CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DE LA PHASE DE CROISSANCE

VERTICALE (n=99) (Tableau IX)

Une ulcération était présente dans 36 (30%) ALMs. La largeur de l'ulcération variait de 1 à 20 mm, avec une taille moyenne de 7,6 mm et une taille médiane de 6 mm. La présence d'une ulcération aussi bien que sa taille était associées à une épaisseur tumorale élevée ($p<0,01$), à un haut niveau d'invasion ($p<0,01$), à un index mitotique élevé ($p<0,01$), à la présence d'emboles vasculaires ($p<0,01$), et à l'absence de mélanine ($p<0,01$). Les mélanomes ulcérés avaient un indice de Breslow moyen de 4,4 mm (\pm SEM: 0,5 ; médian: 4 mm), significativement plus élevé ($p<0,01$) que le Breslow moyen des lésions non ulcérées (1,7 mm \pm SEM: 0,3 ; médian: 0,9).

Des zones de régression étaient présentes dans 46 (46%) lésions, touchant plus de 50% de la masse tumorale dans 26% des cas.

Les mitoses étaient rarement observées. Seulement 21 (21%) des lésions avaient plus de 6 mitoses/mm². Parmi ces 21 lésions, 19 (91%) étaient de niveau de Clark IV à V ($p<0,01$). L'activité mitotique augmentait avec l'indice de Breslow ($p<0,01$) et le niveau d'invasion ($p<0,01$). Un nombre de mitoses élevé était aussi retrouvé significativement corrélé avec la présence d'une ulcération ($p<0,01$). De plus, la taille de l'ulcération était significativement plus importante ($p<0,01$) dans le groupe à forte activité mitotique (taille moyenne: 6,1 mm \pm SEM: 1,3 ; médiane: 5) que le groupe à faible activité mitotique (taille moyenne: 1,4 mm \pm SEM: 0,3 ; médiane: 0).

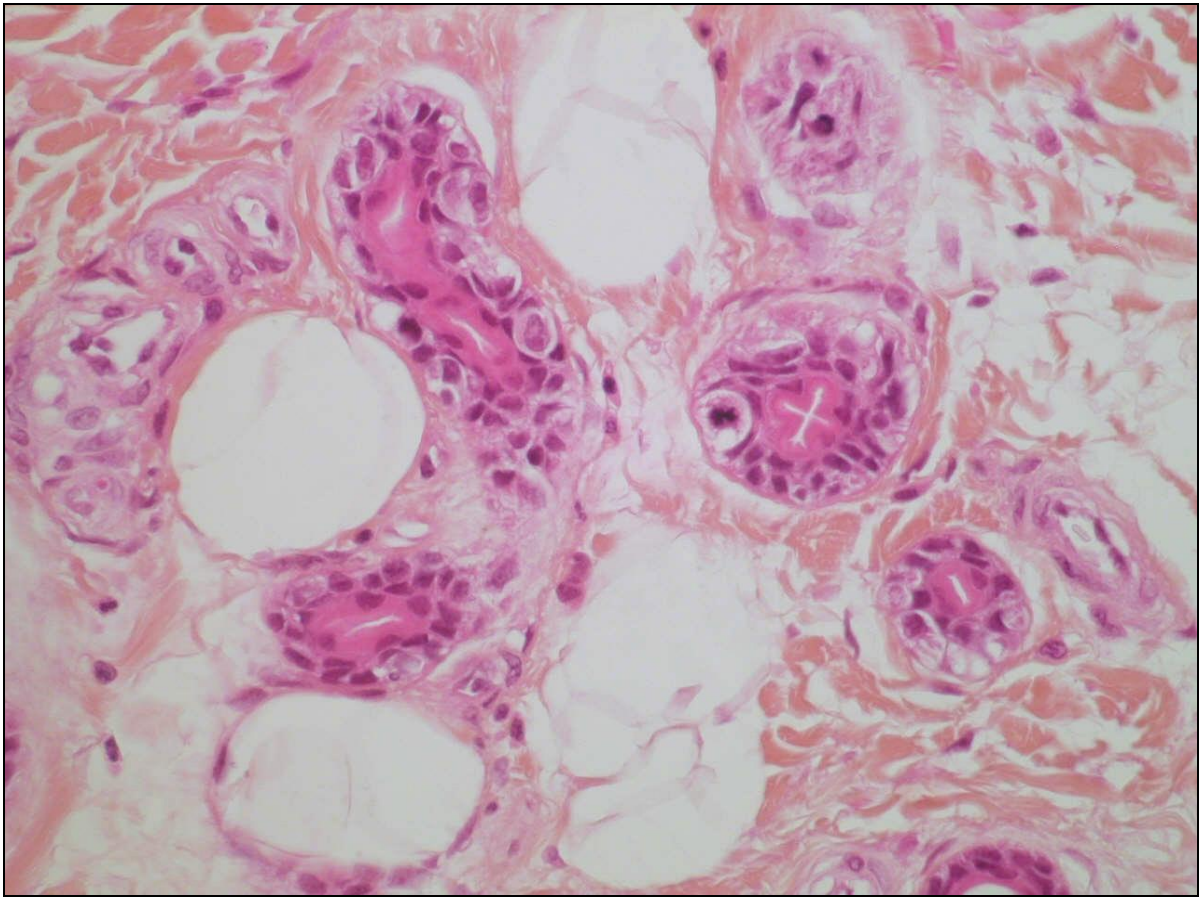


Figure 6. L'extension en profondeur le long des annexes sudorales était fréquente et retrouvée dans 56 (46%) des mélanomes acro-lentigineux. Ici, ALM plantaire gauche ; Breslow 2,2 mm ; Clark IV (Lame HES × 400).

Un infiltrat lymphocytaire était observé dans seulement 15 (15%) cas. L'infiltrat lymphocytaire avait un patron de type « *brisk* » dans 7 cas (7%) et « *non-brisk* » dans 8 (8%) cas. La présence ou non de cet infiltrat n'a pas été retrouvé corrélé avec le Breslow ni avec la présence d'une ulcération.

La présence de microsattellites était notée dans 10 (10%) lésions (**figure 7**).

Quatorze (14%) ALMs avaient des images d'embolies vasculaires. Les embolies vasculaires étaient détectés dans 35% des formes totalement dépourvues de mélanine et dans seulement 4% des lésions fortement pigmentées ($p=0,02$).

Les mélanocytes malins infiltraient les structures nerveuses dermiques dans 23 cas (23%).

Dans 60 cas (61%), la composante invasive était constituée de cellules globuleuses atypiques d'aspect épithélioïde. Les cellules étaient fusiformes dans 18 (18%) des cas, et la tumeur était constituée d'un mélange de cellules épithélioïdes et fusiformes dans 10 (10%) cas. De façon moins fréquente, le type cellulaire était nævocytoïde (3%) ou composé de petites cellules (8%). La présence de petites cellules dans la phase verticale de croissance était statistiquement ($p<0,01$) associée à un plus mauvais pronostic en comparaison aux autres types cellulaires. Cinq des 8 patients ayant un foyer tumoral invasif composé majoritairement de petites cellules sont décédés après un délai médian de 2,3 ans. La présence de cellules fusiformes dans la phase verticale de croissance était statistiquement associée à la présence d'une composante desmoplastique ($p=0,05$) et à la présence d'un neurotropisme ($p<0,01$). Une composante desmoplastique dermique était notée dans 4 (4%) lésions, toutes comportaient un neurotropisme.

Les caractéristiques histologiques de la phase de croissance verticale n'étaient pas différentes de façon statistiquement significative dans le groupe des mélanomes de l'appareil unguéal comparé aux lésions palmo-plantaires, ni dans le groupe des mélanomes des mains comparé aux lésions des pieds.

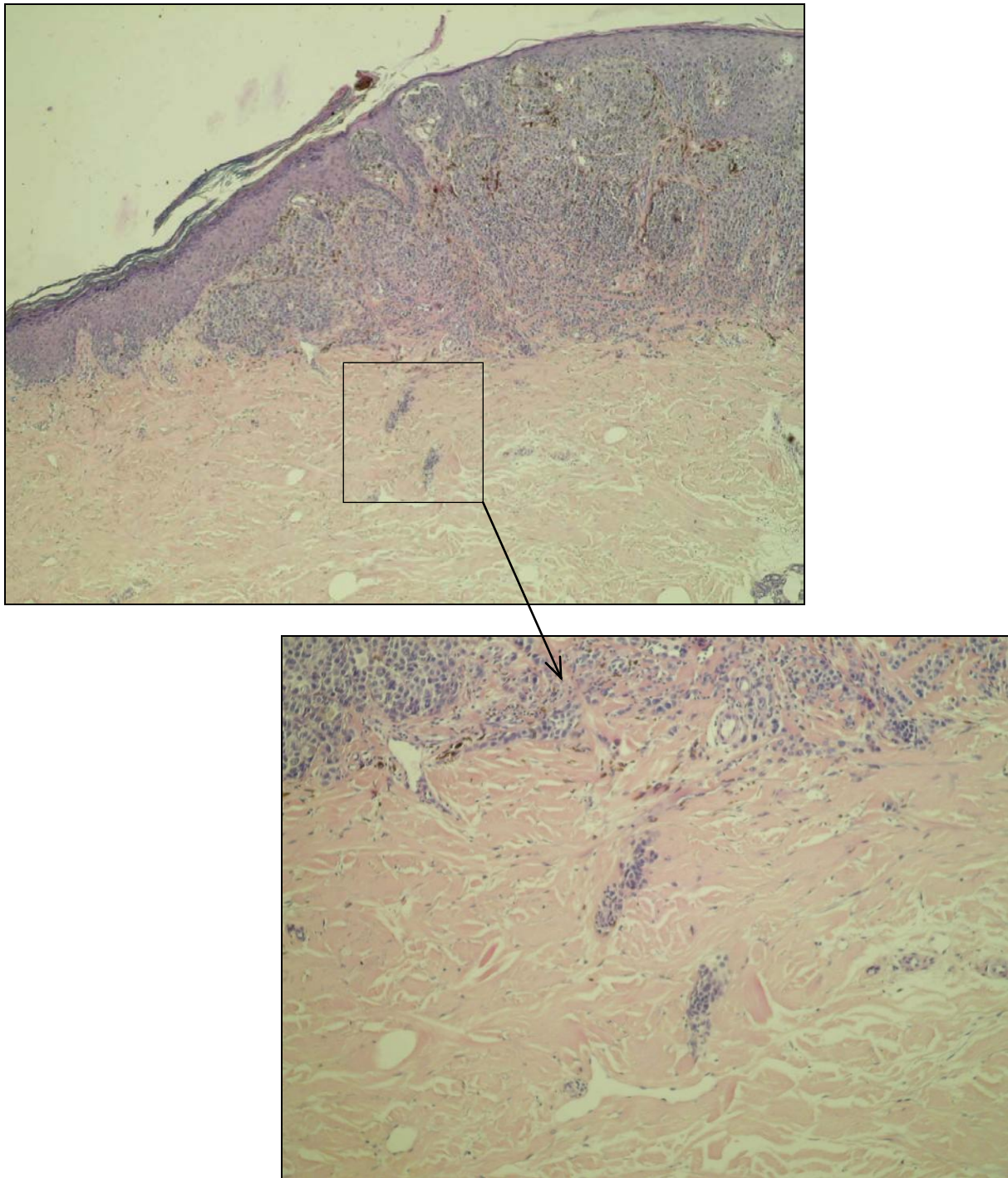


Figure 7. La présence de microsatellites était notée dans 10 (10%) lésions. Ici, un MAL de la cheville droite; Breslow 1,4 mm ; Clark IV (Lame HES×40 et ×100).

Les microsatellites sont définis par des amas de mélanocytes malins dans le derme réticulaire ou l'hypoderme, mesurant plus de 0,05 mm de diamètre, au voisinage de la lésion tumorale invasive mais clairement séparés d'elle par du tissu sain et non en continuité avec elle (distants de plus de 0,05 mm).

GANGLION SENTINELLE

Quarante-six patients ont subi une biopsie du ganglion sentinelle. Parmi eux, 13 (28%) était positifs. Les micro-métastases du ganglion sentinelle étaient sous-capsulaires dans 6 cas, parenchymateuses dans 3 cas, et il existait une rupture capsulaire dans 4 cas. Le curage ganglionnaire complémentaire en cas de ganglion sentinelle positif retrouvait des micro-métastases chez seulement 4 (33%) patients. Un patient a refusé ce curage complémentaire. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la positivité du ganglion sentinelle et les autres paramètres histologiques. Parmi les 13 patients avec biopsie positive, 6 ont récidivé après un délai médian de 17 mois (7 à 31 mois) et 2 sont décédés après 44 et 26 mois.

INFLUENCE DES FACTEURS ANATOMO-PATHOLOGIQUES SUR LA SURVIE

ANALYSE UNIVARIEE DES CRITERES HISTOLOGIQUES

L'analyse univariée a identifié 7 paramètres histologiques réduisant de façon statistiquement significative à la fois la survie sans récurrence et la survie spécifique : un indice de Breslow élevé ($p < 0,01$), un niveau de Clark élevé ($p < 0,01$), l'absence de pigmentation microscopique ($p < 0,01$), la présence d'une ulcération ($p < 0,01$) et sa taille ($p < 0,01$), un index mitotique élevé ($p < 0,01$), la présence d'embolies vasculaires ($p < 0,01$) et de micro-satellites ($p < 0,01$). Les courbes de survie sans récurrence et de survie spécifique en fonction de l'activité mitotique et de la présence de microsattellites sont représentées **figures 8 et 9**.

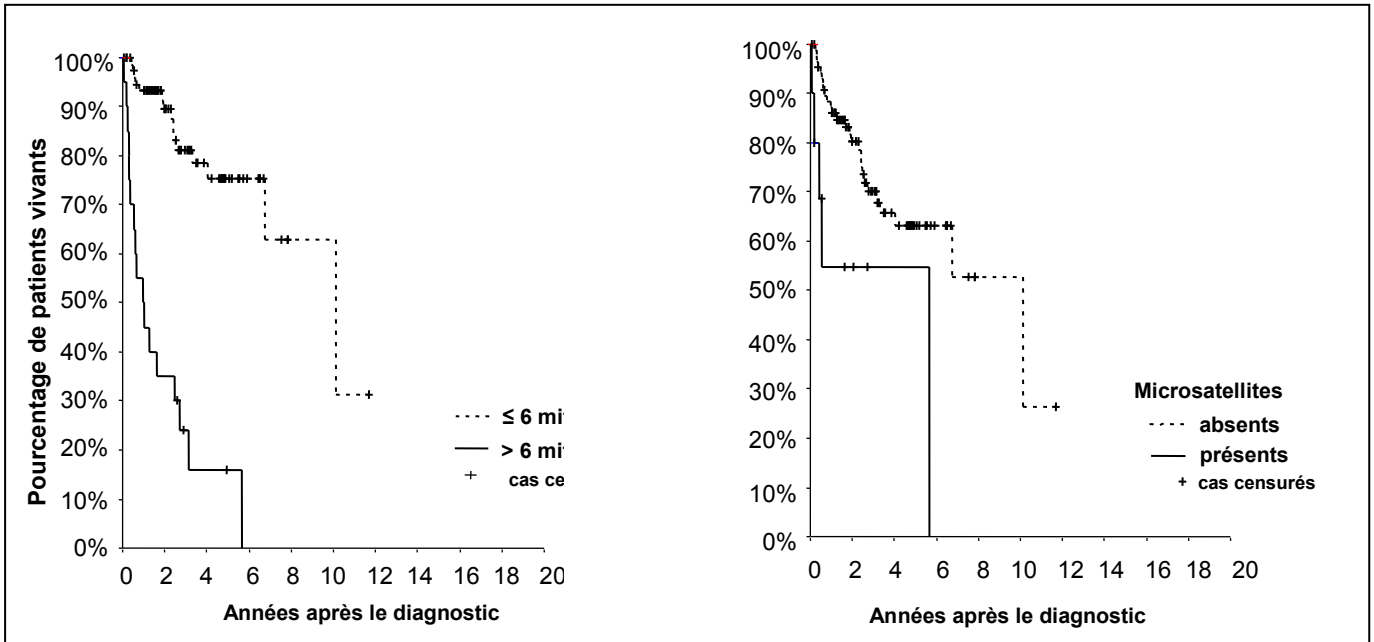


Figure 8. Courbes de survie sans récidence (KAPLAN-MEIER).

- à gauche: en fonction de l'activité mitotique.
- à droite: en fonction de la présence ou non de microsatellites.

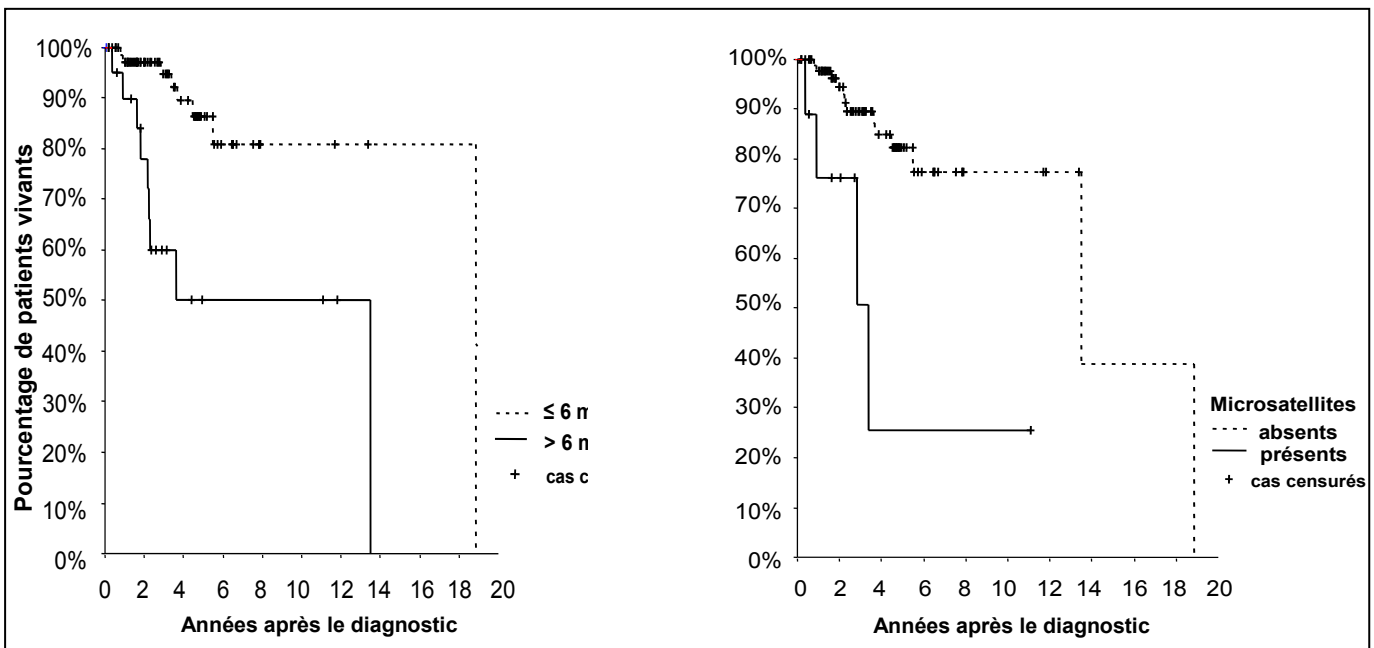


Figure 9. Courbes de survie spécifique (KAPLAN-MEIER).

- à gauche: en fonction de l'activité mitotique.
- à droite: en fonction de la présence ou non de microsatellites.

ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS HISTOLOGIQUE : MODELE DE COX

Tous ces critères ont ensuite été introduits dans un modèle de COX multivarié pour identifier les facteurs pronostiques indépendants. Nous avons également intégré au modèle le critère « sexe », étant donné que l'analyse clinique préliminaire avait mis en évidence son influence pronostique. Les résultats sont montrés dans les **tableaux X et XI**. Dans le modèle multivarié pour la survie sans récurrence, l'index mitotique ($p < 0,01$), le niveau d'invasion de Clark ($p = 0,01$), les microsatellites ($p = 0,05$) et le sexe ($p = 0,03$) se sont confirmés être des facteurs pronostiques indépendants de façon statistiquement significative. Pour la survie spécifique, seule l'activité mitotique ($p < 0,01$) et les microsatellites ($p = 0,02$) restaient significatifs indépendamment. Le niveau de Clark tendait vers la significativité ($p = 0,06$).

Tableau X. Modèle de COX multivarié des facteurs histologiques pour la survie sans récurrence.

Facteurs histologiques étudiés	Hazard Ratio	Intervalle de confiance à 95%	significativité
Index mitotique	1	-	-
≤ 6 mitoses/mm ²	5.5	2.2 – 13.7	p<0.01
> 6 mitoses/mm ²			
Microsatellites			
absents	1	-	-
présents	3.2	1 – 10.5	p=0.05
Niveau de Clark			
I	1	-	-
II/III	4.9	1.5 – 16.8	p=0.01
IV/V			
Indice de Breslow*	1	0.9 – 1.1	p=0.9
Mélanine			
absente	1	-	-
présente	1.5	0.3 – 2.6	p=0.5
Taille de l'ulcération*	1	0.9 – 1.1	p=0.6
Emboles vasculaires			
absents	1	-	-
présents	1.9	0.6 – 5.6	p=0.2
Sexe			
femme	1	-	-
homme	2.9	1.1 – 7.5	p=0.03

* variables continues

Tableau XI. Modèle de COX multivarié des facteurs histologiques pour la survie spécifique.

Facteurs histologiques étudiés	Hazard Ratio	Intervalle de confiance à 95%	significativité
Index mitotique	1	-	-
≤ 6 mitoses/mm ²	6.6	1.7 – 25.6	p<0.01
> 6 mitoses/mm ²			
Microsatellites			
absents	1	-	-
présents	6.8	1.3 – 35.2	p=0.02
Niveau de Clark			
I	1	-	-
II/III	9.5	0.9 – 103	p=0.06
IV/V			
Indice de Breslow*	1	0.9 – 1.2	p=0.8
Mélanine			
absente	1	-	-
présente	1.5	0.1 – 3.1	p=0.5
Taille de l'ulcération*	1.1	1 – 1.2	p=0.3
Emboles vasculaires			
absents	1	-	-
présents	2.8	0.8 – 10.7	p=0.1
Sexe			
femme	1	-	-
homme	2.9	0.7 – 11.3	p=0.1

* variables continues

DISCUSSION

La définition de l'ALM est avant tout histologique. Il nous a donc paru intéressant d'en analyser toutes les caractéristiques histologiques et les critères histo-pronostiques du mélanome appliqués aux ALMs. Peu d'études ont étudiés en détail l'ensemble de ces critères.

Une étude espagnole récente postérieure à la nôtre a revu ces paramètres histologiques sur leur série de 46 ALMs dans une population blanche, et les a comparé à leur cohorte de mélanomes cutanés. Bien que les lames histologiques n'est pas été revues de façon systématique dans cette étude, les ALMs étaient statistiquement plus épais (indice de Breslow moyen de 2,94 vs. 2,03 mm), plus profonds (57,9 vs. 35,5% étaient de niveau de Clark IV-V), plus souvent ulcérés (74,2 vs. 23,9%), comportaient moins d'infiltrats lymphocytaires (5,3 vs. 22,3% d'infiltrat de type « *brisk* »), plus d'invasion péri-nerveuse (8 vs. 1,5%), et moins souvent de reliquats naeviques préexistants (8,3 vs. 32,6%). Il n'y avait pas de différence pour les embolus vasculaires, la regression ou les microsattellites (Nagore E, 2009).

Les résultats de la grande cohorte américaine (Bradford PT, 2009) était superposables aux nôtres en termes de répartition des ALMs par indice de Breslow, puisque 41,3% de leurs ALMs étaient diagnostiqués à 0,01-1 mm et 37% étaient >2mm (43% et 41,3% respectivement dans notre série). Ces résultats confirment que les ALMs sont diagnostiqués à une épaisseur plus élevée que les autres types de mélanomes cutanés : 70% des mélanomes cutanés étaient diagnostiqués entre 0,01 à 1 mm, contre 41,3% pour les ALMs. De même, 37,8% des ALMs (45% dans notre série) étaient au stade I contre 67,5% pour les autres mélanomes cutanés (Bradford PT, 2009).

La plus faible épaisseur tumorale et le plus faible niveau d'invasion des mélanomes de l'appareil unguéal observés dans notre série comparativement aux séries de la littérature pourraient s'expliquer par un biais de recrutement lié au service dont les pathologies de l'ongle sont un domaine de prédilection depuis de nombreuses années. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative pour les différents critères histologiques étudiés entre le groupe des ALMs de l'appareil unguéal et le groupe des ALMs palmo-plantaires.

LESION BENIGNE PRECURSEUR

La pathogénie des ALMs reste encore obscure, les facteurs de risque classiques du mélanome ne semblant pas bien s'appliquer pour ce sous-type particulier. Le rôle d'un nævus préexistant est discutable. L'association à une lésion bénigne préexistante semble beaucoup plus rare dans les ALMs que dans les autres mélanomes qui surviennent sur des nævus préexistants dans 10 à 30 % des cas (Crucioli V, 1982 ; Massi D, 1999). Dans une étude cas-témoin australienne, un nombre total élevé de nævus sur le corps, et en particulier sur les plantes serait un facteur de risque de mélanome palmo-plantaire avec un risque relatif de 6,3 et 7,5 respectivement (Green A, 1999). Dans la série comparative espagnole, les patients ayant eu un ALM présentaient significativement moins de nævus communs et de nævus cliniquement atypiques que les autres (Nagore E, 2009). Les cas publiés avec preuve anatomo-pathologique d'une association d'un ALM avec un nævus préexistant sont rares, et aucun ALM de l'appareil unguéal n'a été décrit sur nævus à notre connaissance. Wong et collaborateurs (Wong TY, 1996) ont rapporté 5 cas (2 invasifs et 3 *in situ*) d'ALMs du pied survenus sur nævus préexistant. La prévalence est de 10,4 % dans la série de Kuchelmeister (Kuchelmeister C, 2000) et 8,3% dans la série espagnole qui notait une fréquence significativement moindre que pour les autres mélanomes cutanés (Nagore E, 2009). Dans notre série, seulement 4 (3%) ALMs plantaires montraient des reliquats næviques. Aucun n'était intra-épidermique.

EXTENSION LE LONG DES ANNEXES

Les mélanocytes malins peuvent accompagner les annexes sudoripares et/ou pilo-sébacées dans leur trajet profond. L'extension des mélanocytes malins le long des structures annexielles est classique dans les proliférations lentigineuses sur les sites où les glandes eccrines sont abondantes (paumes et plantes). Elle est retrouvée dans près de la moitié des cas de notre série (46%), et dans 63% dans une série antérieure (Wong TY, 1996). Contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, nous n'avons pas retrouvé plus de risque de récurrence après exérèse large du mélanome primitif dans le groupe présentant une extension en profondeur des mélanocytes malins le long de la membrane basale des annexes.

PIGMENT

Il est à noter que la moitié des ALMs ne montraient aucune production, ou seulement minime, de mélanine. Un taux similaire avait été rapporté dans une étude histologique antérieure de 64 ALMs (Cascinelli N, 1994). Nous avons montré dans la 1^{ère} partie le mauvais pronostic associé aux lésions cliniquement non pigmentées. Seulement la moitié d'entre eux ont été confirmés être totalement dépourvus de pigment en microscopie optique. Cette caractéristique était également associée à une diminution de la survie. Ceci confirme que les mélanomes produisant peu ou pas de mélanine se comportent de façon plus agressive. L'achromie apparaît comme un reflet de l'agressivité biologique des mélanomes en phase de croissance verticale, avec croissance rapide et dédifférenciation des mélanocytes malins. L'absence de pigmentation était significativement associée à un index mitotique plus élevé ($p<0,01$), à une plus grande épaisseur ($p<0,01$), et à la présence d'une ulcération ($p<0,01$) d'autant plus large ($p<0,01$).

PHASE DE CROISSANCE VERTICALE

TYPE CELLULAIRE PREDOMINANT

Dans la majorité de nos cas, la composante invasive du mélanome était composée de cellules épithélioïdes (60%). La composante fusiforme est relativement inhabituelle dans les mélanomes cutanés mais plutôt classique dans les proliférations lentigineuses. Elle a été observée dans 18% de nos ALMs, taux comparable à une série de 24 mélanomes de l'appareil unguéal (Rigby HS, 1992). L'ALM est dit classiquement associé à une composante desmoplastique. Ceci a été observé dans seulement 4% de nos lésions. La composante à petite cellules était rare (8% de nos cas) mais semblait conférer un plus mauvais pronostic que les autres types cellulaires ($p<0,01$).

Certains attributs de la phase verticale de croissance (présence d'une ulcération et sa taille, les emboles vasculaires, les microsattellites, et un index mitotique haut) des mélanomes cutanés étaient étroitement corrélés à l'indice de Breslow et également associés les uns aux autres. Tous sont communément considérés comme reflet de l'agressivité biologique du

mélanome. Dans l'analyse statistique univariée, ils étaient significativement associés à un risque de récurrence et de décès.

MICROSATELLITES

Pour certains auteurs, les microsatellites représentent des « micro-métastases intrinsèques » et sont donc des indicateurs de la présence de « métastases extrinsèques » (Day CL, 1981). Ils ont été trouvés associés à une augmentation de la fréquence des métastases ganglionnaires régionales infra-cliniques pour les mélanomes de plus de 1,5 mm (Harrist TJ, 1984), et à une diminution de la survie sans récurrence et de la survie globale (Harrist TJ, 1984 ; Leon P, 1991). Dans notre série, aucune association entre la présence de microsatellites et la positivité de la biopsie du ganglion sentinelle n'a été trouvée (mais le nombre de patients ayant eu une biopsie du ganglion sentinelle était limité).

ULCERATION

Trente-six pourcent des ALMs en phase de croissance verticale étaient ulcérés dans notre étude. Nagore et coll. trouvait eux, un taux beaucoup plus élevé de 74,2%, significativement plus élevé que pour les autres types de mélanomes (23,9%) (Nagore E, 2009). L'importance de l'ulcération a été soulignée dans la version finale de la stadification AJCC du mélanome. Biologiquement, l'ulcération correspondrait non seulement au volume tumoral mais aussi au taux de prolifération tumorale, la nécrose épidermique étant causée par la rapide croissance tumorale et l'insuffisance de la suppléance vasculaire. La prolifération accélérée de la tumeur conduirait à la production de cellules plus immatures et indifférenciées, perdant ainsi leur capacité à synthétiser de la mélanine (Kato T, 1997). En effet, l'ulcération aussi bien que sa taille était significativement associées à un taux mitotique élevé ($p < 0,01$) et à l'absence de mélanine ($p < 0,01$).

ACTIVITE MITOTIQUE

L'index mitotique reflète l'activité proliférative d'une tumeur. Un index mitotique de plus de 6 mitoses/mm² a été rapporté comme associé à un plus grand risque de récurrence et de diminution de la survie globale (Leon P, 1991). Ceci était également le cas dans notre étude.

INFILTRAT LYMPHOCYTAIRE

Sa présence était peu fréquent dans nos ALMs, de type « *non-brisk* » dans 8% des cas et « *brisk* » dans 7%. L'infiltrat lymphocytaire a été trouvé significativement moins fréquent dans le groupe des ALMs comparé aux autres mélanomes (Nagore E, 2009). La valeur pronostique des différents patrons d'infiltration lymphocytaire de la phase verticale de croissance a également été rapportée (Clemente CG, 1996) . Mais dans notre série aucune association statistiquement significative avec la survie n'a pu être faite.

AUTRES

Il n'y avait pas non plus d'influence statistiquement significative sur la survie de la présence ou non de régression, de neurotropisme ou d'une composante desmoplastique. L'invasion périnerveuse était plus fréquente, dans une étude, comparativement aux autres mélanomes (8 vs. 1,5%) (Nagore E, 2009).

GANGLION SENTINELLE

Le statut du ganglion sentinelle a été inclus dans la dernière version de la stadification AJCC du mélanome. L'intérêt du ganglion sentinelle dans le mélanome, et de surcroît dans l'ALM, reste encore débattu. Nos résultats ne nous permettent pas de conclure.

FACTEURS PRONOSTIQUES INDEPENDANTS

Après avoir introduit tous les facteurs ayant une valeur pronostique en univariée (aussi bien histologiques que cliniques retrouvés dans la 1^{ère} partie) dans une analyse multivariée, le modèle final qui reflète le risque de récurrence dans les ALMs comprenait : le niveau d'invasion de Clark ($p=0,01$), l'index mitotique ($p<0,01$), les microsatellites ($p=0,05$) et le sexe ($p=0,03$). Pour la survie spécifique, le niveau de Clark ($p=0,06$), l'index mitotique ($p<0,01$) et les microsatellites ($p=0,02$) étaient prédictifs indépendamment et ce, de façon statistiquement significative ou tendaient vers la significativité, dans le modèle de régression logistique. Il est à noter que la plupart des facteurs entrés dans le modèle de COX étaient des facteurs de confusion, étroitement corrélés avec le Breslow et corrélés les uns aux autres.

Dans notre étude, le Breslow n'a pas été retrouvé être statistiquement indépendamment significatif dans le pronostic des ALMs. Ces résultats pourraient être surprenants, mais ont été également signalés dans d'autres séries (O'Leary JA, 2000 ; Slingluff CL, 1990) . Ceci pourrait être expliqué par la topographie particulière de ces mélanomes sur les paumes et les plantes et sur l'appareil unguéal (O'Leary JA, 2000). Le Breslow pourrait alors être moins précis dans ces localisations du fait de la fréquente fragmentation des pièces opératoires, des procédures thérapeutiques inappropriées souvent menées avant le diagnostic correct, et de l'épaisseur de l'épiderme (Patterson RH, 1980 ; Feibleman CE, 1980).

Quand les autres facteurs histologiques étaient pris en compte, l'achromie confirmée histologiquement n'était plus un facteur prédictif indépendant dans l'analyse multivariée.

Après ajustement aux autres paramètres anatomo-pathologiques, le sexe masculin conférait encore un plus grand risque de récurrence comparé au sexe féminin, avec un hazard ratio de 2,9 (p=0,03).

L'activité mitotique apparaissait être le plus puissant facteur pronostique indépendant dans notre série d'ALMs. Sa valeur prédictive a également été mise en évidence dans d'autres études sur le mélanome dans de larges populations (Francken AB, 2004). Ainsi, l'évaluation de l'index mitotique devrait être systématiquement incluse dans l'évaluation pronostique du mélanome, et en particulier de l'ALM.

Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases

A. Phan, S. Touzet,* S. Dalle, S. Ronger-Savlé, B. Balme and L. Thomas

Department of Dermatology, Hôtel Dieu, Claude Bernard University, 69288 Lyon cedex 02, France

*Technology Assessment Unit, Department of Medical Information, Hôpitaux de Lyon, Claude Bernard University, 69424 Lyon cedex 03, France

Summary

Correspondence

Luc Thomas.

E-mail: luc.thomas@chu-lyon.fr

Accepted for publication

1 February 2007

Key words

acral lentiginous melanoma, histopathology, melanoma, prognosis, skin cancer

Conflicts of interest

None declared.

Background Acral lentiginous melanoma (ALM) is the fourth histopathological subtype of malignant melanoma, accounting for < 10% of all melanomas in white-skinned populations. It is characterized by a lentiginous pattern of proliferation of the intraepidermal component of the tumour. Its individualization is still controversial, especially in regard of its prognostic value.

Objectives To characterize better ALM from a pathological point of view and to assess the prognostic value of all histopathological features of ALM.

Methods We performed a review of all cases of ALM followed from 1996 to 2004 at the University Hospital Department of Dermatology, Lyon, France. We examined all haematoxylin, eosin and saffron-stained tissue sections of the primary lesions. Several pathological parameters of interest in melanoma were evaluated for disease-free and specific survival with the Kaplan–Meier method and the Cox proportional hazards regression model.

Results Representative histological material was available for 121 patients. The mean Breslow thickness was 2.5 mm (in situ–20 mm). Fifteen lesions (12%) were in situ, nine (7%) were at Clark level II, 35 (29%) at III, 40 (33%) IV and 22 (18%) V. Extension along adnexal structures was found in almost half of the ALMs (46%), without prognostic significance. Seventeen (14%) lesions showed no microscopic pigmentation. Remnants of pre-existing naevus were found in four (3%) melanomas. The width of the 36 (30%) ulcerated lesions ranged from 1 to 20 mm (mean 7.6). Ulceration and its width were both associated with a large tumour thickness ($P < 0.01$), a high level of invasion ($P < 0.01$), the presence of vascular invasion ($P < 0.01$) and the lack of pigment production ($P < 0.01$). Among the 99 ALMs which were in the vertical growth phase (VGP), 21 showed a high mitotic rate (> 6 mitoses mm^{-2}). A high mitotic rate was found to be significantly associated with the presence of ulceration ($P < 0.01$). The presence of microscopic satellites was noted in 10 (10%) lesions. The uncommon presence of small cells (8%) in the VGP was statistically significantly ($P < 0.01$) associated with a worse prognosis compared with other cell types. Multivariate analysis identified mitotic rate ($P < 0.01$), microsatellites ($P = 0.05$), Clark level ($P = 0.01$) and gender ($P = 0.03$) as independent prognostic factors for disease-free survival. Only the presence of microsatellites ($P = 0.02$) and a high mitotic rate ($P < 0.01$) were independently correlated with specific survival in ALM.

Conclusions This is a detailed pathological study of a large cohort with ALM, an uncommon subtype of melanoma. Mitotic activity appears to be of particular importance in predicting the outcome of ALM.

Introduced by Reed in 1976,¹ acral lentiginous melanoma (ALM) is now recognized as the fourth histopathological subtype of malignant melanoma, accounting for < 10% in

white-skinned populations,^{2–8} whereas this proportion exceeds 50% in Asian series⁹ and is estimated to be of 60–70% in black-skinned populations.¹⁰ ALM is the most

prevalent subtype (40–80%^{3,11,12}) in hand and foot melanomas.

The pathological diagnosis of ALM is based on the examination of the intraepidermal component of the tumour, which is seen at the periphery of the lesion. The radial growth phase (RGP) typically shows a diffuse proliferation of large atypical melanocytes along the dermal–epidermal junction, which are dispersed singly in a ‘lentiginous pattern’. Single melanocytes predominate over junctional nests in most fields. The abnormal spindle-shaped or epithelioid melanocytes exhibit prominent dendritic processes. The nuclei are often large, atypical and hyperchromatic. Clear spaces, probably resulting from retraction artefacts, are often observed. On palms and soles, the epidermis is thickened with elongated rete ridges and an overlying dense orthokeratotic stratum corneum. The histological features are similar in acral melanomas involving the palms and soles and the nail matrix.

In a previous paper,¹³ we have provided specific epidemiological and clinical information about this rare subtype, and have identified clinical features of prognostic value in a series of 126 patients. The aim of the present study was better to characterize ALM from a pathological point of view. Our goal was to assess the prognostic value of all histopathological features of ALM from this large series.

Patients and methods

Setting

From January 1996 to December 2004, 1976 cases of melanoma were followed up at the Department of Dermatology, Hôtel-Dieu University Hospital (Lyon, France). Among these 1976 patients recorded in a melanoma register, 126 cases (6%) were identified as having an intraepidermal component that fitted the definition of ALM. Mucosal melanomas which also have a histopathological lentiginous pattern were excluded (a recently introduced new subtype called ‘mucosal lentiginous melanoma’ now encompasses such cases).

Histological study

All haematoxylin, eosin and saffron-stained tissue sections were examined. If the original biopsy or excision was performed in another institution, the slides were requested. The diagnosis of ALM was made in the presence of atypical melanocytes with large irregular and hyperchromatic nuclei, a diffuse lentiginous pattern of proliferation along the dermo-epidermal junction (RGP) with occasional junctional nests, and a frequently hyperplastic epidermis. Representative histological material was available for 121 patients. Only five cases were excluded from study.

For microscopic assessment of the primary lesions, the slide(s) including the deepest part(s) of the tumour was (were) considered. The patients’ clinical courses were not known by the pathologist at the time of microscopic examination. The following data were reviewed for their supposed

predictive value or their supposed frequency in ALM: tumour thickness according to Breslow¹⁴ (measured in millimetres using an ocular micrometer), level of invasion according to Clark (levels I–V),¹⁵ growth phase (radial or vertical), extension along adnexal structures, amount of melanin production, angiogenesis, presence of remnant of benign pre-existing lesion, ulceration and its width (measured in millimetres using an ocular micrometer), presence of histopathological signs of regression and their extent (less or more than 50% of the tumour), mitotic activity (mitoses mm⁻²), presence of tumour-infiltrating lymphocytes (TIL) (absent, present and brisk, or present and nonbrisk), presence of microscopic satellites, vascular invasion, neurotropism, desmoplastic component and predominant cell type. To be significant the lymphocytes of the TIL must infiltrate and disrupt the tumour cells of the vertical growth phase (VGP). The lymphocytic infiltrate was considered to be ‘brisk’ if present throughout the VGP or present across the entire base of the VGP. It was ‘nonbrisk’ when only focally present in the VGP.¹⁶ When available, the sentinel lymph node status was retrieved. Staging was based on the most recent (2001) classification of the American Joint Committee on Cancer (AJCC).¹⁷

Follow-up

For each patient, information on follow-up was retrieved from medical records: occurrence and date of recurrence, type of recurrence (local, i.e. on the primary melanoma excision scar and within a 2-cm margin from it, in transit, nodal, and/or distant metastases), clinical status at the latest contact (alive without evidence of recurrence, alive after recurrence, dead of the disease, dead of another disease).

Patients were generally offered sentinel lymph node biopsy (SLNB) in cases of primary melanoma with a tumour thickness > 1 mm, or > 0.7 mm in the presence of histopathological regression, and without clinical evidence of metastases at the time of melanoma diagnosis. Then, a complementary lymph node dissection (CLND) was performed in cases with positive SLNB.

Statistical analysis

Statistical analysis has been performed in an independent biostatistical unit (S.T.). To compare the baseline characteristics of subgroups, we used Pearson’s χ^2 test for categorical variables and the nonparametric Kruskal–Wallis test for continuous variables as appropriate. ALM-specific survival (from the date of the diagnostic biopsy to the patient’s melanoma-related death or last visit) and disease-free survival (from the diagnosis until the first recurrence) were estimated using the Kaplan–Meier method with censored data. The log-rank test was used to evaluate the statistical significance of candidate variables for inclusion in multivariate analyses. To identify the prognostic factors influencing progression-free and specific survival, a Cox proportional hazards model was used in which significant covariates coming from the univariate analysis ($P < 0.10$)

were introduced stepwise to obtain the final model. All tests were two sided. For survival analysis, only cases in VGP were considered, as the histological variables studied were exclusive attributes of the VGP. Analyses were performed using the SPSS 10.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.).

Results

General histopathological characteristics of the primary lesions

At time of diagnosis, 15 (12%) patients had in situ melanoma. Fifty-four (45%) had AJCC stage I, 37 (31%) had stage II, and 15 (12%) had stage III. None was at stage IV. The mean Breslow thickness was 2.5 mm (median 1.3; range in situ–20 mm). Among the nine (7%) Clark level II lesions, seven were in RGP. The remaining two lesions were in early VGP.¹⁸ The Clark level was III in 35 lesions (29%), IV in 40 (33%) and V in 22 (18%). Thirteen of the 15 in situ ALMs were at a subungual site. Subungual ALM had a mean \pm SEM Breslow thickness of 2.00 ± 0.36 mm (median 0.80), significantly lower ($P = 0.03$) than the thickness at other sites (mean \pm SEM 2.80 ± 0.38 mm, median 1.60).¹³

Extension along adnexal structures was found in almost half of the ALMs (56; 46%). We did not find any statistical correlation between this extension down along the basal layers of eccrine ducts and the presence of neurotropism or vascular invasion or the cell type. ALM on feet showed statistically more eccrine involvement than ALM on hands (55% vs. 23%, respectively, $P < 0.01$). Thirty-seven (31%) lesions were associated with remarkable angiogenesis.

The melanin pigment production was also quantified. Among the 34 macroscopically unpigmented ALMs,¹³ only 17 (52%) really showed absence of microscopic pigmentation, 12 (36%) contained a very small amount of melanin pigment, and four (12%) were moderately pigmented (and one case was not available). The mean \pm SEM Breslow thickness of the totally unpigmented ALMs (4.4 ± 0.6 mm, median 4) was statistically significantly higher ($P < 0.01$) than the mean \pm SEM tumour thickness of the heavily pigmented lesions (1 ± 0.3 mm, median 0.5). The amelanotic melanomas were more frequently ($P < 0.01$) and widely ($P < 0.01$) ulcerated than pigmented ones. High mitotic rate ($P < 0.01$) and vascular invasion ($P = 0.02$) were found in the less pigmented melanomas.

In only four (3%) patients, dermal nests of small naevoid cells were found in histological vicinity of the melanoma, suggestive of a pre-existing naevus. All cases arose on the soles. Three of them were Clark level IV, and one was level II. None of them was ulcerated. The tumour thickness ranged from 0.3 to 20 mm.

Assessment of the vertical growth phase component of the tumour ($n = 99$)

Ulceration (defined as histologically identified necrosis and loss of the surface epithelium overlying the melanoma) was

present in 36 (36%) ALM. The width of the ulceration ranged from 1 to 20 mm (mean 7.6, median 6). The presence of an ulceration and its width were both associated with a large tumour thickness ($P < 0.01$), a high level of invasion ($P < 0.01$), a high mitotic rate ($P < 0.01$), the presence of vascular invasion ($P < 0.01$) and the lack of pigment production ($P < 0.01$). The ulcerated melanomas had a mean \pm SEM Breslow thickness of 4.4 ± 0.5 mm (median 4), which was significantly higher ($P < 0.01$) than the mean \pm SEM thickness of the nonulcerated lesions (1.7 ± 0.3 mm, median 0.9).

Mitotic figures were infrequent. Only 21 (21%) lesions showed > 6 mitoses mm^{-2} . Nineteen of them (91%) were Clark level IV/V ($P < 0.01$). Mitotic rate increased with increasing thickness of the melanoma ($P < 0.01$) and increasing invasion level ($P < 0.01$). A high mitotic rate was also found to be significantly associated with the presence of ulceration ($P < 0.01$). The width of ulceration was significantly higher ($P < 0.01$) in the group with > 6 mitoses mm^{-2} (mean \pm SEM 6.1 ± 1.3 mm, median 5) than in the group with ≤ 6 mitoses mm^{-2} (mean \pm SEM 1.4 ± 0.3 mm, median 0).

Areas of regression were present in 46 (47%) lesions, involving $> 50\%$ of the tumour in 12 (12%) cases. A significant lymphocytic response was observed in only 15 (15%) cases. The TIL had a brisk pattern in seven (7%) cases and a nonbrisk pattern in eight (8%). Presence or absence of TIL was not correlated with Breslow thickness or with ulceration.

The presence of microscopic satellites was noted in 10 (10%) lesions. Fourteen (14%) of the ALMs showed evidence of vascular invasion. Vascular invasion was detected in 35% of the totally amelanotic ALMs and in only 4% of the heavily pigmented lesions ($P = 0.02$).

The malignant cells infiltrated the perineurium of dermal nerves in 23 (23%) cases. In 60 cases (61%), the invasive component was composed of atypical polygonal cells with epithelioid appearance. The cells were spindle shaped in 18 (18%) cases, and the tumour displayed an admixture of epithelioid and spindle cells in 10 (10%) cases. Less frequently, the cell type was naevocytoid (3%) or composed of small cells (8%). The presence of small cells in the VGP was statistically significantly ($P < 0.01$) associated with a worse prognosis compared with the other cell types. Five of the eight patients with small cells in the VGP died after a median survival time of 2.3 years. The presence of spindle cells in the VGP was statistically associated with the presence of a desmoplastic component ($P = 0.05$) and with the presence of neurotropism ($P < 0.01$). Desmoplasia was noted within the dermis in four (4%) lesions, all of which showed neurotropism.

The pathological characteristics of the VGP were not found to be significantly different in the different location groups (i.e. subungual vs. palmoplantar and hands vs. feet).

Sentinel lymph node biopsy

Among the 46 patients who underwent SLNB, 13 (28%) were positive. The micrometastasis of the sentinel node was

subcapsular in six cases, parenchymal in three cases, and the capsule was disrupted in four cases. CLND after positive SLNB showed additional lymph node metastasis in only four (33%) patients. One SLNB-positive patient refused CLND. We did not find any correlations between the positivity of the SLNB and other histopathological parameters. Among the 13 patients with positive SLNB, six showed recurrence after a median time of 17 months (range 7–31) and two of them died after 44 and 26 months, respectively.

Follow-up and survival analysis (n = 99)

The median follow-up was for 2.9 years (range 0–18.9). The median specific survival was 13.5 years. The ALM-specific

5-year survival rate was 78%. The median disease-free survival was 10.1 years. Univariate analysis identified seven histological variables statistically significantly reducing both specific survival and disease-free survival: high Breslow thickness ($P < 0.01$), high Clark level ($P < 0.01$), lack of melanin ($P < 0.01$), ulceration as well as its width ($P < 0.01$), high mitotic rate ($P < 0.01$), presence of vascular invasion ($P < 0.01$) and microscopic satellites ($P < 0.01$). Disease-free and specific survival curves with respect to mitotic rate and presence of microscopic satellites are shown in Figures 1 and 2. Then, these significant factors were introduced in a multivariate Cox model to identify independent prognostic factors.

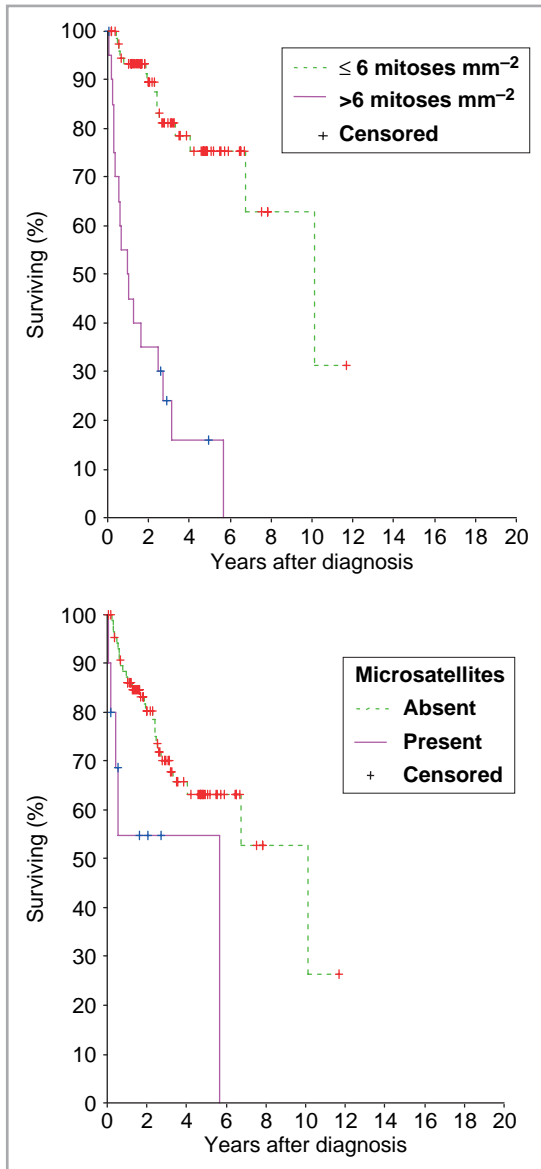


Fig 1. Kaplan–Meier disease-free survival curves for the 99 patients with vertical growth phase tumours. Top, with respect to the mitotic rate; bottom, with respect to the presence or absence of microsatellites.

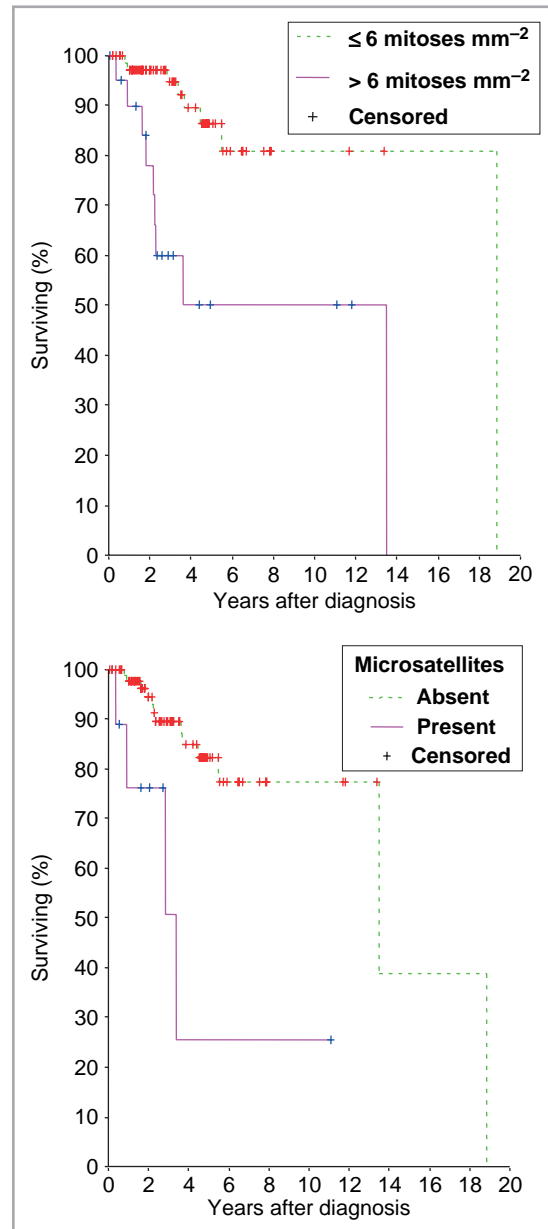


Fig 2. Kaplan–Meier specific survival curves for the 99 patients with vertical growth phase tumours. Top, with respect to the mitotic rate; bottom, with respect to the presence or absence of microsatellites.

Table 1 Multivariate Cox regression analysis for disease-free survival

Prognostic factor	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value
Mitotic rate			
≤ 6 mitoses mm ⁻²	1	–	–
> 6 mitoses mm ⁻²	5.5	2.2–13.7	< 0.01
Microsatellites			
Absent	1	–	–
Present	3.2	1–10.5	0.05
Clark level			
I			
II/III	1	–	–
IV/V	4.9	1.5–16.8	0.01
Breslow thickness ^a	1	0.9–1.1	0.9
Melanin pigment			
Absent	1	–	–
Present	1.5	0.3–2.6	0.5
Width of ulceration ^a	1	0.9–1.1	0.6
Vascular invasion			
Absent	1	–	–
Present	1.9	0.6–5.6	0.2
Gender			
Female	1	–	–
Male	2.9	1.1–7.5	0.03

^aAs a continuous variable. Significant values are shown in bold face.

Table 2 Multivariate Cox regression analysis for specific survival

Prognostic factor	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value
Mitotic rate			
≤ 6 mitoses mm ⁻²	1	–	–
> 6 mitoses mm ⁻²	6.6	1.7–25.6	< 0.01
Microsatellites			
Absent	1	–	–
Present	6.8	1.3–35.2	0.02
Clark level			
I			
II/III	1	–	–
IV/V	9.5	0.9–103	0.06
Breslow thickness ^a	1	0.9–1.2	0.8
Melanin pigment			
Absent	1	–	–
Present	1.5	0.1–3.1	0.5
Width of ulceration ^a	1.1	1–1.2	0.3
Vascular invasion			
Absent	1	–	–
Present	2.8	0.8–10.7	0.1
Gender			
Female	1	–	–
Male	2.9	0.7–11.3	0.1

^aAs a continuous variable. Significant values are shown in bold face.

Gender was also entered in the prognostic model, as it was found of prognostic importance in our previous clinical analysis.¹³ The results are shown in Tables 1 and 2. In the multivariate model for disease-free survival, mitotic rate

($P < 0.01$), Clark level ($P = 0.01$), presence of microsatellites ($P = 0.05$) and gender ($P = 0.03$) were statistically significant independent prognostic factors. In the Cox model for ALM-specific survival, only mitotic rate ($P < 0.01$) and micro-

satellites ($P = 0.02$) were significant factors. A trend toward significance was also observed with Clark level ($P = 0.06$).

Discussion

The subclassification of melanomas is based on the identification of the histopathological features of their RGP. Despite controversies about their respective prognostic value, these subgroups probably have different biological behaviour. Therefore, histopathological classification could help to improve understanding of the histogenesis and the biological course of melanoma. The low incidence of ALM made its characterization and study difficult. Rare recent series studied ALM as a specific pathological type. Our position as a large referral centre for melanoma offered us the opportunity to carry a detailed histological study of this particular subtype in a quite homogeneous cohort of patients.¹³ Several pathological parameters of interest in melanoma were evaluated for their prognostic usefulness in one of the largest series of ALM.

ALM occurs on the extremities, mostly in volar skin. Subungual melanomas are rare and constitute a major anatomical variant of ALM. The lower tumour thickness and level of invasion of the subungual melanomas in our series could be explained by a recruitment bias in our centre, involved for many years in research on early diagnosis of malignant tumours of the nail apparatus. We did not, however, find any differences in the other reviewed histological features between subungual ALM and the remaining sites.

The pathogenesis of ALM is still unclear, as classical risk factors for melanoma seem to be less relevant in acral lesions. ALM is thought less likely to arise from a pre-existing benign lesion, whereas melanoma in nonacral sites occurs from a melanocytic naevus in approximately 10–30% of cases.^{19–21} Reports with convincing histopathological proof of association of ALM with a pre-existing lesion are scarce, and no subungual ALM on a pre-existing naevus has yet been described to the best of our knowledge. Wong *et al.*²² reported five cases (two invasive and three *in situ*) arising in association with pre-existing naevi on the foot. Kuchelmeister *et al.*¹¹ reported a rate of 10.4% of ALM arising on pre-existing naevi. In our series, only four cases (3%) of plantar ALM showed histopathological remnants of naevus. None was found at an intraepidermal level of invasion.

Extension of atypical melanocytes along adnexal structures is a prominent characteristic of the lentiginous pattern in sites where eccrine sweat ducts are abundant (palms and soles). It occurred in almost half of our ALM series (46%), and in 63% in a previous report.¹¹ Unlike what one could expect, we did not find more local recurrence after wide excision in the subgroup with deep extension of malignant melanocytes along the basal layers of the epidermal appendages.

Notably, half of the ALMs showed no or only a minimal melanin pigment production. A similar rate was reported in a previous histological study of 64 ALMs.³ In a previous clinical analysis, we have found a worse prognosis for clinically

amelanotic lesions.¹³ Only half of them were confirmed to be pathologically completely unpigmented. This feature was also associated with a poorer survival. This confirms that melanomas with low melanin production behave more aggressively. Amelanosis appears to reflect the biological aggressiveness of the vertical component, with dedifferentiation and rapid growth of the malignant melanocytes. The lack of pigmentation was significantly associated with a higher mitotic rate ($P < 0.01$), a greater thickness ($P < 0.01$) and the presence of an even larger ulceration ($P < 0.01$).

In most of our cases, the invasive component of melanoma was composed of epithelioid cells (60%). The spindle cell VGP is uncommon in skin melanomas but is usually observed in melanomas with a lentiginous pattern. It was observed in 18% of our cases. This was also observed in a series of 24 subungual melanomas.²³ ALM is also thought to be often associated with a desmoplastic component. There is a desmoplastic response when the cells are fibroblast like and are surrounded with thickened collagen bundles. This feature was seen in only 4% of the lesions. A small cell component was rare (8% of the cases) but seemed to confer a worse prognosis than the other cell types ($P < 0.01$).

Some attributes of the VGP (presence of ulceration and its width, vascular invasion, microscopic satellites and high mitotic rate) in cutaneous melanomas appear to be related to Breslow thickness and to be frequently associated with one another. All of them are commonly supposed to express the biological aggressiveness of the melanoma. In the univariate analysis, they were significantly associated with a shorter time to recurrence and death. Microscopic satellites are characterized by nest(s) of malignant melanocytes > 0.05 mm in diameter in the reticular dermis or panniculus, beneath the principal invasive tumour. They are clearly separated from the main body of the tumour by normal tissue and are not contiguous with the main VGP component of the tumour (distant > 0.05 mm). Microscopic satellites may represent an 'intraspecimen metastasis' and then an indication of the presence of 'extraspecimen metastasis'.²⁴ They were described to be correlated with increased frequency of occult regional lymph node metastases for melanomas thicker than 1.5 mm²⁵ and with decreased disease-free and overall survival.^{25,26} In our study, no relationship between the presence of microsate-lites and the positivity of SLNB was found. The importance of ulceration was highlighted in the final version of the melanoma staging from the AJCC. Biologically, ulceration may correspond not only to tumour volume but also to the rate of tumour proliferation, the epidermal necrosis being caused by rapid tumour outgrowth and interruption of blood supply. The accelerated proliferation of the tumour leads to production of more immature and undifferentiated cells that have lost their capacity for melanin synthesis.²⁷ Indeed, ulceration as well as its width were significantly associated with a high mitotic rate ($P < 0.01$) and absence of melanin pigment ($P < 0.01$). The mitotic rate reflects the proliferative activity in a neoplastic system. A mitotic rate > 6.0 mm⁻² was reported to be associated with a greater relative risk for short

disease-free and overall survival.²⁶ That was also the case in our study.

The prognostic value of the different patterns of the lymphocytic infiltrate in the VGP has been also reported.¹⁶ However, in our series no correlation with survival could be made. None of the presence of regression, neurotropism and desmoplastic component correlated with outcome. The sentinel lymph node status was included in the most recent AJCC staging of melanoma. The interest of SLNB in melanoma and therefore in ALM is still debated. Our results are too limited to draw any conclusion.

After introducing factors with prognostic value and gender (which was found of prognostic importance in a first clinical analysis¹³) in the multivariate analysis, the model that best reflected the risk of recurrence in ALM included level of invasion ($P = 0.01$), mitotic rate ($P < 0.01$), microsatellites ($P = 0.05$) and gender ($P = 0.03$). In predicting time to death due to ALM, Clark level ($P = 0.06$), mitotic rate ($P < 0.01$) and microsatellitosis ($P = 0.02$) were significant or close to being statistically significant predictors in a proportional hazards model. Notably, most of the factors which were entered in the Cox model were confounding factors, highly correlated with Breslow index. In our study, Breslow index was not found to be statistically significantly independently relevant in prognosis of ALM. This result could be surprising, but it has already been noted in other series.^{12,28} This could be explained by the particular location on palms and soles or on nail apparatus.²⁸ Breslow thickness could be less accurate in such locations because the specimens are often fragmented, inappropriate surgical procedure is often conducted before the final diagnosis, and the epidermis is thickened.^{29,30} When other histopathological factors were taken into account, histologically confirmed amelanosis was not an independent predictor of prognosis in a multifactorial study. When adjusted with histopathological parameters, male gender still conferred more risk of recurrence compared with female gender, with a hazard ratio of 2.9 ($P = 0.03$). Mitotic activity appeared to be the most powerful independent prognostic factor in our study of ALM. Its predictive value has already been highlighted in previous large population-based studies of melanoma.³¹ Therefore, assessment of the mitotic rate should systematically be included in the prognostic evaluation of melanoma, and particularly of ALM subtype.

In conclusion, ALM is a rare histopathological subtype of melanoma in white-skinned populations. The diagnosis is mainly based on the lentiginous pattern of the intraepidermal component on an acral location. Our study is a detailed pathological review of a large cohort with ALM. The pathogenesis and natural course are still unclear. However, ALM seems rarely to arise on a pre-existing benign lesion. Extension in the deep dermis along the basal layer of the epidermal appendages is frequent, but it was not found to be associated with a higher risk of recurrence after treatment. A desmoplastic component can also be noted in association with spindle cells in the VGP. The amelanosis overlaps with other pathological factors known to reflect the aggressiveness

of melanoma. The multivariate analysis in this study identified mitotic rate, microsatellites, Clark level and male gender as statistically significant independent factors in predicting time to recurrence. Presence of microsatellites and a high mitotic rate (> 6 mitoses mm^{-2}) appeared to be important independent indicators of the metastatic potential of ALM and the patient's prognosis. Our results are worth considering and confirming by larger series, better to understand the biological course of this particular pathological subtype of melanoma.

Acknowledgments

This work has been supported in part by research grants Hospices Civils de Lyon (to L.T.); Ligue Départementale Contre le Cancer de l'Ain (to L.T.) and du Rhône (to L.T.) and Université Claude Bernard Lyon 1 (EA37-32) (to L.T.).

References

- 1 Reed RJ. New concepts in surgical pathology of the skin. In: *Histopathology* (Hartman W, Kay S, Reed RJ, eds). New York: Wiley, 1976; 27–147.
- 2 Shaw JH, Koea JB. Acral (volar-subungual) melanoma in Auckland, New Zealand. *Br J Surg* 1988; **75**:69–72.
- 3 Cascinelli N, Zurrida S, Galimberti V *et al.* Acral lentiginous melanoma. A histological type without prognostic significance. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; **20**:817–22.
- 4 Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG *et al.* Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 1995; **130**:88–92.
- 5 Richard MA, Grob JJ, Avril MF *et al.* Delays in diagnosis and melanoma prognosis (I): the role of patients. *Int J Cancer* 2000; **89**:271–9.
- 6 Paladugu RR, Winberg CD, Yonemoto RH. Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic study of 36 patients. *Cancer* 1983; **52**:161–8.
- 7 Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of California cancer registry data, 1988–93. *Cancer Causes Control* 1997; **8**:246–52.
- 8 Chang AE, Karmell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; **83**:1664–78.
- 9 Chang JW, Yeh KY, Wang CH *et al.* Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res* 2004; **14**:537–41.
- 10 Hudson DA, Krige JE. Melanoma in black South Africans. *J Am Coll Surg* 1995; **180**:65–71.
- 11 Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol* 2000; **143**:275–80.
- 12 Slingluff CL Jr, Vollmer R, Seigler HF. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables. *J Surg Oncol* 1990; **45**:91–8.
- 13 Phan A, Touzet S, Dalle S *et al.* Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol* 2006; **155**:561–9.
- 14 Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; **172**:902–8.

- 15 Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; **29**:705–27.
- 16 Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R *et al.* Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; **77**:1303–10.
- 17 Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; **19**:3635–48.
- 18 Lefevre M, Vergier B, Balme B *et al.* Relevance of vertical growth pattern in thin level II cutaneous superficial spreading melanomas. *Am J Surg Pathol* 2003; **27**:717–24.
- 19 Crucioli V, Stilwell J. The histogenesis of malignant melanoma in relation to pre-existing pigmented lesions. *J Cutan Pathol* 1982; **9**:396–404.
- 20 Gruber SB, Barnhill RL, Stenn KS, Roush GC. Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol* 1989; **21**:773–80.
- 21 Massi D, Carli P, Franchi A, Santucci M. Naevus-associated melanomas: cause or chance? *Melanoma Res* 1999; **9**:85–91.
- 22 Wong TY, Ohara K, Kawashima M *et al.* Acral lentiginous melanoma (including in situ melanoma) arising in association with naevocellular naevi. *Melanoma Res* 1996; **6**:241–6.
- 23 Rigby HS, Briggs JC. Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases. *Br J Plast Surg* 1992; **45**:275–8.
- 24 Day CL Jr, Harrist TJ, Gorstein F *et al.* Malignant melanoma. Prognostic significance of ‘microscopic satellites’ in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg* 1981; **194**:108–12.
- 25 Harrist TJ, Rigel DS, Day CL Jr *et al.* ‘Microscopic satellites’ are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984; **53**:2183–7.
- 26 Leon P, Daly JM, Synnestvedt M *et al.* The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg* 1991; **126**:1461–8.
- 27 Kato T, Tabata N, Suetake T, Tagami H. Non-pigmented nodular plantar melanoma in 12 Japanese patients. *Br J Dermatol* 1997; **136**:207–11.
- 28 O’Leary JA, Berend KR, Johnson JL *et al.* Subungual melanoma. A review of 93 cases with identification of prognostic variables. *Clin Orthop* 2000; **378**:206–12.
- 29 Patterson RH, Helwig EB. Subungual malignant melanoma: a clinical-pathologic study. *Cancer* 1980; **46**:2074–87.
- 30 Feibleman CE, Stoll H, Maize JC. Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer* 1980; **46**:2492–504.
- 31 Francken AB, Shaw HM, Thompson JF *et al.* The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**:426–33.

3^{ème} partie

**DIAGNOSTIC
DERMOSCOPIQUE
DU
MELANOME ACRO-LENTIGINEUX**

INTRODUCTION

Un diagnostic souvent tardif est une des explications du mauvais pronostic attribué aux ALMs. En 1976, Richard Reed soulignait déjà l'importance d'un diagnostic précoce. Depuis, la problématique semble être la même.

Nous avons montré dans la première partie la fréquence du retard diagnostique. Le taux de mauvais diagnostic initial a été évalué à plus de 20% dans notre série. Ce plus long délai au diagnostic semble multifactoriel : topographie négligée ou hors de portée de vue chez des personnes souvent âgées, présentation clinique trompeuse et fréquente achromie (27% dans notre série). Il est vrai que l'ALM a un grand polymorphisme clinique, rendant le diagnostic souvent difficile. De plus, les patients sont généralement asymptomatiques. Seulement 21% de nos patients se plaignaient de symptômes, et leur présence (douleur, suintement, saignement, dystrophies unguéales, ulcérations...) était le reflet d'un stade avancé. La classique règle ABCDE (Thomas L, 1998) devant faire suspecter un mélanome devant une lésion pigmentée ne s'applique pas dans les localisations telles que les paumes et les plantes. En effet, leur microstructure se différencie par une importante orthokératose, la présence des dermatoglyphes qui constituent une alternance de sillons et de crêtes. La pigmentation va ainsi suivre les lignes des paumes et des plantes, donnant souvent un aspect asymétrique avec des bordures irrégulières et encochées à toute lésion plane pigmentée, même bénigne. Afin d'améliorer le diagnostic précoce des mélanomes acraux, certains auteurs ont essayé de définir des algorithmes diagnostiques adaptées aux extrémités. Saida et collaborateurs considèrent que toute lésion pigmentée plantaire acquise mesurant plus de 7 mm de plus grand diamètre chez un patient âgé de plus de 50 ans devait être biopsiée (Saida T, 1993 ; Saida T, 1990). Ce critère de taille a l'avantage d'être objectif et reproductible. Cette condition était d'ailleurs remplie par tous nos cas.

De même, la croissance continue de la tablette unguéale donne aux tumeurs pigmentées de la matrice de l'ongle l'aspect de bande brune longitudinale à un stade initial. Leur diagnostic est plus délicat, car nécessite souvent une biopsie matricielle, douloureuse et responsable d'onychodystrophie définitive. Les mélanonychies longitudinales sont ainsi une des principales manifestations des ALMs de l'appareil unguéal à un stade précoce. Leur caractère suspect doit être évoqué devant leur caractère monodactyle, acquise chez un adulte, hétérogène, évolutif avec extension en largeur, d'autant plus si elles sont associées à une onychodystrophie. Le signe de Hutchinson est un débordement de la pigmentation sur les

replis cutanés sus- et latéro-unguéaux. Sa présence peut aider au diagnostic mais n'a pas de valeur pathognomonique. Son absence ne permet pas non plus d'éliminer le diagnostic de mélanome, en particulier dans les formes achromiques, relativement fréquentes dans les ALMs. Par analogie avec la règle ABCDE pour les lésions pigmentées cutanées, Levit et collaborateurs ont proposé leur version ABCDEF pour les mélanomes de l'appareil unguéal. Cet alphabet avait pour but de mémoriser les signes qui doivent alerter le clinicien devant une mélanonychie. La lettre « A » ("*age*") s'appliquait à l'âge (pic entre la 5^{ème} et la 7^{ème} décennie). Le « B » désignait "*nail band*" (bande pigmentée de l'ongle), "*breadth*" (largeur) \geq 3 mm, et "*border*" (bordures irrégulières). Le « C » ("*change*" ou "*lack of change*") concernait les modifications comme l'augmentation rapide en taille de la bande pigmentée ou l'absence de guérison d'une onychodystrophie sous traitement adéquate. La lettre « D » ("*digit*") se rapportait au doigt ou orteil concerné (par ordre de fréquence : pouce > gros orteil > index), au caractère monodactyle et désignait aussi "*dominant hand*" (main dominante), prédominance que nous n'avons pas mis en évidence dans notre série. Le « E » ("*extension*") se rapportait à l'extension proximale ou latérale du pigment (signe de Hutchinson) et « F » ("*family or personal history*") aux antécédents personnels ou familiaux de mélanome ou de syndrome des nævus dysplasiques (Levit EK, 2000).

Des outils diagnostiques sont désormais disponibles pour améliorer la reconnaissance précoce des lésions cutanées. La dermoscopie est une technique non invasive qui a montré son utilité pour le diagnostic des lésions cutanées pigmentées. Elle contribue à améliorer de façon significative l'acuité diagnostique pour les lésions mélanocytaires (Bafounta ML, 2001 ; Kittler H, 2002). Cependant, là encore, les lésions pigmentées acrales ne présentent pas le réseau pigmenté classique habituellement observé sur le reste de la peau. Des patrons dermoscopiques spécifiques de ces localisations ont donc été décrits, initialement par les équipes japonaises (Ishihara Y, 2006 ; Oguchi S, 1998 ; Saida T, 1995 ; Saida T, 2000 ; Saida T, 2002 ; Saida T, 2004) puis espagnole (Malvehy J, 2004).

Le but de la 3^{ème} partie de notre travail était d'étudier et de faire le point sur toutes les caractéristiques dermoscopiques des ALMs, pour permettre une meilleure reconnaissance en dermoscopie de ce sous-type rare de mélanome par les cliniciens.

MATERIEL ET METHODES

Toutes les photos cliniques et dermoscopiques des ALMs ont été collectées de façon restrospective à partir du registre photographique du service de dermatologie de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon. Toutes les photos étaient prises *in vivo* de septembre 1996 à juin 2009. Un gel incolore antiseptique (Purell®, Gojo industries) était utilisé pour l'immersion. Les photos antérieures à 2005 avaient été prises avec l'appareil photo Heine Dermaphot® (Herrshing, Germany) et les photos suivantes avec un appareil à lumière polarisée (DermLite FOTO®, 3GEN, USA). Les photos étaient ensuite sauvegardées sur un ordinateur PC. Toutes les lésions d'ALMs étaient évidemment confirmées en histologie, selon les critères histologiques énumérés dans la 2^{ème} partie.

Les patrons et caractéristiques dermoscopiques ont été analysés indépendamment par 3 cliniciens. Pour chaque ALM, l'ensemble de la lésion était examiné. Les patrons dermoscopiques (Akasu R, 1996 ; Ozdemir F, 2007 ; Malvey J, 2004 ; Saida T, 2004) suivants ont été notés présents s'ils étaient observés (**Figure 10**) :

- le patron parallèle des crêtes ("*parallel-ridge pattern*"), dans lequel la pigmentation suit les crêtes, les sillons étant hypo- ou non pigmentés ;
- le patron parallèle des sillons ("*parallel-furrow pattern*"), lorsque la pigmentation suit les sillons ;
- la pigmentation irrégulière diffuse ("*irregular diffuse pigmentation*"), avec de larges à-plats de nuances allant du brun clair au noir, sans disposition parallèle du pigment visible ;
- le patron en lattice ou quadrillé ("*lattice-like pattern*") : les lignes des sillons sont traversées par des lignes perpendiculaires, leur conférant un aspect quadrillé ;
- le patron fibrillaire ("*fibrillar pattern*"), composé de multiples et fines lignes parallèles transversales traversant les dermatoglyphes de façon oblique, effaçant ainsi leur disposition parallèle;
- le patron globulaire ("*globular pattern*");
- le patron réticulé des extrémités ("*acral reticular pattern*"), avec une fine réticulation entre les sillons ;
- le patron homogène ("*homogenous pattern*");

- le patron "globulostreaklike", composé de globules reliés à des structures brunes linéaires ou curvilignes (Ozdemir F, 2007);
- le patron atypique ou inclassable ("atypical pattern"), lorsqu'aucun des patrons ci-dessus n'était présent.

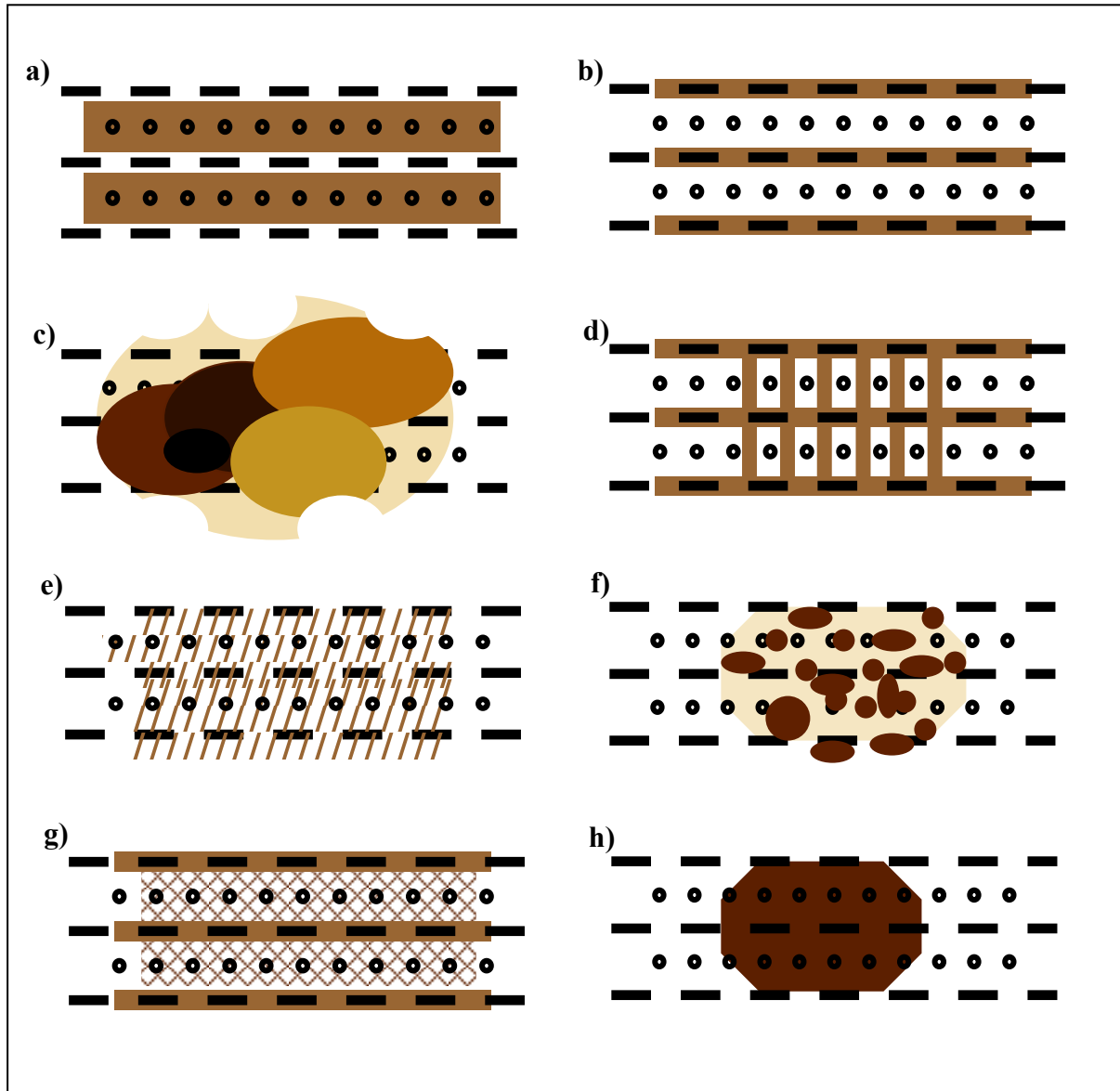


Figure 10. Représentation schématique des principaux patrons palmo-plantaires en dermoscopie. (a) patron parallèle des crêtes (b) patron parallèle des sillons (c) pigmentation diffuse irrégulière (d) patron quadrillé en lattice (e) patron fibrillaire (f) patron globulaire (g) patron réticulé des extrémités (h) patron homogène.

Les autres caractéristiques sémiologiques classiquement décrits dans les mélanomes de la peau non glabre étaient également recherchés et notés si présents:

- points et globules périphériques, ainsi que leur répartition (irréguliers ou atypiques) ;
- arrêt brutal de la pigmentation ;
- courant radiaires ;
- pseudopodes, ainsi que leur répartition (symétrique ou non) ;
- taches d'encre irrégulières ;
- zones sans structures ;
- dépigmentation pseudo-cicatricielle ;
- grains de poivre ou "peppering" ;
- voile blanc-bleu.

Le nombre de couleurs (noir, marron foncé, marron clair, blanc, rouge et bleu) retrouvées dans chaque lésion était également noté.

Pour les ALMs de l'appareil unguéal, nous avons classé les patrons dermoscopiques à partir du travail antérieurement publié par notre équipe (Ronger S, 2002) (**Figure 11**):

- coloration brune ou grise du fond ;
- lignes régulières ou irrégulières dans leur coloration, espacement, et épaisseur, avec ou sans interruption du parallélisme ;
- présence ou non de taches sanguines ;
- présence ou non de micro-hémorragies linéaires ;
- présence ou non d'une onychodystrophie.

En cas de signe de Hutchinson, la pigmentation péri-unguéale était aussi analysée.

Pour les lésions achromiques, outre la recherche des signes dermoscopiques décrits ci-dessus, les patrons vasculaires étaient notés (Argenziano G, 2004 ; Menzies SW, 2008) :

- vaisseaux en virgule ;
- vaisseaux arborescents ;
- vaisseaux glomérulaires ;
- vaisseaux en points ;
- vaisseaux en épingle à cheveux ;
- vaisseaux linéaires irréguliers ;
- zones rouges laiteuses ;
- et patrons vasculaire multiples (>3 types de vaisseaux au sein de la même lésion).

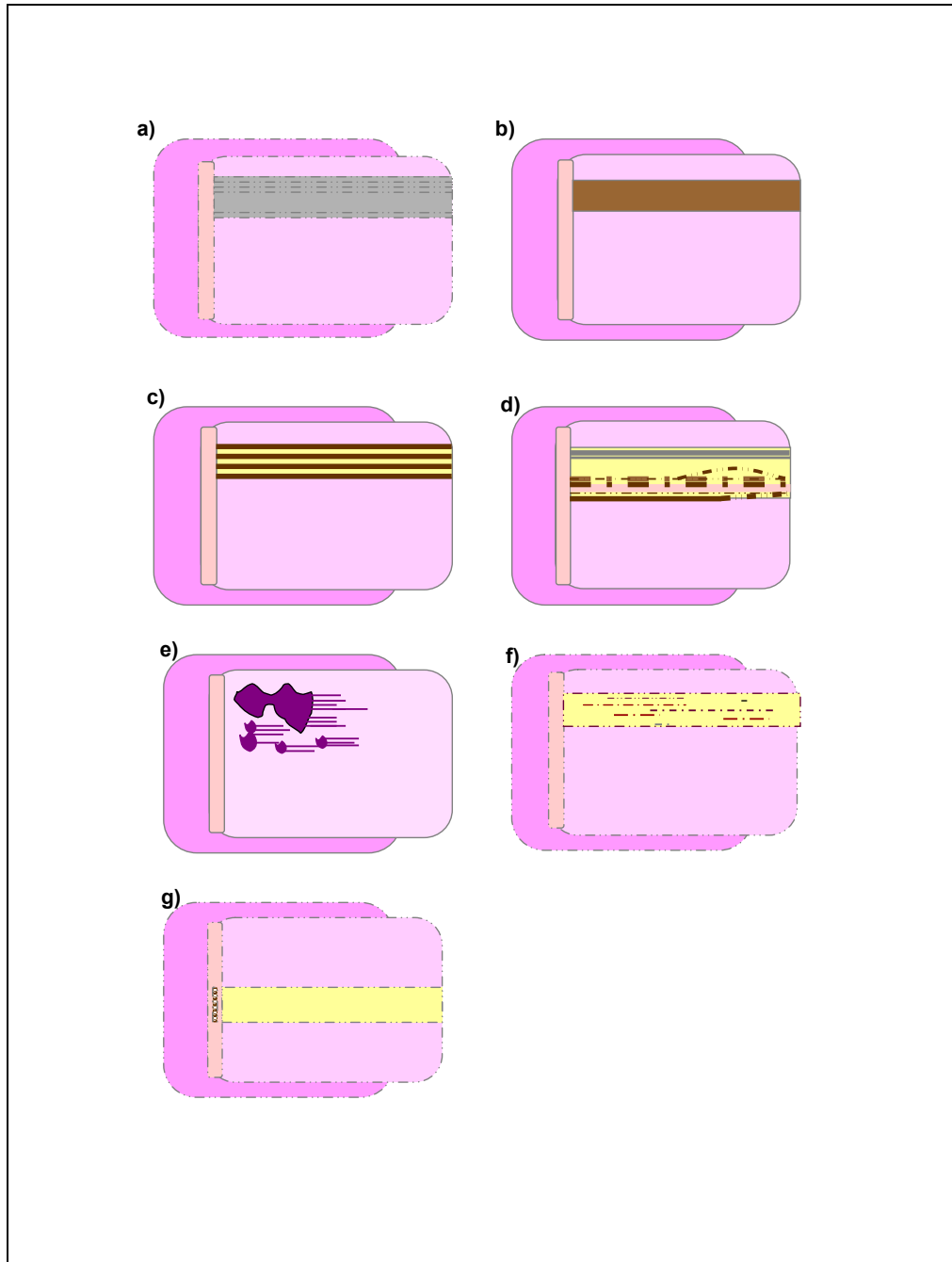


Figure 11. Représentation schématique des patrons dermoscopiques observés dans les mélanonychies longitudinales des ongles.

(a) fond gris homogène (b) fond brun (c) lignes régulières (d) lignes irrégulières (e) taches sanguines (f) micro-hémorragies linéaires (g) micro-signe de Hutchinson (d'après Ronger S, 2002).

RESULTATS

Au total, 110 lésions ont pu être examinées rétrospectivement: 55 (50%) lésions plantaires, 11 (10%) lésions des paumes et 44 (40%) de l'appareil unguéal (17 orteils et 27 doigts). L'indice de Breslow moyen était de 2,6 mm (*in situ* à 20 mm). Dix-huit (17%) lésions étaient des mélanomes *in situ*. Le niveau de Clark était II dans 15 lésions (14%), III dans 20 (19%), IV dans 33 (31%), V dans 21 (20%) lésions, et l'information n'était pas disponible dans 3 cas (biopsies fragmentées).

LESIONS PALMO-PLANTAIRES PIGMENTEES

Le **tableau XII** montre les caractéristiques dermoscopiques retrouvées dans les 66 ALMs palmo-plantaires, incluant, le cas échéant, celles de la pigmentation péri-unguéale des ALMs de l'appareil unguéal présentant un signe de Hutchinson (11 cas). Dans les 2 groupes, le patron prépondérant était la pigmentation diffuse irrégulière (60%) (**Figure 12**), suivi du patron parallèle des crêtes (53%) (**Figure 12**). D'autres patrons dermoscopiques étaient détectés de façon focale au sein des lésions, avec une prévalence moindre. Seize lésions (21%) exhibaient un patron fibrillaire, 11 (14%) un patron parallèle des sillons (**Figure 13**), 10 (13%) un patron globulaire, 8 (10%) un patron quadrillé en lattice, et 2 (3%) un patron atypique. Un patron réticulaire, comparable à celui retrouvé sur la peau non glabre, était présent dans 10 (13%) lésions. Les caractéristiques dermoscopiques classiques du mélanome de la peau non glabre étaient également retrouvées focalement (**Tableau XII**), avec une prédominance d'un arrêt brutal de la pigmentation (56%) et de la présence de points et globules périphériques irréguliers (38%). Une dépigmentation pseudo-cicatricielle (38%) ainsi qu'un voile blanc-bleu (36%) étaient fréquemment retrouvés. La polychromie était une caractéristique quasi-constante de mélanome, avec la présence de plus de 4 couleurs dans 43 cas (65%).

Tableau XII. Caractéristiques dermoscopiques des mélanomes palmo-plantaires et de la pigmentation péri-unguéale des mélanomes de l'appareil unguéal (signe de Hutchinson).

patrons dermoscopiques	ALMs des paumes et plantes (n=66)	Pigmentation péri-unguéale des ALMs de l'ongle (signe de Hutchinson) (n= 11)	Total (n=77)
patron parallèle des crêtes	33 (50%)	8 (73%)	41 (53%)
pigmentation diffuse irrégulière	37 (56%)	9 (82%)	46 (60%)
patron parallèle des sillons	10 (15%)	1 (9%)	11 (14%)
patron quadrillé en lattice	7 (11%)	1 (9%)	8 (10%)
patron fibrillaire	14 (21%)	2 (18%)	16 (21%)
patron inclassable	2 (3%)	0	2 (3%)
patron globulaire	10 (15%)	0	10 (13%)
patron réticulé acral	6 (9%)	4 (36%)	10 (13%)
patron homogène	0	0	0
patron "globulostreaklike"	0	0	0
points et globules périphériques irréguliers	27 (41%)	2 (18%)	29 (38%)
arrêt brutal	37 (56%)	6 (55%)	43 (56%)
courant radiaire	6 (9%)	0	6 (8%)
pseudopodes asymétriques	2 (3%)	0	2 (3%)
taches d'encre irrégulières	13 (20%)	0	12 (16%)
zones sans structure	8 (12%)	0	8 (10%)
dépigmentation pseudo-cicatricielle	29 (44%)	0	29 (38%)
images en grains de poivre	5 (8%)	0	5 (6%)
voile blanc-bleu	28 (42%)	0	28 (36%)
polychromie (> 4 couleurs)	43 (65%)	-	

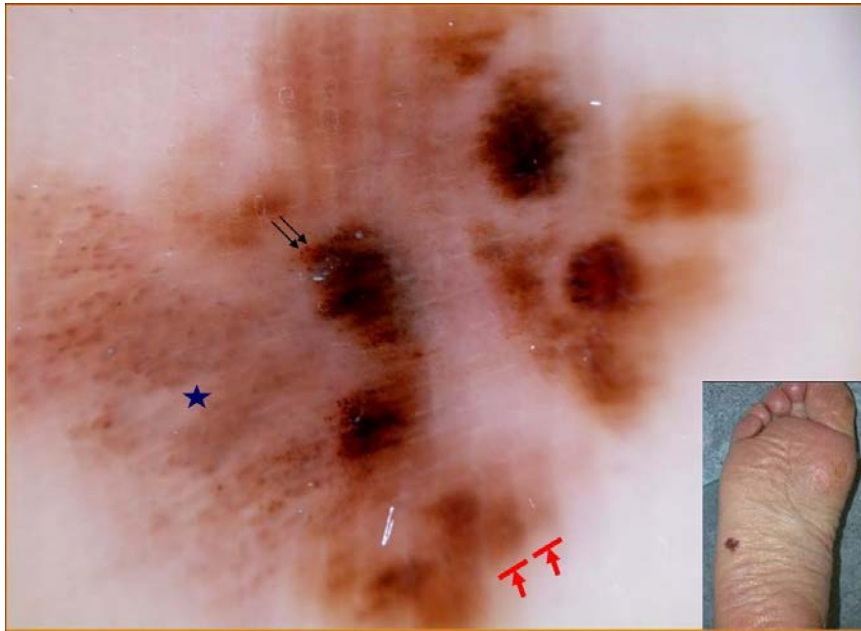


Figure 12. Patron multicomposé (≥ 3 patrons).
ALM plantaire (Breslow 1,2 mm ; Clark IV) comportant des plages de pigmentation diffuse hétérochrome, un patron parallèle des crêtes (flèches rouges), un patron globulaire (*), des points noirs irréguliers retrouvés focalement (→).

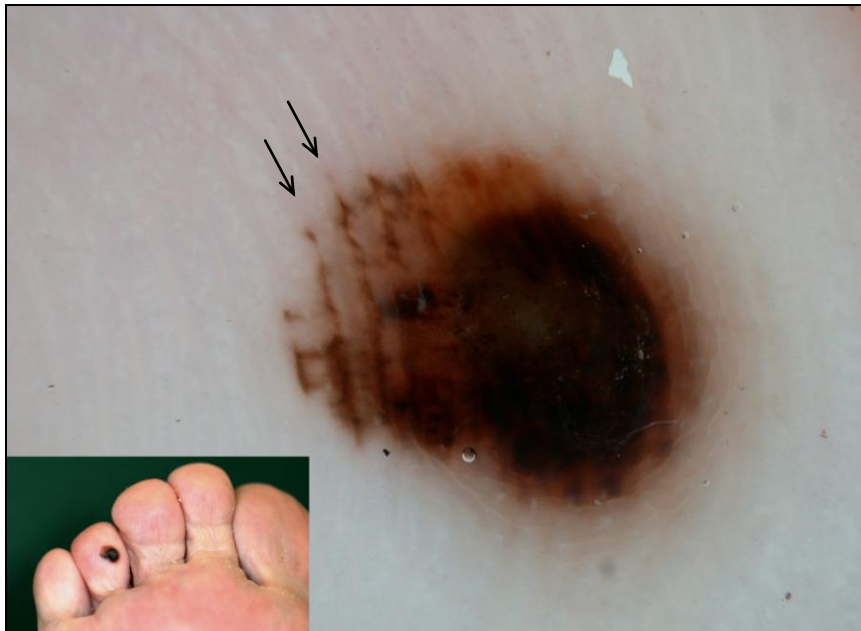


Figure 13. ALM présentant focalement un patron parallèle des sillons En dermoscopie, on retrouve sur la partie gauche de la lésion, une pigmentation qui suit les sillons (→). Ce patron, retrouvé principalement dans les naevus acraux, peut être détecté focalement au sein d'un ALM, mais est toujours associé à d'autres signes, comme ici une pigmentation des crêtes (partie supérieure et inférieure), une zone sans structures, des taches d'encre (Breslow 1,55 mm ; Clark V).

LESIONS UNGUEALES PIGMENTEES

Parmi les 44 lésions unguéales (**Tableau XIII**), 29 (66%) se présentaient sous forme d'une mélanonychie longitudinale de largeur variable. Une onychodystrophie était associée dans 19 (43%) des cas. Le signe le plus fréquent était la présence de lignes pigmentées brunes irrégulières (70%) avec des variations de couleurs, d'espacement et d'épaisseur, et des interruptions du parallélisme (**Figure 14**). Une seule lésion unguéale présentait des lignes brunes régulières ; il s'agissait d'un ALM qui présentait aussi un bord proximal plus large que le bord distal, donnant à la bande une forme triangulaire (**Figure 15**). Cette subtile particularité était aussi présente dans un autre cas. Un signe de Hutchinson (**Figure 14a**) était présent dans 11 (25%) des 44 ALMs de l'appareil unguéal, et l'examen dermoscopique a permis la détection d'un micro-signe de Hutchinson (non visible à l'œil nu) dans 4 cas (9%) (**Figure 14b**). Les hémorragies sous-unguéales, comme les taches sanguines [10 (23%) lésions] ou les micro-hémorragies [6 (14%) lésions], pouvaient se voir, mais toujours en association avec d'autres signes dermatoscopiques suspects (**Figure 14c**).

ALMs ACHROMIQUES

Trente-sept ALMs (34%), palmo-plantaires et ongles inclus, étaient cliniquement achromiques (**Tableau XIV**), dont 25 (68%) totalement et 12 (33%) seulement partiellement. Cependant, des reliquats pigmentaires étaient détectables en dermoscopie dans la quasi-totalité des lésions complètement achromiques cliniquement (21 des 25 cas). L'absence de mélanine a permis la visualisation de structures vasculaires atypiques. Cinq des 9 ALMs achromiques de l'ongle se présentaient initialement sous forme d'une tumeur rouge avec des zones blanches laiteuses, des taches rouges et une destruction partielle ou complète de la tablette unguéale (**Figure 16**). La lunule avait disparu dans 7 cas. Le patron vasculaire le plus fréquemment retrouvé dans les ALMs achromiques était les zones blanches laiteuses (95%), les vaisseaux en points (43%), les vaisseaux en épingle à cheveux (41%), et les vaisseaux linéaires irréguliers (49%). Les vaisseaux en épingles à cheveux étaient tous suspects puisqu'ils apparaissaient irréguliers et sans halo blanc [contrairement aux tumeurs kératinisantes (**Figure 17**)]. Les vaisseaux en points étaient le plus souvent notés à la périphérie de la tumeur ou sur la partie surélevée de la lésion, alors que les vaisseaux en

épingles à cheveux étaient visibles sur la partie la plus exophytique de la lésion nodulaire. Près de la moitié des lésions (43%) comportait plus de 3 de ces patrons vasculaires. Aucun vaisseau en virgule, vaisseau arborescent, ou vaisseau glomulaire n'était noté au sein des lésions étudiées.

Tableau XIII. Caractéristiques dermoscopiques des ALMs de l'appareil unguéal.

Patrons dermoscopiques	ALMs de l'appareil unguéal (n=44)
fond brun	34 (77%)
fond gris	0
lignes régulières	1 (2%)
lignes irrégulières	31 (70%)
taches sanguines	10 (23%)
micro-hémorragies linéaires	6 (14%)
forme triangulaire de la bande	2 (5%)
micro-signe de Hutchinson	4 (9%)

Tableau XIV. Caractéristiques dermoscopiques des ALMs achromiques.

Caractéristiques dermoscopiques	ALMs achromiques des paumes et plantes (n=28)	ALMs achromiques de l'appareil unguéal (n=9)	Total (n=37)
reliquats pigmentaires	24 (86%)	9 (100%)	33 (89%)
zones rouges laiteuses	26 (93%)	9 (100%)	35 (95%)
vaisseaux en points	15 (54%)	1 (11%)	16 (43%)
vaisseaux en épingle à cheveux	14 (50%)	1 (11%)	15 (41%)
vaisseaux linéaires irréguliers	15 (54%)	3 (33%)	18 (49%)
vaisseaux en virgule	0	0	0
vaisseaux arborescents	0	0	0
vaisseaux glomérulaires	0	0	0
crown vessels	0	0	0
patron vasculaire multicomposé (>3)	15 (54%)	1 (11%)	16 (43%)
disparition de la lunule	NA	7 (78%)	NA

(NA : non applicable)

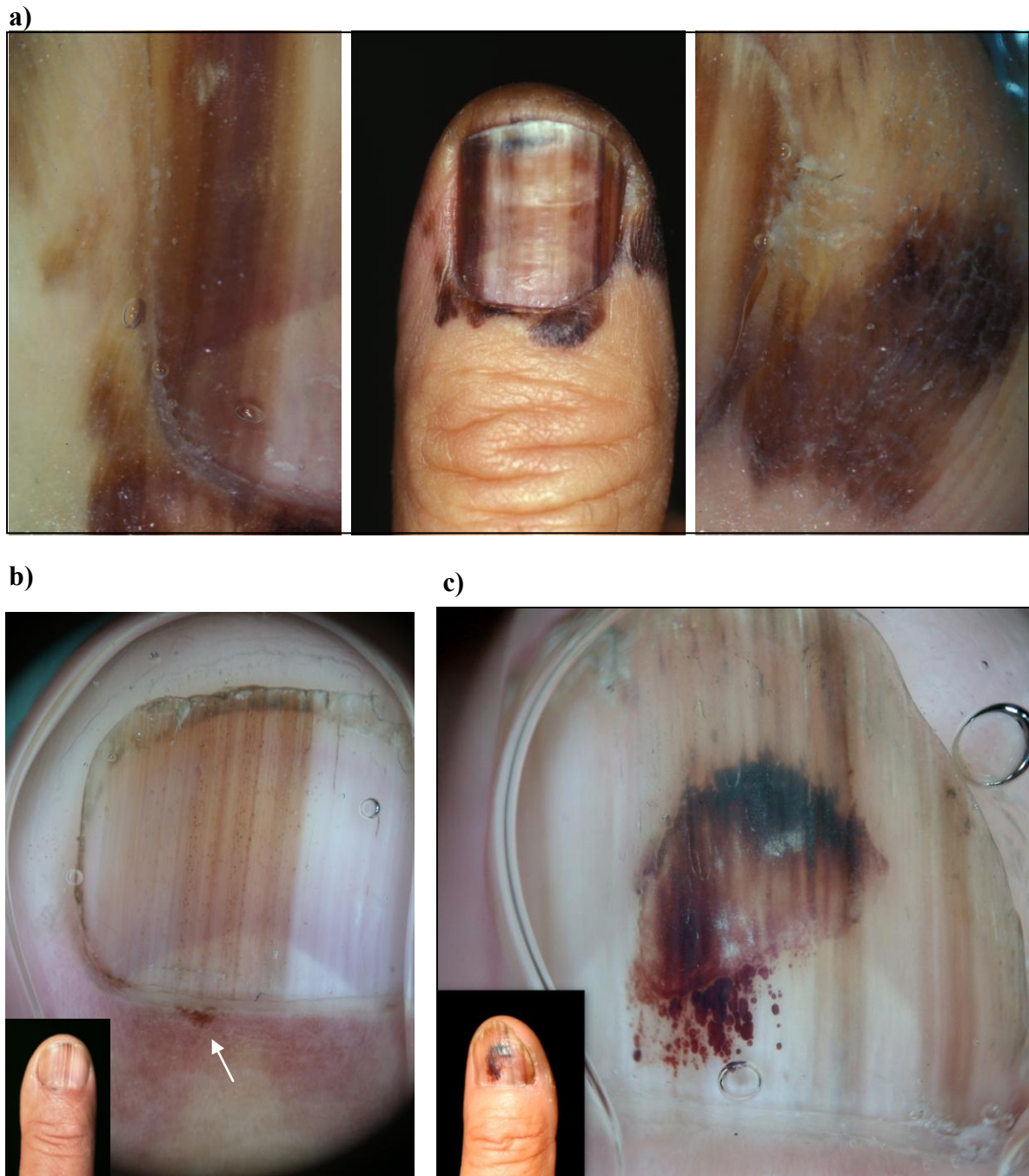


Figure 14. Mélanonychies longitudinales irrégulières. Trois exemples d'ALMs de l'appareil unguéal se présentant sous forme d'une mélanonychie longitudinale, avec un patron dermoscopique composé de lignes brunes irrégulières dans leurs couleurs, leur espacement, leur largeur et avec des interruptions de parallélisme (70% des cas).

(a) Avec signe de Hutchinson (25% des cas). La pigmentation péri-unguéal présentait alors une pigmentation diffuse irrégulière et un patron parallèle des crêtes (Breslow 0,4 mm ; Clark III).

(b) Avec micro-signe de Hutchinson (→) (9% des cas) (Breslow 0,2 mm ; Clark II).

(c) La présence de taches sanguines (hémorragies sous-unguérales, 23% des cas) n'élimine pas le diagnostic de mélanome, et doit faire rechercher d'autres signes suspects comme un patron linéaire irrégulier présent dans ce mélanome d'épaisseur 0,15 mm, niveau de Clark II.



(à gauche) Figure 15. Elargissement proximal de la mélanonychie longitudinale.
Mélanonychie longitudinale avec un patron composé de lignes brunes régulières en dermoscopie. A noter le bord proximal plus large que le bord distal, donnant à la bande une forme triangulaire caractéristique, témoin d'une évolutivité (ALM *in situ*).

(à droite) Figure 16. ALM achromique du gros orteil "botriomycome-like".
On observe en dermoscopie des zones blanches laiteuses (95% des formes achromiques), des taches rouges et une destruction partielle de la tablette unguéale (Breslow 1,05 mm; Clark V).



Figure 17. ALM plantaire achromique.
L'examen dermoscopique permet de mettre en évidence des reliquats pigmentaires, difficilement visibles à l'œil nu, ainsi que des vaisseaux suspects, vaisseaux en épingle à cheveux sans halo blanc (au centre de la lésion) (Breslow 3,5 mm ; Clark IV).

DISCUSSION

De part la disposition parallèle des dermatoglyphes, propre à la peau glabre palmo-plantaire, les lésions mélanocytaires sur ces régions exhibent des patrons dermoscopiques distincts de ceux habituellement observés sur la peau non-glabre. Ces patrons dermoscopiques acraux spécifiques ont été initialement étudiés dans la population japonaise (Ishihara Y, 2006 ; Oguchi S, 1998 ; Saida T, 1995 ; Saida T, 2002 ; Saida T, 2004).

Les deux patrons dermoscopiques prépondérants dans les mélanomes acraux étaient dans notre étude le patron parallèle des crêtes et la pigmentation diffuse irrégulière, aussi bien dans les lésions palmo-plantaires que dans les pigmentations péri-unguéales des ALMs de l'appareil unguéal présentant un signe de Hutchinson. Le patron parallèle des crêtes et la pigmentation diffuse irrégulière étaient retrouvés respectivement dans 53 et 60% des ALMs palmo-plantaires. Saida et son équipe ont démontré que le patron parallèle des crêtes était caractéristique de la portion maculaire des mélanomes acraux et était présent dans près de 86% des cas (Oguchi S, 1998 ; Saida T, 1995 ; Saida T, 2002). Sa sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de mélanome étaient respectivement de 86,4 et 99% (Saida T, 2004). Le deuxième patron caractéristique des ALMs était la pigmentation diffuse irrégulière avec des variations de couleurs allant du brun clair au noir, présent dans 85 % de leurs séries de mélanomes (Saida T, 2004). La pigmentation irrégulière diffuse semble être plus évocatrice de mélanome acral invasif. La valeur prédictive positive de mélanome du patron parallèle des crêtes était significativement supérieure à celle de la pigmentation irrégulière diffuse (93,7 vs. 80,7% ; $p < 0,01$) (Saida T, 2004). Nos résultats étaient similaires mais avec une prévalence moindre de ces 2 patrons dans notre série. Ceci pourrait s'expliquer par le stade plus avancé des lésions de notre série, qui montrent également d'autres signes plus communément observés dans les mélanomes sur d'autres sites.

Nous avons également noté dans nos cas d'autres caractéristiques dermoscopiques habituellement observés dans les naevus acraux bénins : le patron parallèle des sillons (14%), le patron quadrillé en lattice (10%), le patron fibrillaire (21%), et le patron globulaire (13%). Bien que ces signes hautement évocateurs de lésions bénignes aient été notés dans les mélanomes, ils n'étaient jamais isolés au sein de la lésion, et étaient toujours retrouvés en association avec les critères associés au mélanome, comme le patron parallèle des crêtes et la pigmentation diffuse irrégulière.

Il est à souligner qu'un patron multicomposé (≥ 3 patrons) et une polychromie [≥ 4 couleurs (63%)] étaient quasi-constants dans les mélanomes de notre série.

Nous avons également étudié les caractéristiques dermoscopiques classiquement associés aux lésions malignes mais sur la peau non-glabre. Les bordures abruptes, les points et globules périphériques irréguliers, la dépigmentation pseudo-cicatricielle et le voile blanc-bleu étaient les signes les plus fréquemment observés.

Le diagnostic précoce des mélanomes de l'ongle est parfois difficile. La classification des caractéristiques dermoscopiques des ALMs de l'appareil unguéal était basée sur les patrons unguéaux antérieurement décrit par notre équipe (Ronger S, 2002). Presque toutes les lésions avaient un fond brun avec des lignes irrégulières longitudinales. Une seule lésion *in situ* avait un patron régulier. Deux lésions précoces présentaient une bande de forme triangulaire, due à un élargissement proximal plus important de la bande (**Figure 15**). Ce signe dermoscopique n'avait jamais été rapporté jusqu'ici, et semble être un signe très précoce de mélanome. Le micro-signe de Hutchinson est rare et a été observé dans seulement 4 ALMs précoces (9%) (**Figure 14b**). Les hémorragies sous-unguéales (taches sanguines et micro-hémorragies) étaient fréquentes (23 et 14 % des ALMs de l'appareil unguéal, respectivement). Leur présence ne doit pas faire éliminer le diagnostic de mélanome (**Figure 14c**). Le diagnostic d'hématome sous-unguéal doit donc rester un diagnostic d'élimination, le clinicien devant s'assurer qu'aucun autre signe suspect ne soit présent.

Un autre challenge diagnostique est celui des mélanomes achromiques, qui sont souvent mal diagnostiqués et/ou traités. Nous avons rapporté une prévalence de 27% d'achromie, partielle ou non, dans les ALMs, contre moins de 10% dans les autres sous-types. Ces variants achromiques étaient statistiquement corrélés à un indice de Breslow élevé et à un mauvais pronostic (cf. 1^{ère} et 2^{ème} partie). Il a été montré, dans les autres localisations cutanées, que la dermoscopie était utile pour détecter des reliquats de pigmentation non visibles à l'œil nu (Argenziano G, 2004). Ces reliquats pigmentaires étaient présents dans la quasi-totalité de nos cas. Dans notre série, presque tous les cas d'ALMs montraient des zones rouges laiteuses. Les structures vasculaires sont souvent les seuls indices diagnostiques de mélanomes achromiques (Argenziano G, 2004 ; Menzies SW, 2008). Les structures vasculaires le plus souvent associées au mélanome sont: les vaisseaux linéaires irréguliers, les zones rouges laiteuses, les vaisseaux en points [surtout au centre de la lésion (Menzies SW, 2008)], et le polymorphisme vasculaire [≥ 3 patrons vasculaires associés au sein d'une même lésion (Argenziano G, 2004 ; Menzies SW, 2008)]. Les mélanomes achromiques montraient également un patron polymorphique et atypique, avec différents vaisseaux: des

vaisseaux linéaires irréguliers, des vaisseaux en épingles à cheveux (le plus souvent visibles sur la partie nodulaire de la tumeur), et les vaisseaux en points (le plus souvent en périphérie ou sur la portion maculaire de la lésion). Le halo blanchâtre entourant les vaisseaux en épingles à cheveux (que l'on peut voir dans les tumeurs kératinisantes) était toujours absent dans notre série, de même que les vaisseaux arborescents ou les vaisseaux en virgule.

Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population

A. Phan, S. Dalle, S. Touzet,* S. Ronger-Savlé, B. Balme and L. Thomas

Department of Dermatology, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Claude Bernard University, 165 chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre Bénite, France

*Technology Assessment Unit, Department of Medical Information, Hôpitaux de Lyon, Claude Bernard University, 69424 Lyon cedex 03, France

Summary

Correspondence

Luc Thomas.

E-mail: luc.thomas@chu-lyon.fr

Accepted for publication

3 November 2009

Key words

acral, acral lentiginous melanoma, dermoscopy, melanoma, nail

Conflicts of interest

None declared.

DOI 10.1111/j.1365-2133.2009.09594.x

Background Acral lentiginous melanoma (ALM) is a rare but distinctive subtype of melanoma. The diagnosis is often delayed and misdiagnosis is common, due to frequently unusual clinical presentation and a higher rate of amelanosis than in other melanoma subtypes.

Objectives We aimed to investigate the dermoscopic features of a large series of ALM in a white-skinned population, in order to emphasize their diagnostic value.

Methods All recorded dermoscopic photographs of ALM, including nail unit variants, were collected from the files of the University Hospital Department of Dermatology (Lyons, France) and reviewed.

Results In total 110 lesions, including 66 (60%) palmoplantar ALM and 44 (40%) ALM of the nail apparatus, were analysed for dermoscopic characteristics. The mean Breslow thickness was 2.6 mm. In volar skin melanomas, the two most prevalent patterns were irregular diffuse pigmentation (60%) and the parallel-ridge pattern (53%). Minor dermoscopic patterns, commonly noted in benign lesions, were also detected but only focally within the lesions. Among the 44 nail unit lesions, 31 (70%) presented irregular lines with variegations in colours, spacing, width and disruption of parallelism. Two cases of melanonychia striata had a triangular shape. Both corresponded to early ungual ALM. Association with subungual haemorrhage was not uncommon. The study included 37 (34%) amelanotic melanomas. However, dermoscopy enabled detection of microscopic remnants of pigmentation in most cases. The vascular pattern found in almost half of these lesions was polymorphous, with combinations of milky-red areas (95%), linear irregular vessels (49%), dotted vessels (43%) and hairpin vessels (41%).

Conclusions The presence of a parallel-ridge pattern and/or irregular diffuse pigmentation within the lesion is highly indicative of melanoma on volar skin. An irregular lines pattern is the most prominent dermoscopic feature of pigmented ALM of the nail apparatus. Amelanotic ALM either in volar skin or in nail apparatus is characterized by remnants of pigmentation and a polymorphic vascular pattern.

The importance of an early diagnosis of melanoma has been pointed out by many previous studies. The well-known ABCDE rule¹ aims to improve recognition of suspicious cutaneous pigmented lesions by clinicians. However, this algorithm cannot be applied to acral locations, as palms and soles have a peculiar anatomy which is characterized by marked orthokeratosis and the presence of sulci (furrows) and gyri (ridges). In fact, the pigmentation follows the skin markings of palms and soles, giving an asymmetrical appearance with an irregular and notched edge to all, even benign, flat pig-

mented lesions. Neither can the ABCDE rule be applied to nail unit examination because the continuous outgrowth of the nail plate gives a band-like appearance to early pigmented nail matrix tumours.

Acral lentiginous melanoma (ALM) is rare but represents the predominant melanoma subtype on extremities. We have previously described the epidemiological, clinical, histological and prognostic characteristics of this particular subtype.^{2,3} A delayed diagnosis is frequent and the misdiagnosis rate was found to be higher than 20%.³ Moreover, the diagnosis of

pigmented lesions in such locations appears to be more difficult for multiple reasons: rarely examined location, frequently unusual presentations and amelanosis (27% in our previous series).³ In our series about 37% of ALM involved the nail apparatus,^{3,4} and in this case diagnosis is often challenging, leading to a painful biopsy of the nail matrix which often leaves a definitive dystrophic scar.

Dermoscopy has been demonstrated to be a useful and non-invasive technique for the diagnosis of cutaneous pigmented lesions. It significantly contributes to the improvement of diagnostic accuracy in melanocytic lesions.^{5,6} However, pigmented lesions on acral sites, palmoplantar skin as well as the nail unit, do not show the classical pigment network pattern and other classical dermoscopic features characteristically observed elsewhere on skin. Specific dermoscopic patterns for lesions located on the palms and soles have first been described by Saida and coworkers⁷⁻¹² and by Malvehy and Puig.¹³ The aim of the present study was to investigate all dermoscopic features in a large cohort of patients with ALM including the nail unit or amelanotic variants, in order to emphasize their diagnostic value in this particular rare subtype of melanoma in a white-skinned population.

Materials and methods

All recorded clinical and dermoscopic photographs of ALM were collected retrospectively from the Melanoma register of the Department of Dermatology, Claude Bernard University Hospital, Lyons, France. All lesions were photographed *in vivo* between September 1996 and June 2009. We adopted an uncoloured jellified antiseptic solution (Purell®; Gojo, Lille, France) for immersion. Early pictures (before 2005) were taken with a standard dermoscopic camera (Dermaphot®; Heine, Herrshing, Germany) and later ones were taken with a polarized light immersion dermoscopic camera (DermLite FOTO®; 3Gen, San Juan Capistrano, CA, U.S.A.), and stored in personal computers for further examination and analysis. In all cases diagnosis of ALM was proven by histopathological examination using criteria described in our previous publication.²

The analysis of all dermoscopic features and patterns was performed independently by three of us (A.P., S.D. and L.T.). For each ALM, the entire lesion was analysed. The following dermoscopic patterns^{9,13-15} were recorded as present when observed: parallel-ridge pattern (PRP, pigmentation following the ridges); irregular diffuse pigmentation (IDP) with variable shades from tan to black and without parallel disposition of pigment; parallel-furrow pattern (PFP, pigmentation following the furrows); lattice-like pattern (LLP, linear pigmentation following and crossing the furrow); fibrillar pattern (FP, filamentous pattern with parallel fine streaks crossing the dermatoglyphics in a slanted direction); globular pattern (GP, nonparallel distribution of globules in an area of diffuse light-brown pigmentation); acral reticular pattern (reticulated pigmentation similar to the pigment network of nonglabrous skin); homogeneous pattern; the more recently described glob-

ulostreak-like pattern;¹⁵ and nontypical pattern when none of the above-mentioned features was present. Other semiological findings classically described in nonglabrous melanomas were also investigated: peripheral irregular or atypical dots and globules, abrupt edge, radial streaming, asymmetrical pseudopods, irregular blotches, structureless areas, scar-like depigmentation, blue-grey fine dots or 'peppering', and blue-whitish veil. The number of colours (black, dark brown, light brown, white, red and blue) exhibited by each lesion was also noted. For ALM of the nail apparatus⁴ we classified the dermoscopic patterns seen, as previously reported,¹⁶ as follows: brown or greyish coloration of the background, regular or irregular lines in their coloration, spacing and thickness, with or without parallelism disruption, presence of blood spots, linear microhaemorrhages, and onychodystrophy. In cases where Hutchinson's sign was present, the pigmentation of the periungual skin was also analysed. For achromic lesions, all dermoscopic findings and the vascular patterns were noted: comma-like vessels, arborizing vessels, glomerular vessels, dotted vessels, hairpin vessels, linear irregular vessels, milky-red globules/areas, and multiple vascular patterns (three or more) within the same lesion.^{17,18} In the results and discussion sections we separately present pigmented volar skin ALM [including when present the periungual involvement in the case of melanoma of the nail apparatus (Hutchinson's sign)], pigmented ALM of the nail apparatus and amelanotic variants.

Results

In total, 110 cases were included in this study: 55 (50%) ALM of the soles, 11 (10%) ALM of the palms and 44 (40%) ALM of the nail apparatus (17 of the toenail and 27 of the fingernail). All the patients were white skinned. The mean Breslow thickness was 2.6 mm (range: *in situ* to 20 mm). Eighteen (16%) lesions were *in situ* melanomas; the Clark level was II in 15 (14%) lesions, III in 20 (18%), IV in 33 (30%), V in 21 (19%) lesions, and impossible to evaluate (fragmented biopsy) in three cases.

Palms and soles (pigmented)

Table 1 shows the dermoscopic findings in the 66 ALM of the palms and soles, including the involved periungual skin of the ALM of the nail apparatus⁴ (macroscopic Hutchinson's sign) when present. In both groups, the most common pattern was IDP (60%) (Fig. 1), followed by PRP (53%) (Fig. 2). Other dermoscopic patterns were detected focally within the lesions, with a lower prevalence. Sixteen lesions (21%) exhibited FP, 11 (14%) PFP (Fig. 3), 10 (13%) GP, eight (10%) LLP, and two (3%) a nontypical pattern. A reticular pattern, as seen in nonglabrous skin, was present in 10 (13%) lesions. Classical dermoscopic findings in melanoma of nonglabrous skin were also focally detected (Table 1), with a preponderance of abrupt edge (56%) and peripheral irregular dots and globules (38%). Scar-like depigmentation (38%) as well as a blue-white veil (36%) were also frequently seen. Polychromy was

Table 1 Dermoscopic patterns in acral lentiginous melanoma (ALM) of the palms and soles, including involvement of the hyponychium of nail unit variants

Dermoscopic patterns	ALM of the palms and soles (n = 66), n (%)	Pigmentation of the hyponychium of subungual ALM (Hutchinson's sign) (n = 11), n (%)	Total (n = 77), n (%)
Parallel-ridge pattern	33 (50)	8 (73)	41 (53)
Irregular diffuse pigmentation	37 (56)	9 (82)	46 (60)
Parallel-furrow pattern	10 (15)	1 (9)	11 (14)
Lattice-like pattern	7 (11)	1 (9)	8 (10)
Fibrillar pattern	14 (21)	2 (18)	16 (21)
Nontypical pattern	2 (3)	0	2 (3)
Globular pattern	10 (15)	0	10 (13)
Acral reticular pattern	6 (9)	4 (36)	10 (13)
Homogeneous pattern	0	0	0
Globulostreak-like pattern	0	0	0
Peripheral irregular dots and globules	27 (41)	2 (18)	29 (38)
Abrupt edge	37 (56)	6 (55)	43 (56)
Radial streaming	6 (9)	0	6 (8)
Asymmetrical pseudopods	2 (3)	0	2 (3)
Irregular blotches	13 (20)	0	13 (17)
Structureless areas	8 (12)	0	8 (10)
Scar-like depigmentation	29 (44)	0	29 (38)
Peppering or blue-grey fine dots	5 (8)	0	5 (6)
Blue-white veil	28 (42)	0	28 (36)
Polychromy (four or more colours)	43 (65)	–	

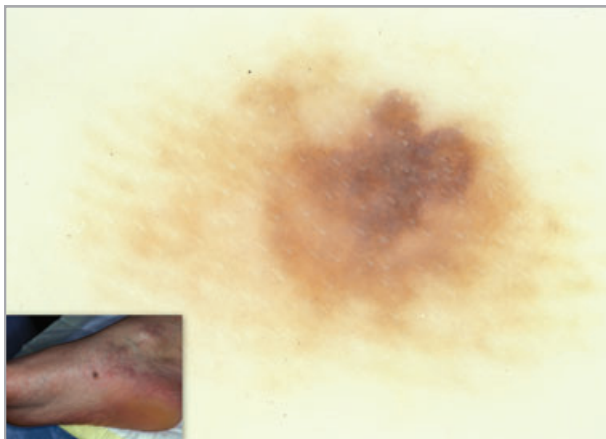


Fig 1. Clinical and dermoscopic images of an acral lentiginous melanoma (Breslow thickness 3 mm, Clark level III, size 10 × 7 mm) showing an irregular diffuse pigmentation with variable shades, the most prevalent pattern in palmoplantar melanomas.

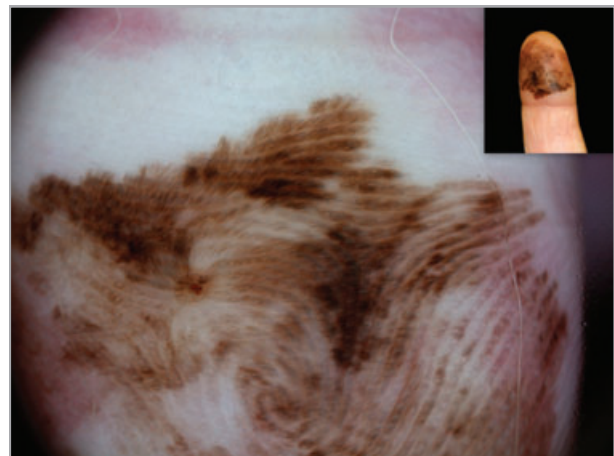


Fig 2. A parallel-ridge pattern characteristic of the macular portion of acral lentiginous melanoma (Breslow thickness 0.3 mm, Clark level II). The pigmentation followed the ridges, with hypopigmentation of the furrows.

an almost consistent feature of melanoma, with four or more colours in 43 cases (65%).

Nail (pigmented)

Among the 44 nail unit lesions (Table 2), 29 (66%) presented as melanonychia striata longitudinalis with variable width. Nail plate dystrophy was present in 19 (43%) cases. The most

prevalent feature was the presence of irregular brown lines (70%) with variegation in colours, spacing and thickness, and disruption of parallelism. Only one early ungual⁴ ALM presented with regular lines on a brown background. This in situ melanoma also showed a larger proximal than distal edge of the longitudinal band, giving a triangular shape to the lesion. This subtle feature was also present in another case (Fig. 4). Subungual haemorrhage as ‘blood spots’ [10 (23%) lesions]

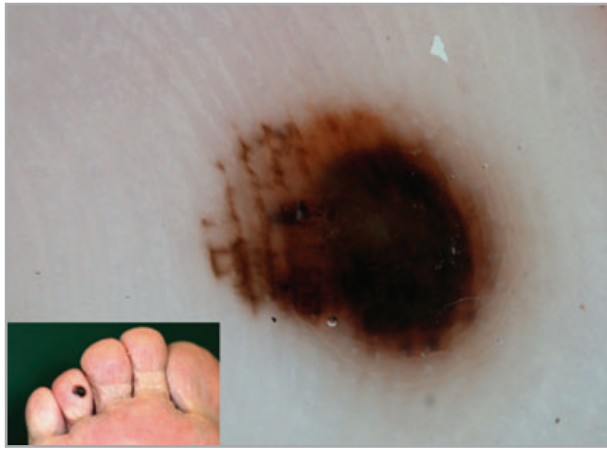


Fig 3. A 5-mm diameter pigmented lesion of the foot in a 76-year-old patient displaying only focally (in the left part) the parallel-furrow pattern, commonly seen in benign lesions. The presence of pigmentation of the ridges (in the upper part of the lesion) and other suspicious dermoscopic findings such as irregular globules and dots in the centre, irregular blotches and abrupt edge led to surgical excision. The pathological examination showed a radial growth phase with diffuse proliferation of large atypical melanocytes along the dermal-epidermal junction, characteristic of acral lentiginous melanoma (Breslow thickness 1.55 mm, Clark level V).



Fig 4. Acral lentiginous melanoma of the nail apparatus (Breslow thickness 0.4 mm, Clark level III) showing a rapid enlargement of the proximal edge of the longitudinal melanonychia (width 2.5 mm), giving a triangular appearance to the band.

Table 2 Dermoscopic patterns of nail apparatus melanomas

Dermoscopic patterns	Subungual ALM (n = 44), n (%)
Brown background	34 (77)
Greyish background	0
Regular lines	1 (2)
Irregular lines	31 (70)
Blood spots	10 (23)
Linear microhaemorrhages	6 (14)
Triangular shape of the band	2 (5)
Microscopic Hutchinson's sign	4 (9)

ALM, acral lentiginous melanoma.

or linear microhaemorrhages [six (14%) lesions] could also be seen, but always in association with other suspicious dermoscopic findings (Fig. 5). Hutchinson's sign (pigmentation of the periungual skin) was present in 11 (25%) of the 44 ALM of the nail apparatus,⁴ and dermoscopy enabled detection of a micro-Hutchinson's sign (invisible to the naked eye) in four (9%) cases (Fig. 6).

Amelanotic acral lentiginous melanoma

Thirty-seven cases (34%) of ALM either in palmoplantar skin or on the nail unit were clinically amelanotic (Table 3), 25 (68%) being fully unpigmented and 12 (33%) only partially unpigmented. However, microscopic remnants of pigmentation were detected by dermoscopy in almost all clinically



Fig 5. Irregular pattern of the longitudinal lines (in thickness, colour and spacing) associated with subungual haemorrhage in an acral lentiginous melanoma of the nail apparatus (Breslow thickness 0.15 mm, Clark level II).

completely achromic lesions (21 of the 25 cases). The lack of melanin allowed visualization of atypical vascular structures. Five of the nine achromic ALM of the nail apparatus presented as a reddish tumour with milky-red areas, red spots and partial or complete destruction of the nail plate. The lunula had disappeared in seven cases. The most prominent vascular pattern found in achromic ALM was milky-red areas (95%), dotted vessels (43%), hairpin vessels (41%) and linear irregular vessels (49%). The hairpin vessels were all suspicious as they appeared to be irregular and were not surrounded by a



Fig 6. Microscopic Hutchinson's sign is a pigmentation of the cuticle, revealed by dermoscopy, in an ungual acral lentiginous melanoma presenting as longitudinal melanonychia with irregular lines on a brown background (Breslow thickness 0.2 mm, Clark level III).

whitish halo unlike in cases of keratinizing tumours¹⁸ (Fig. 7). Pinpoint vessels were most often noted at the periphery of the tumour or on the raised part of the lesion, whereas the hairpin vessels were seen in the more exophytic nodular parts of the lesions. Almost half of the lesions (43%) showed a combination of three or more of those vascular patterns. No comma-like, arborizing, glomerular or crown vessels were noted within the studied lesions.

Discussion

Because of the parallel arrangement of the dermatoglyphs unique to the acral volar skin, melanocytic lesions on palms and soles exhibit distinctive dermoscopic patterns different from those observed on non-glabrous skin. These acral-specific



Fig 7. A 10-mm diameter amelanotic plantar acral lentiginous melanoma (Breslow thickness 3.5 mm, Clark level IV) displaying a tumoral vascular pattern with irregular hairpin vessels located in the centre of the lesion, which are not surrounded by a whitish halo. Note the remnants of brown pigmentation highlighted by dermoscopy.

dermoscopic patterns have been well studied, particularly in the Japanese population.^{7-9,11,12} In contrast, acral melanoma in the white population has been less frequently investigated.

The two most prevalent dermoscopic patterns in ALM in our study were PRP and IDP. Both were the most prominent features in primary palmoplantar ALM as well as in the peri-ungual pigmentation in cases of ALM of the nail apparatus (Hutchinson's sign) when present. PRP and IDP were found in 53% and 60% of all non-nail unit ALM, respectively. Saida

Table 3 Dermoscopic characteristics with vascular pattern of achromic acral lentiginous melanoma (ALM)

Dermoscopic findings	Achromic ALM of the palms and soles (n = 28), n (%)	Achromic subungual ALM (n = 9), n (%)	Total (n = 37), n (%)
Remnants of pigmentation	24 (86)	9 (100)	33 (89)
Milky-red areas	26 (93)	9 (100)	35 (95)
Dotted vessels	15 (54)	1 (11)	16 (43)
Hairpin vessels	14 (50)	1 (11)	15 (41)
Linear irregular vessels	15 (54)	3 (33)	18 (49)
Comma-like vessels	0	0	0
Arborizing vessels	0	0	0
Glomerular vessels	0	0	0
Crown vessels	0	0	0
Multiple vascular patterns (three or more)	15 (54)	1 (11)	16 (43)
Disappearance of the lunula	NA	7 (78)	NR

NA, not applicable; NR, not relevant.

and coworkers have demonstrated that PRP is characteristic of the macular portions of acral melanoma and was present in as many as 86% of cases.^{7,8,11} Sensitivity and specificity for acral melanoma of PRP were 86.4% and 99%, respectively.⁹ The second characteristic pattern of ALM was IDP with variable shades from tan to black, which was present in 85% of melanomas in their series.⁹ IDP seems to be more suggestive of invasive acral melanomas. The positive predictive value for melanoma was found to be significantly higher for PRP than for IDP (93.7% vs. 80.7%, $P < 0.01$).⁹ Our findings were similar but with a lower incidence of IDP and PRP in our series. This may reflect the more advanced cases included in our study which also displayed more of the other features most commonly observed in nonacral sites.

We also found in our series of melanoma other dermoscopic features usually observed in benign acral naevi: PFP (14%), LLP (10%), FP (21%) and GP (13%). Saida *et al.* also found such 'benign' features in melanomas but stressed that they were usually nonisolated features often found in association with melanoma-associated criteria such as PRP or IDP. Moreover, in our series two lesions had an unclassified pattern (nontypical pattern) and 10 lesions (13%) showed an acral reticular pattern. This atypical network was detected mostly within the portion of the lesion located on borderline sites (displaying the so-called 'transition pattern'¹⁹) or above the virtual Wallace's line where volar skin converts into non-glabrous skin. Although highly suggestive of benign lesions, these criteria were found only focally within the malignant lesions and were always associated with other suspicious signs (Fig. 3). Notably, a multicomponent pattern (three or more patterns) as well as polychromy [four or more colours (65%)] was an almost consistent feature of melanoma in our series.

We also studied dermoscopic characteristics classically associated with malignancy on nonglabrous skin (Table 1). Abrupt edges, peripheral irregular dots and globules, scar-like depigmentation and blue-white veils were the most frequently observed features.

The detection of early unguinal melanoma is one of the most challenging diagnoses in clinical dermatology. The classification of dermoscopic features of ALM of the nail apparatus was based on the unguinal patterns previously described by us.¹⁶ Almost all lesions exhibited a brown background with longitudinal irregular lines. Only one *in situ* lesion displayed a regular pattern. Two early lesions were associated with a triangular shape of the band due to an enlargement of the proximal edge of the longitudinal melanonychia (Fig. 4). This early dermoscopic feature has not previously been reported. Microscopic Hutchinson's sign is rare and was noted in only four early (9%) ALM (Fig. 6). Subungual haemorrhages, as blood spots or linear microhaemorrhages, were frequently found (in 23% and 14% of ALM of the nail apparatus, respectively). Their presence, regularly associated with subungual haemorrhage, cannot therefore rule out melanoma (Fig. 5). We believe that before making the diagnosis of subungual haemorrhage the clinician has to make sure that no other feature is present, especially an irregular pigmented pattern.

Another challenge in diagnosing ALM is the high frequency of amelanotic lesions, which are often misdiagnosed and mistreated. We have previously reported a rate of 27% of hypomelanosis or amelanosis among ALM, against less than 10% in other melanoma subtypes.³ These unpigmented variants were statistically correlated with a greater Breslow thickness and a worse prognosis.^{2,3} On nonacral skin, dermoscopy is helpful for the detection of microscopic subtle or 'remnants' of pigmentation, which could not be seen by the naked eye.¹⁸ They were present in almost all our cases. In our series almost all ALM displayed milky-red areas. On nonacral skin, the vascular structures are frequently the only clue for amelanotic melanoma.^{17,20} The most prominent features of melanoma-associated vascular structures are linear irregular vessels, milky-red areas, dotted vessels especially in the centre of the lesion,¹⁷ and polymorphic vascular structures (three or more vascular patterns associated within a single lesion).^{17,18} Achromic ALM also exhibited a polymorphous and atypical vascular pattern, with a wide spectrum of intermixed vascular changes: irregular linear vessels, hairpin vessels, mostly seen in the raised part of the tumour, and dotted vessels, more prevalent in the periphery or in the macular portion of the lesion. The white halo surrounding hairpin vessels (usually seen in keratinizing tumours¹⁸) was always absent in our series, as well as arborizing, crown or comma-like vessels.

In conclusion, ALM dermoscopic features differ from those observed in nonacral skin. In the case of pigmented non-nail unit ALM, PRP and IDP are highly indicative of malignancy and their presence indicates the necessity for biopsy. Benign lesion-associated patterns are not uncommon in ALM but are almost always associated with other features, and therefore the entire surface of the lesion must be examined. In the case of pigmented ALM of the nail apparatus, the most prominent feature is the irregular lines pattern. Blood spots or microhaemorrhages are frequent and do not rule out melanoma. In very early cases a triangular shape of the band is another criterion even when associated with a regular pattern of the lines. Periungual pigmentation (Hutchinson's sign) is highly suggestive of melanoma. Unpigmented ALM on both nail and volar skin is difficult to diagnose. Dermoscopy helps by showing remnants of pigmentation, polymorphic vascular structures and atypical vessels.

Acknowledgments

This work has been supported in part by research grants from Hospices Civils de Lyon (to L.T.); Ligue Départementale Contre le Cancer de l'Ain (to L.T.) and du Rhône (to L.T.) and Université Claude Bernard Lyon 1 (EA37-32) (to L.T.).

References

- 1 Thomas L, Tranchand P, Berard F *et al.* Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 1998; **197**:11–17.

- 2 Phan A, Touzet S, Dalle S *et al.* Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. *Br J Dermatol* 2007; **157**:311–18.
- 3 Phan A, Touzet S, Dalle S *et al.* Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol* 2006; **155**:561–9.
- 4 Saida T. Heterogeneity of the site of origin of malignant melanoma in ungual areas: 'subungual' malignant melanoma may be a misnomer. *Br J Dermatol* 1992; **126**:529.
- 5 Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001; **137**:1343–50.
- 6 Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; **3**:159–65.
- 7 Saida T, Oguchi S, Miyazaki A. Dermoscopy for acral pigmented skin lesions. *Clin Dermatol* 2002; **20**:279–85.
- 8 Saida T, Oguchi S, Ishihara Y. *In vivo* observation of magnified features of pigmented lesions on volar skin using video microscope. Usefulness of epiluminescence techniques in clinical diagnosis. *Arch Dermatol* 1995; **131**:298–304.
- 9 Saida T, Miyazaki A, Oguchi S *et al.* Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol* 2004; **140**:1233–8.
- 10 Saida T. Malignant melanoma on the sole: how to detect the early lesions efficiently. *Pigment Cell Res* 2000; **13** (Suppl. 8):135–9.
- 11 Oguchi S, Saida T, Koganehira Y *et al.* Characteristic epiluminescent microscopic features of early malignant melanoma on glabrous skin. A videomicroscopic analysis. *Arch Dermatol* 1998; **134**:563–8.
- 12 Ishihara Y, Saida T, Miyazaki A *et al.* Early acral melanoma in situ: correlation between the parallel ridge pattern on dermoscopy and microscopic features. *Am J Dermatopathol* 2006; **28**:21–7.
- 13 Malvey J, Puig S. Dermoscopic patterns of benign volar melanocytic lesions in patients with atypical mole syndrome. *Arch Dermatol* 2004; **140**:538–44.
- 14 Akasu R, Sugiyama H, Araki M *et al.* Dermoscopic and videomicroscopic features of melanocytic plantar nevi. *Am J Dermatopathol* 1996; **18**:10–18.
- 15 Ozdemir F, Karaarslan IK, Akalin T. Variations in the dermoscopic features of acquired acral melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2007; **143**:1378–84.
- 16 Ronger S, Touzet S, Ligeron C *et al.* Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002; **138**:1327–33.
- 17 Menzies SW, Kreuzsch J, Byth K *et al.* Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol* 2008; **144**:1120–7.
- 18 Argenziano G, Zalaudek I, Corona R *et al.* Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004; **140**:1485–9.
- 19 Altamura D, Altobelli E, Micantonio T *et al.* Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi and melanomas in a white population in central Italy. *Arch Dermatol* 2006; **142**:1123–8.
- 20 Kreuzsch JF. Vascular patterns in skin tumors. *Clin Dermatol* 2002; **20**:248–54.

SYNTHESE

ET

PERSPECTIVES

Une meilleure compréhension de la biologie d'une maladie implique une meilleure analyse des différents aspects cliniques, épidémiologiques, histologiques, et évolutifs de la maladie.

L'ALM: UN SOUS-TYPE CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE DISTINCT

« ALM is a very aggressive, malignant cutaneous tumor which has a predilection for the plantar surface of the feet, palms of the hand, and the digits...These lesions have a propensity to metastasize to the central nervous system, liver, lungs, bone, and lymph nodes. Due to the aggressive nature of these lesions, early recognition and treatment, consisting of excision in toto with clear margins, are imperative » (Reed, 1976).

Depuis cette première description, plusieurs études épidémiologiques ont essayé de mieux documenter ce sous-type rare de mélanome, survenant pour une grande proportion dans les populations noires et asiatiques. Sa caractérisation était rendue difficile par sa faible incidence, expliquant l'hétérogénéité des études publiées (populations différentes, amalgame entre le site et le sous-type histologique...) et leur nombre limité de cas, avec des résultats de ce fait souvent contradictoires. Notre travail nous a permis d'étudier de façon très complète toutes les caractéristiques, aussi bien épidémiologiques, cliniques, dermoscopiques et histologiques de ce sous-type, dans une des plus grandes séries publiées d'ALMs dans une population blanche. Depuis la publication de nos cas, les données du registre américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), moins détaillées cependant que les nôtres, ont été publiées (Bradford P, 2009) et confirmaient certaines de nos données.

Bien que la classification des mélanomes reste controversée, il se dégage toutefois que l'ALM est sans nul doute un sous-type à part. La phase de croissance horizontale est très caractéristique, avec une prolifération mélanocytaire lentigineuse le long de la jonction dermo-épidermique. C'est sur elle que repose le diagnostic. L'ALM ne touche pas les populations ayant des facteurs de risque (nombreux naevus, phototype clair, terrain familial...). Le diagnostic fait à un âge souvent avancé (63 ans en moyenne) et la durée d'évolution parfois retrouvée à l'interrogatoire plaide pour une croissance lente. Le mauvais pronostic longtemps attribué à l'ALM est vraisemblablement le fait d'un stade avancé au diagnostic. Un diagnostic précoce est donc primordial, mais se heurte souvent à des formes trompeuses fréquentes, en particulier achromiques, des localisations souvent négligées du patient et parfois des praticiens (l'atteinte des pieds prédominait), d'où l'intérêt d'un examen

cutané complet. La dermoscopie constitue une grande aide au diagnostic, où les différences avec les autres localisations sont également flagrantes avec des patrons spécifiques, en lien avec la présence des dermatoglyphes. La présence au sein d'une lésion pigmentée d'un patron parallèle des crêtes ou d'une pigmentation irrégulière diffuse est hautement suspecte de malignité, et suffit à faire réaliser l'exérèse de la lésion. Les mélanomes de l'appareil unguéal se présentent eux le plus souvent sous forme de mélanonychies comportant en dermoscopie des lignes brunes irrégulières qu'il faut savoir rechercher. L'aspect triangulaire de la bande (plus rétrécie en distalité) semble être un signe très précoce de progression, la lésion grandissant plus vite que ne pousse l'ongle. Les fréquentes formes achromiques constituent des pièges diagnostiques. C'est devant ces formes que la dermoscopie constitue souvent une grande aide diagnostique en mettant en évidence des reliquats pigmentaires et un patron vasculaire polymorphe suspect.

La recherche d'éventuels facteurs pronostiques indépendants cliniques et histologiques a permis de souligner l'importance de l'index mitotique et de la présence de microsatellites dans ce sous-type particulier. Une nouvelle classification des mélanomes prenant en compte le nombre de mitoses par mm² a été publiée en janvier 2010 par l'AJCC (Balch CM, 2009).

HETEROGENEITE GENETIQUE DES MELANOMES

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la progression tumorale et de mettre en évidence les gènes impliqués dans cette évolution, soulignant par la même occasion l'hétérogénéité génétique des mélanomes. Plusieurs études concordantes ont mis en lumière l'existence de corrélations génotype-phénotype, reliant le type anatomo-clinique du mélanome (et sa survenue en zone photo-exposée ou non) aux remaniements chromosomiques qui leur sont associés (Curtin JA, 2005). Les différentes voies impliquées sont celles contrôlant la prolifération, la survie et la migration cellulaire : voie des MAPKinases (Mitogen-Activated Protein Kinase), voie de la phosphatidyl inositol 3 kinase, voie du rétinoblastome et voie du c-kit.

MUTATIONS N-RAS, BRAF ET VOIE DES MAPKINASES

MAPK est une famille d'enzymes qui forment un réseau contrôlant les fonctions cellulaires de différenciation, de prolifération, et de mort cellulaire. Ces protéines cytoplasmiques modulent l'activité d'autres protéines intracellulaires en rajoutant un groupe phosphatés à leurs acides aminés sérine/thréonine. L'activation de cette voie conduit à des événements

cytoplasmiques et transcriptionnels communs au développement de multiples cancers. Les gènes N-RAS et BRAF, impliqués dans la voie de signalisation des MAP-kinases, sont fréquemment mutés aux cours des stades locaux et métastatiques du mélanome. Dans la majorité des cas, les mutations N-RAS et BRAF ne sont pas présentes de façon concomitante dans un même mélanome.

RAS ET MELANOME

Les mutations de RAS (en particulier de l'isoforme N-RAS) ne sont présentes que dans 15% des mélanomes cutanés. Les mutations de RAS dans le mélanome ne semblent être corrélées ni au degré d'exposition solaire ni au sous-type histologique ni au site de la tumeur. Les mutations NRAS ne sont habituellement pas fréquentes (12%) dans les ALMs (Muchemwa FC, 2008).

BRAF ET MELANOME

BRAF est un isoforme de RAF, intermédiaire entre RAS et MAPK dans la voie de prolifération cellulaire. Le gène BRAF code pour une sérine/thréonine kinase intervenant dans la voie de signalisation des MAP-kinases. Les protéines RAF sont activées par RAS par phosphorylation, et leur activation à leur tour va activer MAPK via des phosphorylations. RAF a été depuis longtemps identifié comme proto-oncogène. Il a été retrouvé des fréquentes mutations activatrices de BRAF dans les mélanomes et les naevus (Davies H, 2002 ; Pollock PM, 2003). Des mutations somatiques non sens de BRAF ont été identifiées dans 66% de mélanomes, avec prédominance d'une mutation de type substitution V600E (80% des cas) (Davies H, 2002 ; Pollock PM, 2002 ; Brose MS, 2002). Cette dernière mutation possède une activité kinase 10,7 fois supérieure à celle de la protéine sauvage (Davies H, 2002). Des mutations activatrices de BRAF ont été retrouvées dans 82% des naevus bénins, suggérant qu'il s'agit d'un événement nécessaire mais non suffisant à la transformation en mélanomes. De plus, on sait que la majorité des mélanomes surviennent *de novo* et non sur des lésions précurseurs mélanocytaires. La signification des mutations de BRAF dans les mélanomes et les naevus reste inconnue, les mutations de BRAF dans les naevus pourraient être un marqueur de susceptibilité individuelle au mélanome. Les mutations des gènes de BRAF ont été détectées dans les ALMs dans 11 à 20% des cas (Muchemwa FC, 2008 ; Curtin JA, 2005)

VOIE DE LA PHOSPHATIDYL INOSITOL 3 KINASE (PI3K)

La voie de la PI3K/AKT est une cible directe de l'activation de RAS. Une étude suggère que les ALMs ont une activation constitutive dans la voie de signalisation de la PI3K, indépendamment des mutations de BRAF et RAS (Muchemwa FC, 2008).

VOIE P16^{INK4A}-CCND1(CYCLINE D1)-CDK4(CYCLIN DEPENDENT KINASE 4)-RB (RETINOBLASTOME)

Le gène CDKN2a (chr 9p21) est un régulateur spécifique du stage G1 du cycle cellulaire. Il code pour p16^{INK4a} qui se lie au complexe cycline D1-CDK4 pour l'inhiber, empêchant la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRB, produit du gène suppresseur de tumeur rétinoblastome-1, RB-1) par cette dernière, entraînant ainsi un arrêt du cycle cellulaire en G1. C'est un gène suppresseur de tumeurs souvent inactivé dans les cancers humains. Les mutations de p16^{INK4a} activatrices de CDK4 sont les plus connues dans les mélanomes familiaux (10 à 40%). Des amplifications du gène CDK4 sont plus communs dans les mélanomes acraux et des muqueuses que les autres types (Curtin JA, 2005). Des études ont montré la présence d'amplifications du gène CCND1 dans les mélanomes acraux (Takada M, 2005), qui pourraient constituer une altération génétique précoce au développement des ALMs (Takata M, 2009).

MUTATIONS DU C-KIT

c-KIT (CD117) fait partie des kinases de la famille des PDGF (platelet-derived growth factor) et code pour un récepteur tyrosine kinase dont le ligand est les SCF (Stem Cell Factor ou KIT ligand). Les effecteurs en aval du c-KIT sont, entre autres, la voie des MAPK et PI3K. Le signal KIT-SCF est primordial pour la croissance, la différenciation, la prolifération, et la migration mélanocytaire (mais aussi des cellules hématopoïétiques et cellules souche). En ce qui concerne les mélanocytes, son rôle est essentiel dans la migration embryonnaire des mélanoblastes de la crête neurale à l'épiderme. c-KIT est un récepteur de tyrosine kinase dont l'activation anormale (en l'absence du SCF) est impliquée, entre autres, dans les tumeurs gastro-intestinales (GIST) et certaines leucémies myéloïdes aiguës. Les mélanocytes normaux sont dépendants du signal c-KIT pour la survie, mais cet effet est perdu dans les cellules naeviques. SCF est un mitogène responsable de la production de mélanine dans les mélanocytes normaux. Les mutations héréditaires inactivatrices du c-KIT sont notamment responsables du piebaldisme caractérisé par la perte des mélanocytes et d'autres anomalies. Went et collaborateurs (Went PT, 2004) ont été les premiers à découvrir une mutation activatrice de KIT (L576P) dans un cas de mélanome, suivi par d'autres (Willmore-Payne C,

2005 ; Willmore-Payne C, 2006). Le rôle du signal de c-KIT dans le mélanome a été controversé car bien que la voie de signalisation du c-KIT soit essentielle pour le développement mélanocytaire, des travaux récents ont montré qu'il n'était en fait pas nécessaire pour la survie et la prolifération des mélanocytes matures pigmentés, puisque son expression tend à disparaître dans la plupart des mélanomes. Les études ont montré que l'expression du récepteur c-KIT diminuait progressivement au fur et à mesure de la croissance locale du mélanome et son invasion. Certains ont même montré que la surexpression du c-KIT dans des lignées de mélanome métastatique conduisait à une réduction significative de la croissance tumorale et à une suppression des métastases.

VERS UNE CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES MELANOMES.

A partir de ces découvertes, des corrélations génotype-phénotype ont été suggérés, reliant le type anatomo-clinique du mélanome aux anomalies moléculaires qui leur sont associées. Curtin et collaborateurs ont essayé d'associer les caractéristiques clinico-pathologiques des mélanomes avec les altérations génétiques somatiques retrouvées. Ils ont décrit des mutations chromosomiques distinctes corrélées au site de la tumeur primitive et au degré d'héliodermie de la peau environnante. Basés sur ces observations, ils ont classifié les mélanomes en 4 groupes : les mélanomes sur peau chroniquement exposée au soleil (correspondant aux LMM), les mélanomes sur peau sans exposition chronique mais intermittente (SSM), les mélanomes des paumes, plantes et ongles (mélanomes acraux, ALM), et les mélanomes des muqueuses. Les NM ont été exclus de cette nouvelle classification car ils peuvent survenir sur tous les sites anatomiques et n'ont pas de caractéristique génétique particulier qui justifierait de les considérer à part. La majorité des mélanomes cutanés sur peau exposée de façon intermittente ont des mutations de BRAF ou NRAS (59 et 22% respectivement). Ces mutations étaient plus rares sur les peaux chroniquement insolés (en témoigne l'élastose solaire) et sur les peaux non exposées (ALM), les deux mutations étant exclusives (Curtin JA, 2005). Les mélanomes sur peaux chroniquement exposés au soleil ont souvent des mutations NRAS. En 2006, Curtin et collaborateurs retrouvent une fréquence plus élevée des mutations et/ou une augmentation du nombre de copies du KIT dans 36% des mélanomes acraux, 39% des mélanomes des muqueuses, 28% des mélanomes sur peaux chroniquement exposées au soleil et 0% des mélanomes sur peaux non insolées (Curtin JA, 2006). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études (Ashida A, 2009 ; Beadling C, 2008). Dans une autre étude de 189 mélanomes

screenés, les mutations du KIT ont été détectés dans 23% des ALMs, 15,6% des mélanomes des muqueuses, 7,7% des mélanomes des conjonctives, 1,7% des mélanomes cutanés et 0% des mélanomes choroïdes (Beadling C, 2008). Il n'y avait pas de mutation NRAS ni BRAF concomitante. Une augmentation des copies de KIT a été détectée dans 27,3% des MAL et 26,3% des mélanomes des muqueuses.

VERS UN TRAITEMENT 'PERSONNALISE' DU MELANOME

La mise en évidence de ces altérations moléculaires associées à certaines sous-classes de mélanomes permettront d'aboutir à de nouvelles stratégies de classification tumorale basées sur les changements moléculaires, améliorant ainsi notre compréhension de la génétique et des facteurs environnementaux favorisant la survenue du mélanome, et pourrait conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques en identifiant les cibles moléculaires. Toutefois, l'élaboration d'un ciblage thérapeutique est rendue difficile par la grande variabilité dans l'expression de ces gènes, variation inter-individuelle et selon les stades de la maladie (locaux ou métastatiques) et variabilité génotypique.

BIBLIOGRAPHIE

Ackerman AB. Malignant melanoma: a unifying concept. *Hum Pathol* 1980 Nov;11(6):591-5.

Ackerman AB, David KM. A unifying concept of malignant melanoma: biologic aspects. *Hum Pathol* 1986 May;17(5):438-40.

Akasu R, Sugiyama H, Araki M et al. Dermatoscopic and videomicroscopic features of melanocytic plantar nevi. *Am J Dermatopathol* 1996;18(1):10-8.

Arrington JH, 3rd, Reed RJ, Ichinose H, Krementz ET. Plantar lentiginous melanoma: a distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1977; 1(2):131-143.

Argenziano G, Zalaudek I, Corona R et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004;140(12):1485-9.

Ashida A, Takata M, Murata H, Kido K, Saida T. Pathological activation of KIT in metastatic tumors of acral and mucosal melanomas. *Int J Cancer* 2009 Feb 15;124(4):862-8.

Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137(10):1343-50.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3635-3648.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009 Dec 20;27 (36):6199-206.

Banfield CC, Redburn JC, Dawber RP. The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. *Br J Dermatol* 1998;139(2):276-279.

Bennett DR, Wasson D, MacArthur JD, McMillen MA. The effect of misdiagnosis and delay in diagnosis on clinical outcome in melanomas of the foot. *J Am Coll Surg* 1994;179(3):279-284.

Blessing K, Kernohan NM, Park KG. Subungual malignant melanoma: clinicopathological features of 100 cases. *Histopathology* 1991;19(5):425-429.

Bradford PT, Golstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol* 2009 Apr;145(4):427-34.

Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172(5):902-908.

Briggs JC. The role of trauma in the aetiology of malignant melanoma: a review article. *Br J Plast Surg* 1984;37(4):514-516.

- Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Gerrero R, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* 2002 Dec 1;62(23):6997-7000.
- Cascinelli N, Zurrida S, Galimberti V, Bartoli C, Bufalino R, Del Prato I et al. Acral lentiginous melanoma. A histological type without prognostic significance. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20(12):817-822.
- Chang JW, Yeh KY, Wang CH, Yang TS, Chiang HF, Wei FC et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res* 2004;14(6):537-541.
- Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29(3):705-727.
- Clark WH, Jr., Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol* 1986;17(5):443-450.
- Clark WH, Jr., Elder DE, Guerry Dt, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1893-1904.
- Clemente CG, Mihm MC, Jr., Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996;77(7):1303-1310.
- Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000;89(2):236-241.
- [Consensus conference. Follow-up of patients surgically treated for stage I melanoma. Paris, France, 30 March 1995]. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122(5):250-391.
- Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of california cancer registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control* 1997;8(2):246-252.
- Crucioli V, Stilwell J. The histogenesis of malignant melanoma in relation to pre-existing pigmented lesions. *J Cutan Pathol* 1982;9(6):396-404.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005 Nov 17;353(20):2135-47.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006 Sep 10;24(26):4340-6.
- Daly JM, Berlin R, Urmacher C. Subungual melanoma: a 25-year review of cases. *J Surg Oncol* 1987;35(2):107-112.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002 Jun 27;417(6892):949-54.

- Day CL, Jr., Harrist TJ, Gorstein F, Sober AJ, Lew RA, Friedman RJ et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg* 1981;194(1):108-112.
- Dreno B, Wallon-Dumont G. [Epidemiology of melanoma]. *Presse Med* 2003;32(1):30-32.
- Elder DE, Guerry Dt, Epstein MN, Zehngebot L, Lusk E, Van Horn M et al. Invasive malignant melanomas lacking competence for metastasis. *Am J Dermatopathol* 1984;6 Suppl:55-61.
- Feibleman CE, Stoll H, Maize JC. Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer* 1980;46(11):2492-2504.
- Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124(6):869-871.
- Fortin PT, Freiberg AA, Rees R, Sondak VK, Johnson TM. Malignant melanoma of the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(9):1396-1403.
- Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004;11(4):426-433.
- Grange F. Epidemiology of cutaneous melanoma: descriptive data in France and Europe. *Ann Dermatol Venereol.* 2005 Dec;132(12 Pt 1):975-82.
- Grange F, Chompret A, Guilloud-Bataille M, Guillaume JC, Margulis A, Prade M, Demenais F, Avril MF. Comparison between familial and non familial melanoma in France. *Arch Dermatol* 1995 Oct;131(10):1154-9.
- Green A, McCredie M, MacKie R, Giles G, Young P, Morton C et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 1999; 10(1):21-25.
- Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995;333(15):970-974.
- Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch Dermatol* 2001;137(11):1493-1496.
- Harrist TJ, Rigel DS, Day CL, Jr., Sober AJ, Lew RA, Rhodes AR et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984;53(10):2183-2187.
- Hudson DA, Krige JE. Melanoma in black South Africans. *J Am Coll Surg* 1995;180(1):65-71.
- Hutcheson AC, McGowan JW 4th, Maize JC Jr, Cook J. Multiple primary acral melanomas in African-Americans: a case series and review of the literature. *Dermatol Surg* 2007 Jan;33(1):1-10.

- Hutchinson J. Melanosis often not black; melanotic whitlow. *Br Med J* 1886;1:491.
- Ishihara Y, Saida T, Miyazaki A et al. Early acral melanoma in situ: correlation between the parallel ridge pattern on dermoscopy and microscopic features. *Am J Dermatopathol* 2006;28(1):21-7.
- Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N. Prognosis and Statistical Investigation Committee of the Japanese Skin Cancer Society. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. *Int J Clin Oncol* 2008 Feb;13(1):33-41.
- Kato T, Usuba Y, Takematsu H, Kumasaka N, Tanita Y, Hashimoto K et al. A rapidly growing pigmented nail streak resulting in diffuse melanosis of the nail. A possible sign of subungual melanoma in situ. *Cancer* 1989;64(10):2191-2197.
- Kato T, Suetake T, Sugiyama Y, Tabata N, Tagami H. Epidemiology and prognosis of subungual melanoma in 34 Japanese patients. *Br J Dermatol* 1996;134(3):383-387.
- Kato T, Kumasaka N, Suetake T, Tabata N, Tagami H. Clinicopathological study of acral melanoma in situ in 44 Japanese patients. *Dermatology* 1996;193(3):192-197.
- Kato T, Tabata N, Suetake T, Tagami H. Non-pigmented nodular plantar melanoma in 12 Japanese patients. *Br J Dermatol* 1997;136(2):207-211.
- Kato T, Suetake T, Tabata N, Takahashi K, Tagami H. Epidemiology and prognosis of plantar melanoma in 62 Japanese patients over a 28-year period. *Int J Dermatol* 1999;38(7):515-519.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3(3):159-65.
- Krementz ET, Feed RJ, Coleman WP, 3rd, Sutherland CM, Carter RD, Campbell M. Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic entity. *Ann Surg* 1982;195(5):632-645.
- Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol* 2000;43(2):275-280.
- Leon P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH, Jr.. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg* 1991;126(12):1461-1468.
- Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(2 Pt 1):269-274.
- Malvey J, Puig S. Dermoscopic patterns of benign volar melanocytic lesions in patients with atypical mole syndrome. *Arch Dermatol* 2004;140(5):538-44.
- Massi D, Carli P, Franchi A, Santucci M. Naevus-associated melanomas: cause or chance? *Melanoma Res* 1999;9(1):85-91.

McGovern VJ, Cochran AJ, Van der Esch EP, Little JH, MacLennan R. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: a revision of the 1972 Sydney classification. *Pathology* 1986;18(1):12-21.

Menzies SW, Kreusch J, Byth K et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol* 2008;144(9):1120-7.

Metzger S; Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G. Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma. *Melanoma Res* 1998;8(2):181-186.

Miura S, Jimbow K. Clinical characteristics of subungual melanomas in Japan: case report and a questionnaire survey of 108 cases. *J Dermatol* 1985;12(5):393-402.

Möhrle M, Hafner HM. Is subungual melanoma related to trauma? *Dermatology* 2002;204(4):259-261.

Muchemwa FC, Ma D, Inoue Y, Curtin JA, Bastian BC, Ihn H, Kageshita T. Constitutive activation of the phosphatidyl inositol 3 kinase signalling pathway in acral lentiginous melanoma. *Br J Dermatol* 2008 Feb;158(2):411-3.

Nagore E, Pereda C, Botella-Estrada R, Requena C, Guillén C. Acral lentiginous melanoma presents distinct clinical profile with high cancer susceptibility. *Cancer Causes Control* 2009 Feb;20(1):115-9.

Nakajima K, Nakano H, Takiyoshi N, Rokunohe A, Ikenaga S, Aizu T, Kaneko T, Mitsuhashi Y, Sawamura D. Papillon-Lefèvre syndrome and malignant melanoma. A high incidence of melanoma development in Japanese palmoplantar keratoderma patients. *Dermatology* 2008;217(1):58-62.

Nakano J, Muto M, Arikawa K, Hirota T, Asagami C. Acral lentiginous melanoma associated with Down's syndrome. *J Dermatol* 1993;20(1):59-60.

Oguchi S, Saida T, Koganehira Y et al. Characteristic epiluminescent microscopic features of early malignant melanoma on glabrous skin. A videomicroscopic analysis. *Arch Dermatol* 1998;134(5):563-8.

O'Leary JA, Berend KR, Johnson JL, Levin LS, Seigler HF. Subungual melanoma. A review of 93 cases with identification of prognostic variables. *Clin Orthop Relat Res* 2000;378:206-212.

Ozdemir F, Karaarslan IK, Akalin T. Variations in the dermoscopic features of acquired acral melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2007;143(11):1378-84.

Papachristou DN, Fortner JG. Melanoma arising under the nail. *J Surg Oncol* 1982; 21(4):219-222.

Paladugu RR, Winberg CD, Yonemoto RH. Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic study of 36 patients. *Cancer* 1983;52(1):161-168.

- Parker SG, Diffey BL. The transmission of optical radiation through human nails. *Br J Dermatol* 1983;108(1):11-16.
- Patterson RH, Helwig EB. Subungual malignant melanoma: a clinical-pathologic study. *Cancer* 1980;46(9):2074-2087.
- Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003 Jan;33(1):19-20.
- Pollock PM, Meltzer PS. A genome-based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma. *Cancer Cell* 2002 Jul;2(1):5-7.
- Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K, McCarthy WH, Coates AS. Subungual melanoma of the hand. *J Hand Surg [Am]* 1996;21(3):506-511.
- Reed RJ. Acral lentiginous melanoma. New Concepts in surgical pathology of the skin (Hartmann W, Kay S, Reed RJ, eds) New York: John Wiley & Sons, inc 1976:89-90.
- Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouvernet J, Wolkenstein P et al. Delays in diagnosis and melanoma prognosis (II): the role of doctors. *Int J Cancer* 2000;89(3):280-285.
- Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouvernet J, Wolkenstein P et al. Delays in diagnosis and melanoma prognosis (I): the role of patients. *Int J Cancer* 2000;89(3):271-279.
- Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG, Kim DK, Das Gupta TK. Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 1995;130(1):88-92.
- Rigby HS, Briggs JC. Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases. *Br J Plast Surg* 1992;45(4):275-278.
- Ronger S, Touzet S, Ligeron C et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002;138(10):1327-33.
- Saida T, Yoshida N, Ikegawa S, Ishihara K, Nakajima T. Clinical guidelines for the early detection of plantar malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(1):37-40.
- Saida T, Ishihara Y, Tokuda Y. Effective detection of plantar malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1993;32(10):722-725.
- Saida T, Oguchi S, Ishihara Y. In vivo observation of magnified features of pigmented lesions on volar skin using video macrocope. Usefulness of epiluminescence techniques in clinical diagnosis. *Arch Dermatol* 1995;131(3):298-304.
- Saida T. Malignant melanoma on the sole: how to detect the early lesions efficiently. *Pigment Cell Res* 2000;13 Suppl 8:135-9.
- Saida T, Oguchi S, Miyazaki A. Dermoscopy for acral pigmented skin lesions. *Clin Dermatol* 2002;20(3):279-85.
- Saida T, Miyazaki A, Oguchi S et al. Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol* 2004;140(10):1233-8.

- Shaw JH, Koea JB. Acral (volar-subungual) melanoma in Auckland, New Zealand. *Br J Surg* 1988;75(1):69-72.
- Slingluff CL, Jr., Vollmer R, Seigler HF. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables. *J Surg Oncol* 1990;45(2):91-98.
- Sutherland CM, Mather FJ, Muchmore JH, Carter RD, Reed RJ, Krementz ET. Acral lentiginous melanoma. *Am J Surg* 1993;166(1):64-67.
- Takata M, Murata H, Saida T. Molecular pathogenesis of malignant melanoma: a different perspective from the studies of melanocytic nevus and acral melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010 Feb;23(1):64-71.
- Takata M, Goto Y, Ichii N, Yamaura M, Murata H, Koga H, Fujimoto A, Saida T. Constitutive activation of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway in acral melanomas. *J Invest Dermatol* 2005 Aug;125(2):318-22.
- Tan KB, Moncrieff M, Thompson JF, McCarthy SW, Shaw HM, Quinn MJ, Li LX, Crotty KA, Stretch JR, Scolyer RA. Subungual melanoma: a study of 124 cases highlighting features of early lesions, potential pitfalls in diagnosis, and guidelines for histologic reporting. *Am J Surg Pathol* 2007 Dec;31(12):1902-12.
- Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 1998;197(1):11-17.
- Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. *J Clin Oncol* 2004 Nov 15;22(22):4514-22.
- Weyers W, Euler M, Diaz-Cascajo C, Schill WB, Bonczkowitz M. Classification of cutaneous malignant melanoma: a reassessment of histopathologic criteria for the distinction of different types. *Cancer* 1999 Jul 15;86(2):288-99.
- Willmore-Payne C, Holden JA, Tripp S, Layfield LJ. Human malignant melanoma: detection of BRAF- and c-kit-activating mutations by high-resolution amplicon melting analysis. *Hum Pathol* 2005 May;36(5):486-93.
- Willmore-Payne C, Holden JA, Hirschowitz S, Layfield LJ. BRAF and c-kit gene copy number in mutation-positive malignant melanoma. *Hum Pathol* 2006 May;37(5):520-7.
- Wong TY, Ohara K, Kawashima M, Sober AJ, Nogita T, Mihm MC, Jr.. Acral lentiginous melanoma (including in situ melanoma) arising in association with naevocellular naevi. *Melanoma Res* 1996;6(3):241-246.

ANNEXES

ANNEXE 1

PHOTOTYPES : CLASSIFICATION DE FITZPATRICK

PHOTOTYPE	MORPHOTYPE (COULEUR DES CHEVEUX ET DES YEUX)	APTITUDE AU BRONZAGE
I	roux, blond pâle	brûle toujours, ne bronze pas
II	blond, yeux clairs, peau claire	brûle facilement, bronze peu et avec difficulté
III	châtain IIIa: yeux clairs IIIb: yeux foncés	brûlent parfois, mais finissent par bien bronzer
IV	brun, yeux foncés, peau mate	bronze facilement sans jamais brûler ou peu
V	peau mate, yeux et cheveux foncés asiatique mat, métisse	brûle rarement, bronze foncé très facilement
VI	noir	ne brûle jamais toujours bronzé

ANNEXE 2

NIVEAUX D'INVASION SELON CLARK ET MIHM

NIVEAU	
I	prolifération intra-épidermique, membrane basale non franchie
II	invasion partielle du derme papillaire, membrane basale franchie, interface derme papillaire-derme réticulaire non atteinte
III	invasion de tout le derme papillaire, derme réticulaire non envahi
IV	infiltration du derme réticulaire
V	invasion de l'hypoderme et/ou plus profondément

ANNEXE 3

CLASSIFICATION pTNM DE L'UICC ET DE L'AJCC 2001

T	EPAISSEUR DE LA TUMEUR	ULCERATION
T1a	≤ 1,0 mm	sans ulcération et niveau II / III
T1b		avec ulcération ou niveau IV / V
T2a	1,01 – 2,0 mm	sans ulcération
T2b		avec ulcération
T3a	2,01 – 4,0 mm	sans ulcération
T3b		avec ulcération
T4a	> 4,0 mm	sans ulcération
T4b		avec ulcération

N	NOMBRE DE GANGLIONS ENVAHIS	MICRO/MACROMETASTASES
N1a	1 ganglion	micrométastases (1)
N1b		macrométastases (2)
N2a	2 -3 ganglions	micrométastases (1)
N2b		macrométastases (2)
N2c		métastase(s) en transit / ganglions satellites sans ganglion métastatique
N3	≥ 4 ganglions métastatiques, - ou ganglions adhérents, - ou métastases en transit - ou ganglions satellites avec ganglions métastatiques	

M	SITE	LDH SERIQUE
M1a	cutané à distance, tissu sous-cutané, ganglion	normale
M1a	poumon	normale
M1a	- autres sites viscéraux - toute(s) métastase(s) à distance	normale élevée

(1) ganglion sentinelle

(2) ganglions cliniquement palpables et confirmés par curage ganglionnaire ou en cas d'envahissement ganglionnaire extra-capsulaire.

STADE	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	T1a	0	0
IB	T1b T2a	0	0
IIA	T2b T3a	0	0
IIB	T3b T4a	0	0
IIC	T4b	0	0
IIIA	T1-4a	N1a N2a	0
IIIB	T1-4a	N1a N2a N1b N2b	0
IIIC	T1-4a/b T1-4b	N2c N1b N2b	0
IV	tout T	N3	M1
	tout T	tout N	

ANNEXE 4

MARGES D'EXERESE SELON L'INDICE DE BRESLOW

INDICE DE BRESLOW	MARGES CHIRURGICALES
≤ 1 mm	1 cm
> 1 mm et < 2 mm	2 cm
> 2 mm	3 cm

ANNEXE 5

SURVEILLANCE DES PATIENTS OPERES D'UN MELANOME DE STADE LOCAL
SELON LA CONFERENCE FRANCAISE DE CONSENSUS DE 1995

INDICE DE BRESLOW	RYTHME DU SUIVI
in situ	Tous les 6 mois pendant 2 ans puis 1 fois par an pendant 5 ans
≤ 1,5 mm	Tous les 6 mois pendant 10 ans puis 1 fois par an à vie
> 1,5 mm ou si régression quelque soit l'épaisseur	Tous les 3 mois pendant 5 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis 1 fois par an à vie

NB : La surveillance est clinique.