

**INDICE DE BRESLOW, SURFACE ET VOLUME TUMORAL :
VALEUR PRONOSTIQUE DANS 242 MELANOMES CUTANES**

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DIPLOME D'ETAT
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 22 AVRIL 2021
PAR

Clémence HERMEREL épouse TAMARIT
Née le 14 mai 1992

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

MEMBRES DU JURY : Madame le Professeur Catherine LOK
Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN
Monsieur le Professeur Raphaël SINNA
Monsieur le Docteur Jean-Philippe ARNAULT

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Christophe ATTENCOURT

A mon Maître et président du jury,

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Adjoint au Chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre accueil il y a cinq ans, votre enseignement, votre disponibilité, votre gentillesse et votre grande bienveillance à mon égard, spécialement pendant ma grossesse.

Vous m'avez beaucoup appris, je m'estime chanceuse d'avoir débuté à vos côtés dans cette belle spécialité qui est la nôtre.

Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A mon Maître,

Madame le Professeur Catherine LOK

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Dermatologie – Vénérologie)

Membre du Conseil de l'UFR de Médecine

Chef du Service de Dermatologie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre disponibilité ainsi que pour vos précieux conseils dans l'élaboration de cette thèse.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens

Je tiens sincèrement à te remercier pour ton implication dans la formation des internes et de nous rappeler souvent que l'on fait un beau métier.

Je garderai en mémoire le concept du « diagnostic de l'humilité » qui t'est si cher et qui témoigne de ta rigueur et de ta simplicité.

Merci également pour tous ces moments de convivialité, avec une mention spéciale pour la douce odeur des crêpes.

Reçois ici l'expression de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Raphaël SINNA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre disponibilité.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Jean-Philippe ARNAULT

Praticien Hospitalier

(Dermatologie - Vénérologie)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour l'aide et les conseils que vous m'avez apportés dans le cadre de cette thèse.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Christophe ATTENCOURT

Praticien Hospitalier

(Anatomie et Cytologie Pathologiques)

Je ne te remercierai jamais assez d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail, je l'ai réellement considéré comme une chance.

Merci pour ta disponibilité, ton investissement et notamment pour tous ces samedis « course à pied / mélanome » passés à lire des lames pour ma thèse.

Tu sais transmettre ta passion pour la dermatopathologie et je suis reconnaissante d'avoir pu bénéficier de tes riches enseignements au cours de ces cinq dernières années.

J'ai vraiment apprécié travailler avec toi, tant pour tes qualités humaines que professionnelles.

Reçois ici l'expression de mon amitié et de ma profonde estime.

A mes maîtres d'internat :

Madame le Docteur Carole CORDONNIER, merci de m'avoir partagé vos connaissances durant ces années d'internat. J'ai apprécié travailler avec vous, tant pour votre dévouement dans la formation des internes que pour l'autonomie si formatrice que vous savez nous laisser. Merci également pour toutes nos discussions enrichissantes sur le métier comme sur tant d'autres sujets, qui m'ont aussi beaucoup apporté.

Monsieur le Docteur Jean-Fortuné IKOLI, votre jovialité restera dans ma mémoire. Merci pour votre disponibilité et votre enseignement.

Monsieur le Docteur Christian LELARGE, mes premiers pas en anapath, je vous les dois. Je vous remercie pour le partage de vos connaissances, de votre expérience mais aussi de vos bonnes lectures ! Merci également pour nos discussions philosophiques sur la vie en général. C'est toujours un plaisir de vous revoir.

Madame le Docteur Caroline GHIGHI, Madame le Docteur Malika GUERNOU-REMACHE, Monsieur le Docteur François LAMARCHE et toute l'équipe du Cabinet de Pathologie d'Abbeville. J'ai fait mon premier semestre d'anapath à vos côtés, merci pour votre accueil et votre gentillesse.

Mesdames les Docteurs Daniela DUMITRA, Rana ATIEH, Laure ANDRE-LEDUN et toute l'équipe du service de Saint-Quentin. Merci pour votre accueil et vos enseignements.

Monsieur le Docteur Thomas PETIT, merci d'avoir accepté de lire des lames pour ce travail.

A ma famille :

A mon époux, Jean-Christophe, ton soutien depuis toutes ces années et ton dévouement à toute épreuve suscitent mon admiration. Fondé sur le roc, notre mariage est la source de nos projets et de nos réussites, je serai toujours à tes côtés.

A ma fille, Sibylle, tu as fait de moi une maman, ton bonheur restera à jamais ma priorité.

A mes parents, à bien des égards je n'en serais pas là sans vous. Votre amour, votre humilité, votre courage et votre bienveillance sont pour moi des exemples. J'ai beaucoup de chance de vous avoir. Merci pour hier, aujourd'hui et demain.

A mes sœurs, Audrey et Mathilde, les années d'écart n'ont jamais eu raison de notre complicité.
A nos journées filles et tous nos instants en famille.
A Rémi et Bertrand, qui savent vous rendre heureuses au quotidien.

A mes neveux et nièces, Adam, Gabin, Ruben, Marion et Côme, avec vous l'ambiance est toujours au rendez-vous ! Gardez votre joie de vivre.

A Papi et Mamie, à vos yeux je resterai « votre petit poussin ». A tous les séjours chez vous avec les cousines qui restent de doux souvenirs d'enfance. Le temps qui passe et ses vicissitudes ne ternissent en rien la tendresse que j'ai pour vous.

A mes grands-parents, Denise et André, ma nounou Denise et mon cousin Gauthier, j'aurais aimé tous vous avoir à mes côtés, j'espère que de là-haut vous êtes fiers de moi, vous me manquez.

A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines.

A mes beaux-parents, Christine et Serge pour votre générosité et votre soutien qui nous ont permis d'étudier sereinement pendant toutes ces années.

A ma belle-sœur Christelle, pour ta générosité et tes grandes qualités de pâtissière, avec une mention spéciale pour ton vert-pistache, devenu mon entremet préféré.

A mes amis Rouennais, Lyonnais et Parisiens :

A Camille et Romain, pour notre longue et belle amitié, pour nos retrouvailles si ressourçantes dans votre havre de paix au bout du monde, merci.

A Laure, ces années de médecine n'auraient pas été si belles sans toi, notre amitié m'est chère. Sibylle a de la chance de t'avoir pour marraine. Merci également à Guillaume, qui partage souvent nos retrouvailles et qui fait le meilleur carrot-cake canadien.

A Hélène et Dylan, ou dois-je dire également « à mes maîtres » ? Déjà bientôt dix ans que je vous ai rencontrés « la team des avocats » ! Je déplore toujours votre choix pour la vie parisienne, surtout parce qu'il nous empêche de nous voir plus souvent. Je me rassure en me disant que l'article 63 du Code civil nous lie pour la vie, merci.

A notre équipe Tandem, Sophie, Vianney, Lorraine et Guillaume, pour toutes ces soirées mensuelles passées ensemble durant ce parcours qui nous a fait grandir. Nos rencontres sont toujours aussi agréables, à Bois-Guillaume, Chamonix, Lyon, Blonville, Paris ... en espérant que la liste s'allonge encore !

A Louise et Adrien, aux jeunes pros et toutes ces belles rencontres du pélé en Terre Sainte. Aux pères Lhermitte, Vigouroux, de Prémare, Henry, Sèbe, Hamel et à tous les paroissiens de Bois-Guillaume.

A Philippe et Jeannine, pour le partage de leurs expériences et leur sagesse : une jolie preuve que l'amitié n'a pas d'âge.

A Graciane, Marie et Jean-Paul, pour tous ces bons repas partagés chez vous, c'est toujours un plaisir de vous revoir.

Aux Amiénois :

A Yves, Clémence, Gaëtan et Marie-Armande, si j'avais su que la médecine légale me conduirait à vous! Un semestre de travail dans la bonne humeur, de fous rires, de restos, de cross-fit, de cafés. Je suis heureuse de vous avoir rencontrés et toujours ravie d'avoir de vos nouvelles.

A Bruno, Hind, Chloé, Charlotte, Adrien et Mouna, diverses origines, même destination pour ce semestre de novembre 2016 : l'internat de Saint-Quentin. Grâce à vous, j'en ai de chouettes souvenirs. Merci pour tous ces bons moments.

A mes co-internes d'hier et d'aujourd'hui, merci pour ces cinq belles années de travail dans la bonne humeur :

A Lewis, pour m'avoir fait découvrir que j'étais un « chat noir » et pour tes beaux diagnostics sur tous ces cas complexes.

A Alexandra, le rayon de soleil du service. Tu as égayé chacune de mes journées, merci pour ta générosité et pour notre complicité, tu m'as beaucoup appris. Comme c'est difficile de te dire au revoir ... mais surtout quel bonheur de t'avoir rencontrée !

A Guillaume T, lui aussi « expatrié », un court semestre pour apprendre à mieux te connaître mais c'était un plaisir.

A Soufiane, l'interne référent qui a répondu un jour à un appel...et me voilà bientôt pathologiste. Merci pour tes conseils. Je te souhaite de réussir dans tes ambitieux projets.

A Nelly, et à notre année commune dans le bureau à fleurs. Merci pour tous ces partages beauté, bons plans, bien-être et autre... Tu es presque devenue ma « mentor holistique » !

A Estelle, la courageuse, efficace et volontaire et ce, toujours avec le sourire dans la joie et la bonne humeur.

A Jean-René, le jeune pathologiste le plus talentueux que je connaisse. Doué pour le compagnonnage, tu mets tes capacités au service des autres, en toute simplicité, et tu nous apprends à donner le meilleur de nous-mêmes. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

A Mickaël, plus vraiment dans notre monde des pathologistes, mais je suis contente de savoir que tu trouves ton bonheur en Suisse.

A Amel, mon acolyte, râleuse au grand cœur. Qu'aurait été mon internat sans toi ? Je crois que l'on peut dire que l'union a fait la force, y compris avec le paquebot sur la D1029 (impossible de ne pas la citer celle-ci). Merci pour tes cours de diplomatie, les potins en avant-première, pour FIP et tout ce que l'on a partagé.

A Ahmed, également membre de la promo « sacrifiée », toi aussi j'ai appris à te connaître au cours de nos discussions dans le paquebot : je me souviendrai de ta discrétion, ta sincérité, ton amour pour la nature (et pour le café !).

A Pierre, j'ai beaucoup aimé travailler dans le même bureau que toi : du calme, du sérieux, une bonne ambiance et juste ce qu'il faut de rire pour décompresser dans la journée. Merci pour nos partages axés écologie, parentalité et anapath bien sûr !

A Amine, parce qu'il faut toujours avoir quelqu'un d'extrêmement gentil et qui aime les lymphomes dans ses amis : merci. C'est promis, je te les enverrai tous.

A Robin, chaleureux et jovial, tu es la preuve qu'il n'y a qu'un pas entre Marseille et Amiens (y compris pour la livraison du vin). Une petite requête, en ma mémoire : éteins ton ordinateur chaque jour s'il te plaît ;)

A Arnaud, ton investissement de temps dans le service a peu d'égal. Je suis sûre que si l'on y ajoutait une salle de musculation tu réfléchirais à l'emménagement. Toujours volontaire, merci pour ta solidarité avec tes co-internes.

A Benjamin, sérieux et motivé, tu es toujours prêt à rendre service. Merci pour ta gentillesse et pour tes conseils pour augmenter l'espérance de vie de mes plantes.

A Quentin, toujours prêt à sortir une phrase inattendue ou une blague « de papa », merci pour ta spontanéité et ta joie de vivre.

A Clémence, c'était une joie de t'accueillir l'an dernier, même si ton arrivée m'a valu le surnom de « vieille Clémence ». Efficace et perspicace, tu as déjà un bon œil anapath !

A Guillaume A, comment as-tu pu croire que la neurochirurgie était plus épanouissante que l'anapath ? Bon, faute avouée...faute pardonnée : bienvenue chez nous !

A Axel, je suis contente d'avoir contribué à ton choix pour cette spécialité et j'espère que tu sauras l'aimer autant que moi. Après six mois à partager ton bureau, je me demande si ton espace de travail restera aussi organisé avec le temps, tiens-moi au courant !

A Marion, que j'ai moins connue et avec qui j'aurais aimé partager un peu plus que les séances de lames du lundi. Tu t'épanouiras dans le service, j'en suis certaine, ses membres sont formidables et y rendent le travail très agréable.

Aux techniciens, Elodie, Nathalie, Cathy, Mahé, Louis-Victor, Richard, Mathieu, Marie-Pierre, Sylvie, Elise, Chloé, Ahmed, Christine, Florine et Valentine, merci pour tous les moments que j'ai pu partager avec chacun d'entre vous, nos discussions diverses et enrichissantes en extempo, en macro ou ailleurs. Vous formez une belle équipe.

A Dominique, pour tous les services rendus, les repas de fin d'année et tous les moments de partage que tu prends tant plaisir à organiser, merci.

A Valérie et Hélène, pour votre dévouement au sein du service et toutes vos petites marques d'attention.

Aux secrétaires, Isabelle, Babeth, Catherine, Dorothée, Sophie et Marie, merci pour l'accueil chaque matin avec le sourire et pour votre gentillesse.

A Isabelle, notre cadre de santé, merci encore pour ta réactivité à toutes mes requêtes, spécialement dans le cadre de la réalisation de ma thèse.

A toute l'équipe du registre des cancers, notamment au Docteur Lapôtre-Ledoux et à Monsieur Eric Trecherel, pour leur accueil et leur participation efficace à ce travail.

A Monsieur Jonathan Meynier, pour avoir réalisé les statistiques de cette thèse et pour votre grande disponibilité.

A toutes les personnes que je n'ai pas citées, mais que je n'oublie pas pour autant, merci à vous aussi.

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ACP : Anatomie et Cytologie Pathologiques

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BCR : Breslow du compte-rendu initial

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

MDS : Métastases Dermiques Satellites (= microsattellites)

PDL1 : Programmed death-ligand 1

SSM : Superficial Spreading Melanoma

TILs : Tumor infiltrating lymphocytes

TNM : Tumor Node Metastasis

TABLE DES MATIERES

I)	INTRODUCTION	16
II)	MATERIEL ET METHODES	18
	1) Patients.....	18
	2) Recherche des cas	18
	3) Recueil des données cliniques des patients.....	18
	4) Relecture des comptes-rendus anatomopathologiques	19
	5) Relecture des lames, mesure de la surface et du volume tumoral	22
	6) Analyse statistique	28
	7) Considérations éthiques	28
III)	RESULTATS	29
	1) Caractéristiques de la population	29
	2) Concordance entre les pathologistes	33
	2.1 Concordance sur tous les cas	33
	2.2 Concordance pour le sous-groupe « indice de Breslow ≤ 2 ».....	34
	2.3 Discordances pour l'indice de Breslow	34
	3) Analyse univariée.....	34
	3.1 Critères cliniques	35
	3.2 Critères histologiques.....	35
	4) Analyses multivariées	43
	4.1 Analyse globale.....	43
	4.2 Analyses indépendantes	45
	5) Estimation du temps nécessaire pour effectuer les mesures	46
IV)	DISCUSSION	47
V)	CONCLUSION	60
VI)	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
VII)	ANNEXES	65
	1) Annexe 1 : Classification TNM (AJCC, 8 ^{ème} édition)	65
	2) Annexe 2 : Prise en charge d'une exérèse cutanée d'un mélanome	66
	3) Annexe 3 : Analyse univariée du sous-groupe « indice de Breslow $\leq 2\text{mm}$ »	67
	4) Annexe 4 : Variables du sous-groupe « indice de Breslow $\geq 4\text{mm}$ »	69
	5) Annexe 5 : Analyses multivariées indépendantes.....	70

D) INTRODUCTION

Le mélanome cutané est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes, il représente 10% des cancers de la peau. Son incidence et sa mortalité augmentent en France depuis les années 1980, avec 15 404 nouveaux cas et 1783 décès par an en 2017 (1).

Il est le plus agressif des cancers cutanés en raison de sa forte capacité métastatique. Toutefois, lorsque le diagnostic de mélanome est posé à un stade précoce, les patients ont un pronostic favorable (2,3). Le traitement des formes localisées repose sur l'exérèse chirurgicale seule (4).

L'examen anatomo-pathologique des exérèses cutanées permet de faire le diagnostic et de déterminer des facteurs histopronostiques essentiels pour la prise en charge des patients.

La classification TNM actuelle (AJCC 8^{ème} édition, **Annexe 1**), comporte deux critères déterminants pour le stade T : l'indice de Breslow et l'ulcération.

L'indice de Breslow est le principal facteur histopronostique et le plus reproductible (5–7). Décrit en 1970, il s'agit de l'épaisseur tumorale maximale (8). La taille des marges d'exérèse et l'étude du ganglion sentinelle sont conditionnées par l'indice de Breslow. Il permet d'apprécier le volume tumoral, facteur pronostique théorique idéal mais difficile à mesurer en pratique.

Certains mélanomes évoluent de manière imprévisible : environ 5 à 10% des lésions de faible épaisseur peuvent récidiver localement ou à distance (8–10) (il existe également des patients avec un mélanome épais qui survivent sans métastase dix ans après le diagnostic). Pour les mélanomes de faible épaisseur, si la mesure de l'épaisseur selon Breslow est insuffisante pour estimer le volume tumoral, il existe probablement d'autres facteurs qui influencent le pronostic. Ce constat incite à rechercher de nouveaux facteurs histopronostiques dans le but de mieux prédire l'évolution de ces lésions.

En 2017, Rashed *et al* ont évalué la « densité du Breslow », correspondant au pourcentage de derme occupé par les cellules tumorales, là où l'indice de Breslow est mesuré. Les auteurs ont combiné ces deux facteurs sous la forme d'un score, « le score de Breslow », dont la valeur pronostique était meilleure que celle de l'indice de Breslow seul (11).

La même équipe a validé cette donnée dans une étude à plus grande échelle en 2018, sur 970 cas de mélanomes, et a suggéré d'associer ce facteur à la classification TNM (12).

Une récente étude de Saldanha *et al*, parue en 2019, a développé un autre critère histopronostique : la surface tumorale associée à la densité d'invasion cellulaire (représentée par le pourcentage de derme occupé par les cellules tumorales sur toute la largeur d'invasion). La surface utilise les deux dimensions d'une coupe histologique, contrairement à l'indice de Breslow qui est une mesure unidimensionnelle.

Dans cette étude, ce nouveau facteur apparaissait mieux corrélé au pronostic que l'indice de Breslow et que le score de Breslow. Les auteurs déterminaient des groupes à risque selon la surface tumorale et suggéraient de les intégrer à la classification TNM (13).

La validation externe de ces nouveaux facteurs histopronostiques est nécessaire à leur utilisation en pratique.

Des études ont également démontré que le volume tumoral serait un meilleur facteur pronostique que l'indice de Breslow. Pour calculer le volume, la formule mathématique d'une demi-ellipse peut être utilisée (14,15) ou encore les mesures macroscopiques de la tumeur associées à l'indice de Breslow (16). Dans ces études, ni la reproductibilité des mesures et des calculs ni le temps nécessaire pour les effectuer n'étaient précisés. Les auteurs mentionnaient que la technique était fastidieuse. A ce jour, il n'existe pas de consensus pour mesurer le volume tumoral des mélanomes.

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer la valeur pronostique de la surface tumorale et du volume tumoral dans les mélanomes cutanés invasifs, et la reproductibilité de leur mesure.

II) MATERIEL ET METHODES

1) Patients

Cette étude, réalisée de manière rétrospective, a porté sur les patients atteints d'un mélanome cutané invasif primitif, ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale au CHU Amiens-Picardie entre 2006 et 2019.

Lorsqu'un même patient avait plusieurs mélanomes synchrones ou asynchrones, la lésion la plus péjorative, c'est-à-dire avec l'indice de Breslow le plus élevé, a été sélectionnée pour l'étude.

2) Recherche des cas

La recherche des cas a été effectuée par consultation du logiciel Diamic du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) du CHU Amiens-Picardie avec le code lésionnel ADICAP « OTM7A0 » pour mélanome cutané, associé au libellé « O » pour pièce opératoire, sur une période allant du 01/01/2006 au 31/12/2019.

Les lames correspondant aux mélanomes des patients sélectionnés ont été extraites des archives du service d'ACP du CHU Amiens-Picardie.

3) Recueil des données cliniques des patients

Les informations cliniques concernant les patients ont été obtenues par consultation du logiciel de gestion des données patients du CHU Amiens-Picardie (Dxcare).

En cas d'informations incomplètes, le Registre des cancers a été consulté et quelques dermatologues ont été contactés par téléphone.

Pour chaque patient, les données cliniques suivantes ont été collectées :

- Le **sexe**
- L'**âge au diagnostic**
- La **présence de métastases au diagnostic** décelables
- La **survenue d'un décès**
- La **survenue d'une récurrence, critère de jugement principal** de l'étude, regroupant :
 - Les récurrences locales et métastases en transit
 - Les métastases ganglionnaires
 - Les métastases à distance

4) Relecture des comptes-rendus anatomopathologiques

Les comptes-rendus anatomopathologiques ont été relus afin de recueillir les données suivantes :

- La **taille tumorale macroscopique** après fixation au formol

- Le **type histologique** :
 - Superficial Spreading Melanoma (SSM)
 - Caractérisé par la présence d'une composante intra-épidermique latérale pagétoïde
 - Mélanome de Dubreuilh
 - Caractérisé par la présence d'une composante intra-épidermique latérale lentigineuse dans un contexte de dommages actiniques sévères
 - Mélanome nodulaire
 - Caractérisé par l'absence de composante intra-épidermique latérale avec une phase de croissance verticale d'emblée
 - Mélanome acro-lentigineux
 - Caractérisé par une localisation acrale avec une composante intra-épidermique latérale lentigineuse
 - Mélanome desmoplastique
 - Caractérisé par une prolifération à cellules fusiformes au sein d'un stroma fibro-collagénique dense

- L'**indice de Breslow (Figure 1)**
 - Il s'agit de l'épaisseur tumorale maximale, exprimée en millimètres, mesurée à partir de la couche granuleuse, ou du fond de l'ulcération, jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde. La mesure s'effectue à l'aide d'un oculaire avec réticule étalonné et doit être arrondie au dixième de mm le plus proche.

Pour l'étude, un sous-groupe a été défini pour les mélanomes avec un indice de Breslow ≤ 2 .

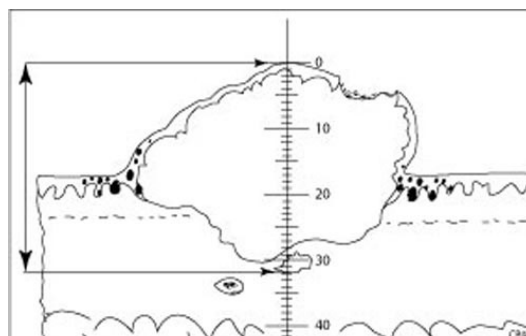


Figure 1. Mesure de l'indice de Breslow

- Le **niveau d'invasion de Clark** :

- Clark 2 : invasion partielle du derme papillaire, sans atteinte de l'interface entre le derme papillaire et le derme réticulaire
- Clark 3 : comblement du derme papillaire et invasion de la jonction entre le derme papillaire et le derme réticulaire
- Clark 4 : invasion du derme réticulaire
- Clark 5 : invasion de l'hypoderme

Par définition, les mélanomes étudiés étaient invasifs, excluant les mélanomes intra-épidermiques, de niveau de Clark 1.

- La présence ou non d'une **ulcération**

- Définie par une interruption de l'épiderme sur toute l'épaisseur, qui n'est ni traumatique, ni artéfactuelle. Elle comporte des dépôts fibrino-leucocytaires et s'associe à un amincissement ou une hyperplasie réactionnelle de l'épiderme adjacent.

- La présence ou non de **phénomènes de régression**

- Définis par la disparition spontanée totale ou focale, de mélanocytes malins dans le derme et/ou l'épiderme. A la phase active, les mélanocytes sont remplacés par un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes avec des mélanophages au sein d'un stroma fibreux comportant des vaisseaux disposés en tous sens ou parallèles à l'épiderme. A la phase tardive, les cellules inflammatoires disparaissent et on observe une dense fibrose.

- La **phase de croissance** : verticale ou horizontale

- Les mélanomes en phase de croissance horizontale sont de niveau 1 ou 2 de Clark, avec des amas tumoraux dermiques de taille inférieure ou égale à celle des thèques de la composante intra-épidermique et sans mitose dermique.
- Les mélanomes en phase de croissance verticale sont de niveau 3, 4, 5 ou de niveau 2 avec des amas dermiques plus volumineux que les plus grosses thèques intra-épidermiques ou avec au moins une mitose dermique.

- **La présence ou non d'invasions vasculaires**
 - Définies par la mise en évidence de cellules tumorales dans la lumière des vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques.

- **La présence ou non d'invasions nerveuses**
 - Définies par la présence de cellules tumorales en contact avec la gaine nerveuse de manière circonférentielle, ou dans le nerf.

- **L'index mitotique** (exprimé en nombre de mitoses/mm²)
 - Défini par le nombre de mitoses dermiques par millimètre carré, le compte doit être réalisé dans un hot spot.

- **La présence ou non de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs)**
 - Correspondent aux lymphocytes T au contact des cellules tumorales de la composante invasive du mélanome.

- **La présence ou non de métastases dermiques satellites (ou microsattellites) (MDS)**
 - Découverte, à l'examen histologique de métastases, adjacentes ou en profondeur de la tumeur, sans continuité avec celle-ci.

5) Relecture des lames, mesure de la surface et du volume tumoral

Les lames ont été relues au microscope par deux pathologistes (Docteur Attencourt et moi-même) séparément. Certaines données histologiques manquantes dans le compte-rendu initial ont été complétées. Pour chaque mélanome, l'indice de Breslow, la surface tumorale avec la densité d'invasion cellulaire et le volume tumoral ont été mesurés.

Le calcul de la surface et du volume tumoral a été effectué par les deux pathologistes, indépendamment, à l'aveugle, après un entraînement en binôme, au microscope à double tête, sur huit cas aléatoires.

Afin de réaliser les mesures, il a été nécessaire de réaliser des niveaux de coupe complémentaires pour 41 cas et une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-SOX10 pour 11 cas.

a) *Indice de Breslow*

L'indice de Breslow était mesuré selon les recommandations, à l'aide d'un oculaire avec réticule étalonné. En cas de discordance avec le compte-rendu initial, les lames étaient relues au microscope à double tête. Les causes supposées de la discordance étaient relevées. L'indice de Breslow retenu pour l'étude était celui de la relecture.

b) *Surface tumorale*

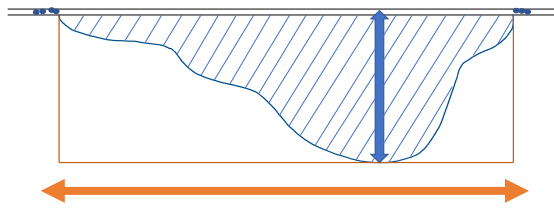
La surface tumorale d'invasion, sur une tranche de section tumorale, était exprimée en mm² et calculée selon la formule suivante :

$$\begin{aligned} & \text{Surface (mm}^2\text{)} \\ & = \\ & \text{largeur d'invasion (mm) x indice de Breslow (mm) x densité d'invasion cellulaire (\%)} \end{aligned}$$

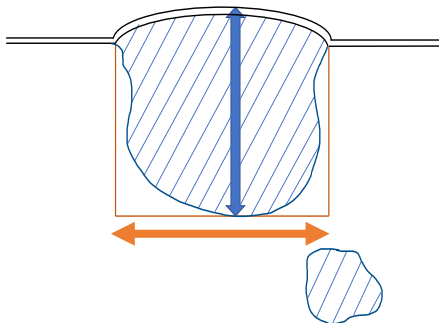
▪ Largeur d'invasion

La largeur d'invasion était mesurée à l'oculaire sans réticule au grossissement x40 (dont le diamètre de champ était de 5 mm).

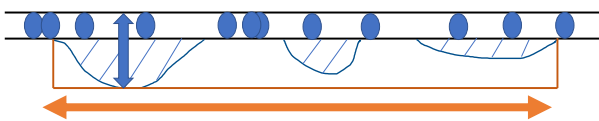
Des illustrations de la mesure de la largeur d'invasion sur différentes silhouettes lésionnelles sont présentées sur la **Figure 2**.



Mélanome SSM avec composante lentigineuse latérale : seule la composante invasive est retenue pour la mesure, la composante intra-épidermique latérale n'est pas mesurée.



Mélanome nodulaire avec métastase dermique satellite : on ne tient pas compte de la métastase dermique satellite pour la mesure de l'indice de Breslow et de la largeur d'invasion.



Mélanome de Dubreuilh : en cas de foyers invasifs multiples, l'indice de Breslow est mesuré là où la tumeur est la plus épaisse, et la largeur d'invasion est mesurée en prenant comme limites l'extrémité des deux foyers invasifs les plus espacés.

Figure 2. Illustrations de la mesure de la largeur d'invasion (flèche orange)

L'indice de Breslow est représenté par une flèche bleue.

- Densité d'invasion cellulaire

La densité d'invasion cellulaire (pourcentage de derme occupé par les cellules tumorales) était estimée par « eyeballing » (appréciation à l'œil). Un rectangle était visualisé, ses côtés correspondaient à la largeur d'invasion et à l'épaisseur tumorale. La densité était estimée dans ce rectangle sur la tranche de section tumorale.

La densité était arrondie à la dizaine, sauf pour les faibles densités de 1 et 5 %.

Une échelle est présentée **Figure 3**.

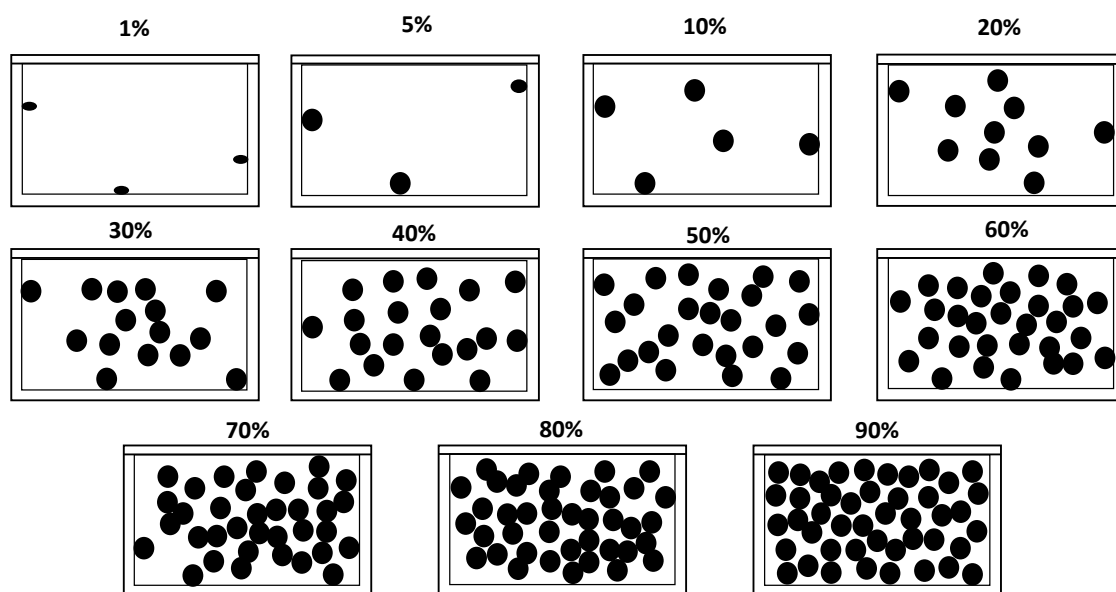
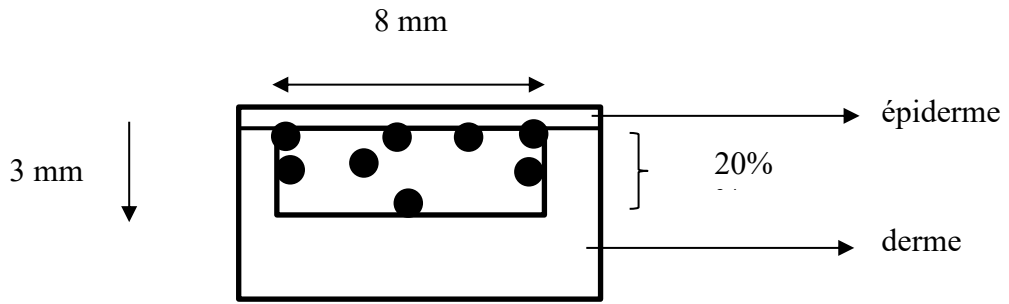


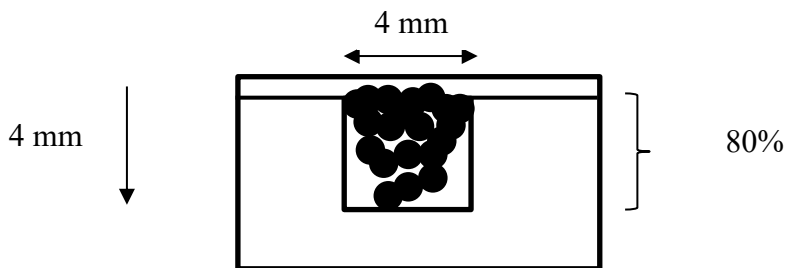
Figure 3. Densité d'invasion cellulaire estimée par « eyeballing »

Deux exemples schématiques et un exemple histologique du calcul de la surface tumorale sur une tranche de section sont présentés **Figure 4**.



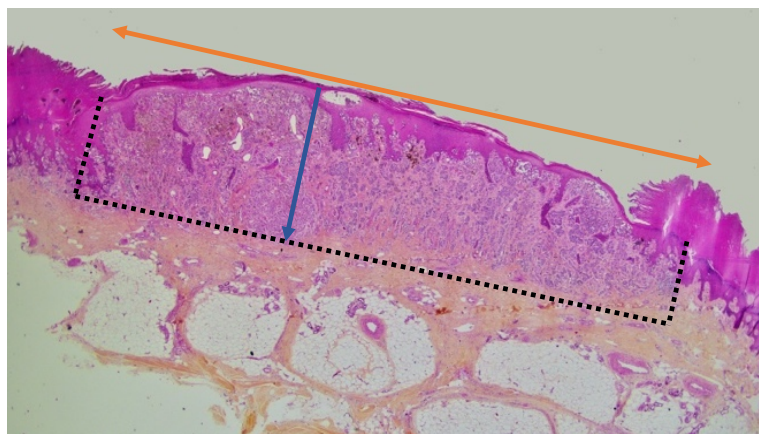
$$\text{Surface tumorale} = 8 \times 3 \times 0,20 = 4,8 \text{ mm}^2$$

Exemple schématique n°1 : la surface tumorale est calculée à 4,8 mm² : la largeur d'invasion est mesurée à 8 mm au grossissement x40, l'épaisseur maximale est mesurée à 3 mm à l'oculaire avec réticule, la densité cellulaire d'invasion est estimée par « eyeballing » à 20%.



$$\text{Surface tumorale} = 4 \times 4 \times 0,80 = 12,8 \text{ mm}^2$$

Exemple schématique n°2 : la surface tumorale est calculée à 12,8 mm² : la largeur d'invasion est mesurée à 4 mm au grossissement x40, l'épaisseur maximale est mesurée à 4 mm à l'oculaire avec réticule, la densité cellulaire d'invasion est estimée par « eyeballing » à 80%.



$$\text{Surface tumorale} = 7 \times 2 \times 0,7 = 9,8 \text{ mm}^2$$

Exemple histologique : la surface tumorale est calculée à 9,8 mm² : la largeur d'invasion est mesurée à 7 mm au grossissement x40 (flèche orange), l'épaisseur maximale est mesurée à 2 mm à l'oculaire avec réticule (flèche bleue), la densité cellulaire d'invasion est estimée par « eyeballing » à 70%.

Figure 4. Exemples schématiques et histologique du calcul de la surface tumorale

c) Volume tumoral

Le volume tumoral, exprimé en mm³, était estimé en multipliant la surface tumorale par l'épaisseur supposée d'une tranche de section tumorale (4mm). La formule était donc la suivante :

$$\text{Volume (mm}^3\text{)} = \text{Surface tumorale (mm}^2\text{)} \times 4 \text{ (mm)}$$

Pour les exemples schématiques précédents :

$$\text{Volume de la tranche} = 4,8 \times 4 = 19,2 \text{ mm}^3$$

$$\text{Volume de la tranche} = 12,8 \times 4 = 51,2 \text{ mm}^3$$

La méthodologie de l'étude est illustrée **Figure 5**.

Pour chaque cas nous avons mesuré l'indice de Breslow (épaisseur maximale de la tumeur).

Puis, sur chaque tranche de section de tumeur invasive, nous avons :

- Mesuré l'épaisseur maximale et la largeur d'invasion
- Estimé la densité d'invasion cellulaire
- Calculé la surface et le volume tumoral

Enfin, nous avons calculé le volume global en additionnant le volume de chaque tranche de section tumorale.

La durée de mesure de l'indice de Breslow, de la largeur d'invasion tumorale, de l'évaluation de la densité d'invasion cellulaire, et du calcul de la surface tumorale a été chronométrée sur une série de dix cas par un dermatopathologiste indépendant, après une formation théorique de dix minutes.

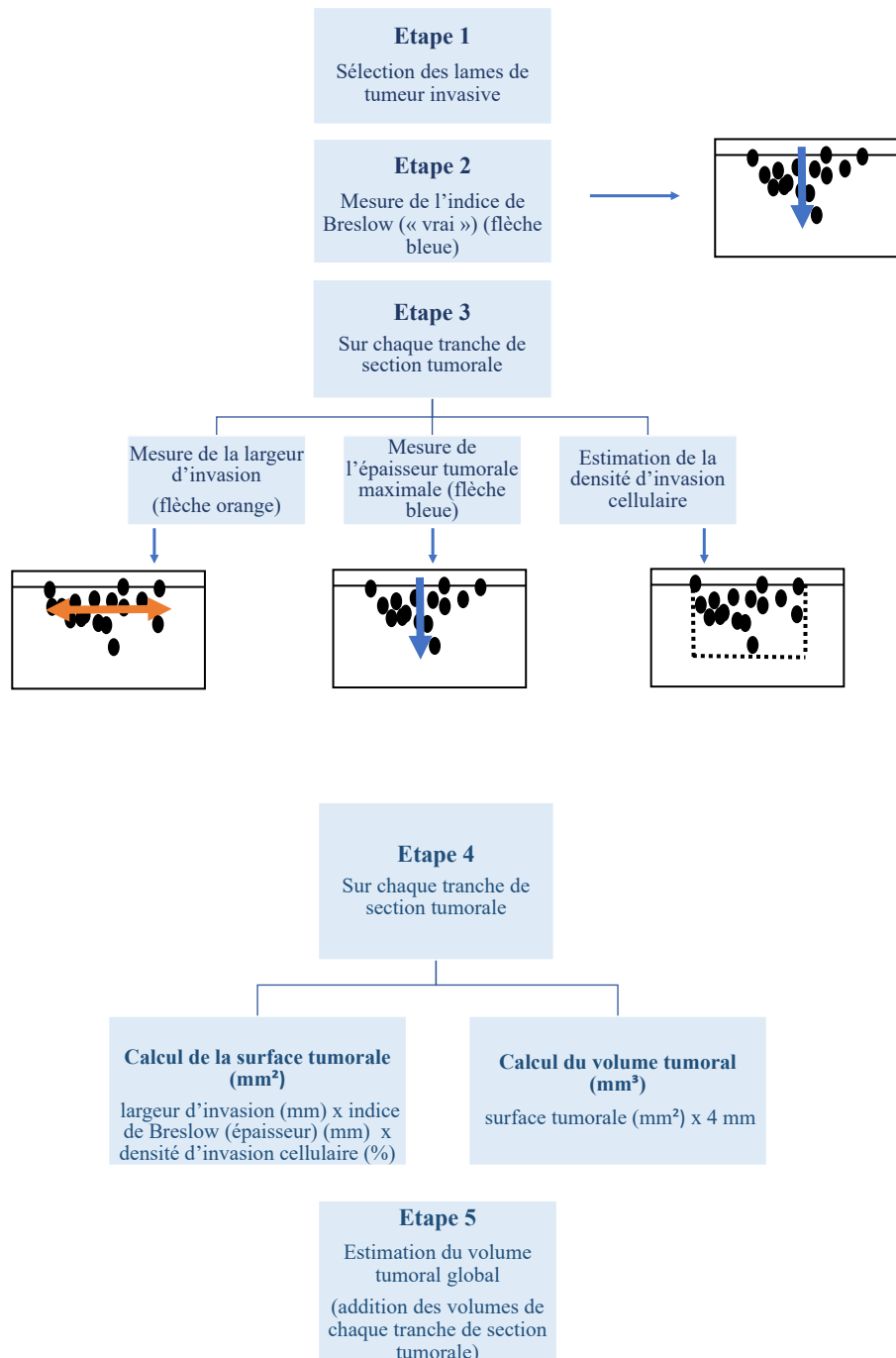


Figure 5. Méthodologie de l'étude

6) Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes avec écart-types ou en médianes (procédure MEANS).

Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences et pourcentages (procédure FREQ).

Les analyses ont été réalisées avec un modèle de Cox. Le seuil de significativité était fixé à 10% pour le modèle univarié et à 5% pour le modèle multivarié.

Pour l'étude de concordance entre les deux pathologistes, un coefficient de corrélation intraclasse a été utilisé, son interprétation est la suivante :

- 0 : désaccord
- 0,00 – 0,20 : accord très faible
- 0,21 – 0,40 : accord faible
- 0,41 – 0,60 : accord modéré
- 0,61 – 0,80 : accord fort
- 0,81 – 1,00 : accord presque parfait

L'analyse univariée et l'étude de concordance ont été également effectuées sur le sous-groupe des cas avec un indice de Breslow inférieur ou égal à 2mm.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU d'Amiens, en utilisant le logiciel R et le logiciel SAS version 9.4.

7) Considérations éthiques

Toutes les données de ce projet de recherche étaient archivées dans une base de données pseudonymisée (type Excel), au sein d'un espace collaboratif en ligne sécurisé, avec contrôle des accès et traçabilité des opérations liées aux données (conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et à la Méthodologie de Référence n°4 de la CNIL). Cet espace a été fourni par la Direction des Services Numériques du Centre Hospitalo-Universitaire Amiens-Picardie, conformément aux règles de la commission d'évaluation des projets hors Loi Jardé de la DRCI.

Ce travail est enregistré au registre interne de la DRCI sous le numéro d'enregistrement PI2020_843_0115.

III) RESULTATS

1) Caractéristiques de la population

Deux cent quarante-deux exérèses de mélanomes cutanés invasifs primitifs ont été retenues pour l'étude.

La consultation du logiciel Diamic avec le code « OTM7A0 » entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2019 a sélectionné 331 dossiers. Quatre-vingt-neuf cas ont été exclus de l'étude (**Figure 6**) :

- 68 cas pour lesquels la tumeur ne pouvait être analysée que partiellement :
 - o 43 cas pour lesquels la lésion n'était pas incluse en totalité (la méthode de prélèvement en totalité des mélanomes est décrite en **Annexe 2**)
 - o 16 cas pour lesquels l'exérèse était incomplète
 - o 9 cas de biopsie partielle (probablement inclus dans l'étude à partir de la pièce d'exérèse).

- 11 cas pour erreur de codage :
 - o 4 erreurs de code diagnostic (M7A0 au lieu du bon code)
 - o 7 lésions reclassées après relecture d'un expert (code non modifié)

- 5 cas pour lesquels la mesure des critères histologiques étudiés était limitée par la technique d'échantillonnage

- 4 cas de mélanomes synchrones ou asynchrones (la tumeur dont l'indice de Breslow était le plus épais avait été retenue)

- 1 cas dont les lames et les blocs n'ont pas été archivés après envoi pour relecture

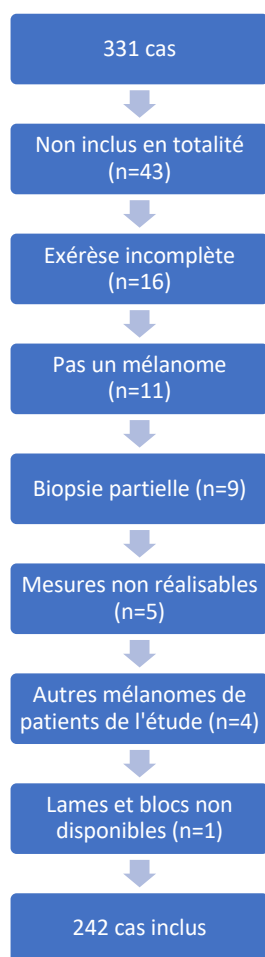


Figure 6. Cas exclus de l'étude

La médiane de la durée du suivi était de 28 mois. La population était composée de 134 femmes (55,37%) et 108 hommes (44,63%). L'âge moyen était de 62,7 ans.

Soixante-quatre patients ont présenté une récurrence au cours du suivi (26,45%).

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, évolutives et histologiques de la population sont résumées par les **tableaux 1 et 2**.

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives de la population.

Variables	Récurrence N = 64 (26,45%)	Absence de récurrence N = 178 (73,55%)	Total N = 242
Sexe (n,%)			
- Hommes	33 (51,56%)	75 (42,13%)	108 (44,63%)
- Femmes	31 (48,44%)	103 (57,87%)	134 (55,37%)

Age (moyenne en années, écart-type)	64,81 (15,46)	61,90 (18,22)	62,67 (17,55)
Taille tumorale macroscopique (moyenne en mm, écart-type)	15,48 (8,3)	15,25 (10,36)	15,31 (9,84)
Métastase(s) au diagnostic (n,%)			
- Présence	5 (7,81%)	11 (6,18%)	16 (6,61%)
- Absence	59 (92,19%)	167 (93,82%)	226 (93,39%)
Décès (n,%)			
- Oui	43 (67,19%)	35 (19,77%)	78 (32,37%)
- Non	21 (32,81%)	142 (80,23%)	163 (67,63%)

Tableau 2. Caractéristiques histologiques de la population.

Variables	Récidive N = 64 (26,45%)	Absence de récidive N = 178 (73,55%)	Total N = 242
Type histologique (n,%)			
- Acrolentigineux	11 (17,19%)	14 (7,87%)	25 (10,33%)
- Desmoplastique	1 (1,56%)	0	1 (0,41%)
- Dubreuilh	2 (3,12%)	20 (11,24%)	22 (9,09%)
- Nodulaire	18 (28,13%)	19 (10,67%)	37 (15,29%)
- SSM	32 (50%)	125 (70,22%)	157 (64,88%)
Surface tumorale (moyenne en mm ² , écart-type)	30,09 (58,16)	13,25 (38,46)	17,70 (45,01)
Largeur d'invasion (moyenne en mm, écart-type)	8,72 (4,64)	5,87 (5,01)	6,62 (5,07)
Indice de Breslow (moyenne en mm, écart-type)	3,73 (3,59)	1,83 (2,42)	2,33 (2,89)

Densité d'invasion cellulaire (%) (moyenne, écart -type)	66 (23)	44 (29)	49 (29)
Volume tumoral (en mm ³ , moyenne, écart-type)	458,92 (1312,28)	216,19 (837,95)	280,38 (988,62)
BCR (moyenne en mm, écart-type)	3,43 (3,14)	1,76 (2,36)	2,20 (2,69)
Niveau d'invasion de Clark (n,%)			
- II	3 (4,69%)	49 (27,53%)	52 (21,49%)
- III	26 (40,63%)	93 (52,25%)	119 (49,17%)
- IV	26 (40,63%)	23 (12,92%)	49 (20,25%)
- V	9 (14,05%)	13 (7,30%)	22 (9,09%)
Index mitotique (moyenne, écart-type)	3,55 (3,54)	1,52 (2,68)	2,05 (3,06)
Ulcération (n,%)			
- Présence	25 (39,06%)	28 (15,73%)	53 (21,9%)
- Absence	39 (60,94%)	150 (84,27%)	189 (78,10%)
Régression (n,%)			
- Présence	10 (15,62%)	39 (21,91%)	49 (20,25%)
- Absence	54 (84,38%)	139 (78,09%)	193 (79,75%)
Phase de croissance (n,%)			
- Verticale	61 (95,31%)	107 (60,11%)	168 (69,42%)
- Horizontale	3 (4,69%)	71 (39,89%)	74 (30,58%)
Invasions vasculaires (n,%)			
- Présence	12 (18,75%)	6 (3,37%)	18 (7,44%)
- Absence	52 (81,25%)	172 (96,63%)	224 (92,56%)
Invasions nerveuses (n,%)			
- Présence	5 (7,81%)	5 (2,81%)	10 (4,13%)
- Absence	59 (92,19%)	173 (97,19%)	232 (95,87%)

TILs (n,%)			
- Présence	13 (20,31%)	55 (30,90%)	68 (28,10%)
- Absence	51 (79,69%)	123 (69,10%)	174 (71,90%)
MDS (n,%)			
- Présence	5 (7,81%)	5 (2,81%)	10 (4,13%)
- Absence	59 (92,19%)	173 (97,19%)	232 (95,87%)
Curage ganglionnaire			
NR	51 (79,69%)	171 (96,07%)	222 (91,73%)
RN	3 (4,69%)	2 (1,12%)	5 (2,07%)
RP	10 (15,62%)	5 (2,81%)	15 (6,2%)
Ganglion sentinelle			
NR	44 (68,75%)	146 (82,02%)	190 (78,51%)
RN	15 (23,44%)	26 (14,61%)	41 (16,94%)
RP	5 (7,81%)	6 (3,37%)	11 (4,55%)

BCR : indice de Breslow du compte-rendu initial, MDS : métastases dermiques satellites, NR : non réalisé, RN : réalisé et négatif, RP : réalisé et positif.

2) Concordance entre les pathologistes

2.1 Concordance sur tous les cas

Les mesures effectuées par les deux pathologistes étaient concordantes selon le coefficient de corrélation intraclasse (**Tableau 3**).

Tableau 3. Concordance des mesures entre les deux pathologistes

Mesures des pathologistes	Coefficient de corrélation intraclasse	p
S1 et S2	0,997	< 0,0001
L1 et L2	0,999	< 0,0001
B1 et B2	1	< 0,0001
%1 et %2	0,992	< 0,0001
V1 et V2	1	< 0,0001

S1/ S2 : surface tumorale pathologiste 1 / pathologiste 2

L1 / L2 : largeur d'invasion pathologiste 1 / pathologiste 2

B1 / B2 : indice de Breslow pathologiste 1 / pathologiste 2

%1/%2 : densité d'invasion cellulaire pathologiste 1/pathologiste 2

V1/V2 : volume tumoral pathologiste 1 / pathologiste 2

L'indice de Breslow mesuré pour l'étude était concordant avec l'indice de Breslow du compte-rendu initial. Le coefficient de corrélation intraclasse était de 0,956 ($p < 0.0001$).

2.2 Concordance dans le sous-groupe « indice de Breslow ≤ 2 »

La concordance entre pathologistes a été évaluée dans le sous-groupe des cas avec un indice de Breslow inférieur ou égal à 2. Le coefficient de corrélation intraclasse valait (avec $p < 0,0001$) :

- 0,993 entre S1 et S2
- 0,999 entre L1 et L2
- 0,998 entre B1 et B2
- 0,988 entre %1 et %2
- 0,998 entre V1 et V2

Concernant la concordance entre l'indice de Breslow de l'étude et celui du compte-rendu initial dans ce sous-groupe, le coefficient de corrélation intraclasse était de 0,799 ($p < 0,0001$).

2.3 Discordances pour l'indice de Breslow

Dans 14,5% des cas inclus dans l'étude ($n=35$), il existait une discordance entre l'indice de Breslow du compte-rendu initial et celui mesuré pour l'étude, faisant changer le stade T de la classification TNM. Pour 31,4% d'entre eux ($n=11$), le stade T était revu à la baisse.

Parmi les 24 cas pour lesquels le T était revu à la hausse, 9 cas passaient d'un stade T1 à un stade T2 : au stade T2, la surveillance clinique est plus rapprochée. (Pour les 15 autres cas, après discussion avec les dermatologues, le changement du stade T ne modifiait pas la prise en charge concernant la surveillance).

Parmi ces 9 cas, 5 cas avaient été diagnostiqués plus de 5 ans avant l'étude (après 5 ans, le rythme de surveillance est le même pour tous : une fois par an à vie).

Parmi les 4 cas restants, l'un des patients était décédé et un autre avait récidivé.

Concernant les deux autres patients, le clinicien a été informé de cette discordance pour une éventuelle adaptation de la surveillance de ces patients.

3) Analyse univariée

Chaque variable a été étudiée en analyse univariée. Les résultats de celle-ci sont présentés dans le **tableau 4**.

3.1 Critères cliniques

- **Age**

Dans le groupe « récurrence », les patients étaient âgés de 64,81 ans en moyenne, avec une médiane de 67 ans, un âge minimum de 29 ans et maximum de 88 ans.

Dans le groupe « absence de récurrence », les patients étaient âgés de 61,90 ans en moyenne, avec une médiane de 61,5 ans, un âge minimum de 20 ans et maximum de 101 ans.

L'âge était significativement associé au risque de récurrence : HR 1,02 ; IC95% (1,001-1,03) ; p = 0,038.

- **Sexe**

Il n'a pas été observé d'association significative entre le sexe et le risque de récurrence (p = 0,124).

- **Taille tumorale macroscopique**

Dans le groupe « récurrence », la taille tumorale macroscopique moyenne était de 15,48mm, la médiane était de 14mm. La taille minimale était de 4mm et la taille maximale était de 50mm.

Dans le groupe « absence de récurrence », la taille tumorale macroscopique moyenne était de 15,25mm. La taille minimale était de 3mm et la taille maximale était de 65mm.

Pour 25 cas, la taille macroscopique n'était pas précisée.

La taille tumorale mesurée macroscopiquement n'était pas associée de façon significative au risque de récurrence (p = 0,201).

3.2 Critères histologiques

- **Type histologique**

Pour dix cas, le type histologique a été modifié après relecture :

- sept mélanomes nodulaires ont été reclassés en mélanome SSM.
- un mélanome dit « inclassable » a été reclassé en mélanome nodulaire.
- un mélanome sans type histologique précisé a été classé en mélanome nodulaire.
- un mélanome de Dubreuilh a été reclassé en mélanome SSM avec naevus préexistant.

Dans le groupe « récurrence », 50% des patients (n=32) présentaient un mélanome SSM, 28,13% (n=18) un mélanome nodulaire, 17,19% (n=11) un mélanome acrolentigineux, 3,12% (n=2) un mélanome de Dubreuilh et 1,56% (n=1) un mélanome desmoplastique.

Dans le groupe « absence de récurrence », 70,22% des patients (n=125) présentaient un mélanome SSM, 11,24% (n=20) un mélanome de Dubreuilh, 10,67% (n=19) un mélanome nodulaire et 7,87% (n=14) un mélanome acrolentigineux.

Certains types histologiques étaient de moins bon pronostic que le type SSM :

- Le mélanome acrolentigineux avait un risque de récurrence plus important que le mélanome SSM : HR 2,23 ; IC95% (1,12-4,43) ; p=0,0004.
- Le mélanome nodulaire avait un risque de récurrence plus important que le mélanome SSM : HR 3,05 ; IC95% (1,71-5,44) ; p=0,0004.

- **Surface tumorale**

Dans le groupe « récurrence », la surface tumorale moyenne était de 30,09 mm² et la médiane était de 14,72 mm². La surface minimale était de 0,02mm² et la surface maximale était de 422,4mm². Dans le groupe « absence de récurrence », la surface tumorale moyenne était de 13,25mm² et la médiane était de 1,44mm². La surface minimale était de 0,001mm² et la surface maximale était de 323,4mm².

La surface tumorale était significativement associée au risque de récurrence : HR 1,008 ; IC95% (1,005-1,011) ; p < 0,0001.

- **Largeur d'invasion**

Dans le groupe « récurrence », la largeur d'invasion moyenne était de 8,72mm et la médiane était de 8mm. La largeur minimale était de 0,1mm et la largeur maximale était de 24mm.

Dans le groupe « absence de récurrence », la largeur d'invasion moyenne était de 5,87mm et la médiane était de 4mm. La largeur minimale était de 0,1mm et la largeur maximale était de 26mm.

La largeur d'invasion tumorale était significativement associée au risque de récurrence : HR 1,11 ; IC95% (1,06-1,16) ; p < 0,0001.

- **Breslow**

Dans le groupe « récurrence », l'indice de Breslow était de 3,73mm en moyenne, la médiane était de 2,75mm. Le Breslow minimal était de 0,5mm et le Breslow maximal était de 22mm.

Dans le groupe « absence de récurrence », l'indice de Breslow était de 1,83mm en moyenne, la médiane était de 1mm. Le Breslow minimal était de 0,2mm et le Breslow maximal était de 21mm.

L'indice de Breslow était significativement associé au risque de récurrence : HR 1,18 ; IC95% (1,12-1,23) ; p < 0,0001.

- **Densité d'invasion cellulaire (Pourcentage de derme occupé par les cellules tumorales)**

Dans le groupe « récidive », la densité d'invasion cellulaire était de 66% en moyenne et la médiane était de 75%. Le pourcentage minimal était de 10% et le pourcentage maximal était de 90%.

Dans le groupe « absence de récidive », la densité d'invasion cellulaire était de 44% en moyenne et la médiane était de 40%. Le pourcentage minimal était de 1% et le pourcentage maximal était de 90%.

La densité d'invasion cellulaire était significativement associée au risque de récidive : HR 15,38 ; IC95% (5,58-42,34) ; $p < 0,0001$.

- **Volume tumoral**

Dans le groupe « récidive », le volume tumoral était de 458,92mm³ en moyenne et la médiane était de 120,56mm³. Le volume minimal était de 0,08mm³ et le volume maximal était de 9855,2mm³.

Dans le groupe « absence de récidive », le volume tumoral était de 216,19mm³ en moyenne et la médiane était de 9mm³. Le volume minimal était de 0,02mm³ et le volume maximal était de 6618,92mm³.

Le volume tumoral était significativement associé au risque de récidive : HR 1,000 ; IC95% (1,000-1,001) ; $p < 0,0001$.

- **BCR**

Dans le groupe « récidive », l'indice de Breslow du compte-rendu était de 3,43mm en moyenne, la médiane était de 2,55mm. Le Breslow minimal était de 0,3mm et le Breslow maximal était de 15mm.

Dans le groupe « absence de récidive », l'indice de Breslow était de 1,76mm en moyenne, la médiane était de 0,96mm. Le Breslow minimal était de 0,15mm et le Breslow maximal était de 19mm.

L'indice de Breslow du compte-rendu était significativement associé au risque de récidive : HR 1,19 ; IC95% (1,13-1,26) ; $p < 0,0001$.

- **Niveau d'invasion de Clark**

Dans le groupe « récidive », 4,69% (n=3) des patients avaient un niveau II, 40,63% (n=26) avaient un niveau III, 40,63% (n=26) avaient un niveau IV et 14,05% (n=9) avaient un niveau V.

Dans le groupe « absence de récurrence », 27,53% (n=49) des patients avaient un niveau II, 52,25% (n=93) avaient un niveau III, 12,92% (n=23) avaient un niveau IV et 7,3% (n=13) avaient un niveau V.

Le niveau d'invasion de Clark était significativement associé au risque de récurrence, en prenant le niveau de Clark II comme référence :

- Clark III : HR 3,48 ; IC95% (1,05-11,51) ; $p < 0,0001$
- Clark IV : HR 9,52 ; IC95% (2,88-31,46) ; $p < 0,0001$
- Clark V : HR 13,59 ; IC95% (3,67-50,36) ; $p < 0,0001$

- **Index mitotique**

Dans le groupe « récurrence », l'index mitotique était de 3,55 mitoses/mm² en moyenne avec une médiane de 3 mitoses/mm². L'index mitotique minimal était de 0 mitose/mm² et l'index mitotique maximal était de 19 mitoses/mm².

Dans le groupe « absence de récurrence », l'index mitotique était de 1,52 mitoses/mm² en moyenne avec une médiane de 1 mitose/mm². L'index mitotique minimal était de 0 mitose/mm² et l'index mitotique maximal était de 14 mitoses/mm².

L'index mitotique était significativement associé au risque de récurrence : HR 1,16 ; IC95% (1,10-1,22) ; $p < 0,0001$.

- **Ulcération**

Dans le groupe « récurrence », 39,06% (n=25) des patients avaient un mélanome ulcéré, contre 15,73% (n=28) dans le groupe « absence de récurrence ».

La présence d'une ulcération était significativement associée au risque de récurrence : HR 2,97 ; IC95% (1,79-4,92) ; $p < 0,0001$.

- **Régression**

Dans le groupe « récurrence », 15,62% (n=10) des patients présentaient un mélanome avec des signes de régression contre 21,91% (n=39) dans le groupe « absence de récurrence ».

Il n'y avait pas d'association significative entre la régression et le risque de récurrence, en analyse univariée ($p = 0,345$).

- **Phase de croissance**

Dans le groupe « récurrence », 95,31% (n=61) des patients avaient un mélanome en phase de croissance verticale, contre 60,11% (n=107) dans le groupe « absence de récurrence ».

La phase de croissance était significativement associée au risque de récurrence : HR 9,47 ; IC95% (2,97-30,17) ; $p = 0,0001$.

- Invasions vasculaires

Dans le groupe « récurrence », 18,75% (n=12) des patients présentaient un mélanome avec des invasions vasculaires, contre 3,37% (n=6) dans le groupe « absence de récurrence ».

La présence d'invasions vasculaires était significativement associée au risque de récurrence : HR 4,93 ; IC95% (2,61-9,31) ; $p < 0,0001$.

- Invasions nerveuses

Dans le groupe « récurrence », 7,81% (n=5) des patients présentaient un mélanome avec des invasions nerveuses, contre 2,81% (n=5) dans le groupe « absence de récurrence ».

La présence d'invasions nerveuses n'était pas significativement associée au risque de récurrence : HR 2,17 ; IC95% (0,87-5,42) ; $p = 0,096$.

- TILs

Dans le groupe « récurrence », 20,31% (n=13) des patients présentaient un mélanome avec TILs, contre 30,90% (n=55) dans le groupe « absence de récurrence ».

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence ou non de TILs et le risque de récurrence ($p = 0,121$).

- MDS

Dans le groupe « récurrence », 7,81% (n=5) des patients présentaient un mélanome avec au moins une métastase dermique satellite, contre 2,81% (n=5) dans le groupe « absence de récurrence ».

La présence de métastases dermiques satellites était significativement associée au risque de récurrence : HR 2,67 ; IC95% (1,07-6,68) ; $p = 0,035$.

- Curage ganglionnaire

Dans le groupe « récurrence », 20,31% (n=13) des patients avaient eu un curage ganglionnaire, et 15,62% (n=10) présentaient au moins un ganglion métastatique au sein du curage.

Dans le groupe « absence de récurrence », 3,93% (n=7) des patients avaient eu un curage ganglionnaire, et 2,81% (n=5) présentaient au moins un ganglion métastatique au sein du curage.

La réalisation du curage ganglionnaire était significativement associée au risque de récurrence :

- Curage ganglionnaire sans ganglion métastatique : HR 3,22 ; IC95% (1-10,34) ; $p < 0,0001$
- Curage ganglionnaire avec au moins un ganglion métastatique : HR 5,76 ; IC95% (2,88-11,55) ; $p < 0,0001$

- Ganglion sentinelle

Dans le groupe « récurrence », 31,25% (n=20) des patients avaient eu une exérèse du ganglion sentinelle, et 7,81% (n=5) avaient un ganglion sentinelle métastatique.

Dans le groupe « absence de récurrence », 17,98% (n=32) des patients avaient eu une exérèse du ganglion sentinelle, et 3,37% (n=6) avaient un ganglion sentinelle métastatique.

L'exérèse du ganglion sentinelle était significativement associée au risque de récurrence :

- Exérèse du ganglion sentinelle bénin : HR 1,84 ; IC95% (1,02-3,31) ; $p = 0,015$.
- Exérèse d'un ganglion sentinelle métastatique : HR 3,20 ; IC95% (1,24-8,23) ; $p = 0,015$.

Tableau 4. Facteurs de risque de récurrence – analyse univariée.

Variables	Récurrence N = 64 (26,45%)	Absence de récurrence N = 178 (73,55%)	Total N = 242	p
Sexe (n,%)				
- Hommes	33 (51,56%)	75 (42,13%)	108 (44,63%)	0,124
- Femmes	31 (48,44%)	103 (57,87%)	134 (55,37%)	
Age (moyenne en années, écart-type)	64,81 (15,46)	61,90 (18,22)	62,67 (17,55)	0,038
Taille tumorale macroscopique (moyenne en mm, écart- type)	15,48 (8,3)	15,25 (10,36)	15,31 (9,84)	0,201

Type histologique (n,%)				
- Acrolentigineux	11 (17,19%)	14 (7,87%)	25 (10,33%)	0,0004
- Desmoplastique	1 (1,56%)	0	1 (0,41%)	
- Dubreuilh	2 (3,12%)	20 (11,24%)	22 (9,09%)	
- Nodulaire	18 (28,13%)	19 (10,67%)	37 (15,29%)	
- SSM	32 (50%)	125 (70,22%)	157 (64,88%)	
Surface tumorale (moyenne en mm ² , écart-type)	30,09 (58,16)	13,25 (38,46)	17,70 (45,01)	< 0,0001
Largeur d'invasion (moyenne en mm, écart-type)	8,72 (4,64)	5,87 (5,01)	6,62 (5,07)	< 0,0001
Breslow (moyenne en mm, écart-type)	3,73 (3,59)	1,83 (2,42)	2,33 (2,89)	< 0,0001
Densité d'invasion cellulaire (%) (moyenne, écart -type)	66 (23)	44 (29)	49 (29)	< 0,0001
Volume tumoral (en mm ³ , moyenne, écart-type)	458,92 (1312,28)	216,19 (837,95)	280,38 (988,62)	< 0,0001
BCR (moyenne en mm, écart-type)	3,43 (3,14)	1,76 (2,36)	2,20 (2,69)	< 0,0001
Niveau d'invasion de Clark (n,%)				< 0,0001
- II – référence	3 (4,69%)	49 (27,53%)	52 (21,49%)	
- III	26 (40,63%)	93 (52,25%)	119 (49,17%)	
- IV	26 (40,63%)	23 (12,92%)	49 (20,25%)	
- V	9 (14,05%)	13 (7,30%)	22 (9,09%)	
Index mitotique (moyenne, écart-type)	3,55 (3,54)	1,52 (2,68)	2,05 (3,06)	< 0,0001
Ulcération (n,%)				< 0,0001
- Présence	25 (39,06%)	28 (15,73%)	53 (21,9%)	
- Absence	39 (60,94%)	150 (84,27%)	189 (78,10%)	

Régression (n,%)				
- Présence	10 (15,62%)	39 (21,91%)	49 (20,25%)	0,345
- Absence	54 (84,38%)	139 (78,09%)	193 (79,75%)	
Phase de croissance (n,%)	61 (95,31%)	107 (60,11%)	168 (69,42%)	0,0001
- Verticale	3 (4,69%)	71 (39,89%)	74 (30,58%)	
- Horizontale				
Invasions vasculaires (n,%)				< 0,0001
- Présence	12 (18,75%)	6 (3,37%)	18 (7,44%)	
- Absence	52 (81,25%)	172 (96,63%)	224 (92,56%)	
Invasions nerveuses (n,%)	5 (7,81%)	5 (2,81%)	10 (4,13%)	0,096
- Présence	59 (92,19%)	173 (97,19%)	232	
- Absence			(95,87%)	
TILs (n,%)				0,121
- Présence	13 (20,31%)	55 (30,90%)	68 (28,10%)	
- Absence	51 (79,69%)	123 (69,10%)	174 (71,90%)	
MDS (n,%)				0,035
- Présence	5 (7,81%)	5 (2,81%)	10 (4,13%)	
- Absence	59 (92,19%)	173 (97,19%)	232 (95,87%)	
Curage ganglionnaire				< 0,0001
NR	51 (79,69%)	171 (96,07%)	222 (91,73%)	
RN	3 (4,69%)	2 (1,12%)	5 (2,07%)	
RP	10 (15,62%)	5 (2,81%)	15 (6,20%)	
Ganglion sentinelle				0,015
NR	44 (68,75%)	146 (82,02%)	190 (78,51%)	
RN	15 (23,44%)	26 (14,61%)	41 (16,94%)	
RP	5 (7,81%)	6 (3,37%)	11 (4,55%)	

L'analyse univariée a également été réalisée pour le sous-groupe des cas dont l'indice de Breslow était inférieur ou égal à 2 (**Annexe 3**).

Les facteurs significativement associés au risque de récurrence étaient les suivants :

- Type histologique : le mélanome nodulaire avait un risque de récurrence plus important que le mélanome SSM : HR 4,07 ; IC95% (1,34-12,33) ; p = 0,092
- La surface tumorale : HR 1,18 ; IC95% (1,07-1,29) ; p = 0,0006
- L'indice de Breslow de l'étude : HR 4,62 ; IC95% (2,08-10,30) ; p = 0,0002
- L'indice de Breslow du compte rendu initial : HR 2,64 ; IC95% (1,54-4,52) ; p = 0,0004
- La densité d'invasion cellulaire : HR 17,06 ; IC95% (3,24-89,90) ; p = 0,0008
- Le volume tumoral : HR 1,02 ; IC95% (1,01-1,03) ; p < 0,0001
- Le niveau d'invasion de Clark, en prenant Clark II comme référence :
 - o Clark III : HR 1,76 ; IC95% (0,49-6,26) ; p = 0,006
 - o Clark IV : HR 6,51 ; IC95% (1,68-25,29) ; p=0,006
- La phase de croissance : HR 4,65 ; IC95% (1,37-15,72) ; p = 0,014
- L'index mitotique : HR 1,22 ; IC95% (1,07-1,38) ; p = 0,003

Les variables concernant le sous-groupe « Breslow supérieur ou égal à 4 » sont exposées en **Annexe 4**.

4) Analyses multivariées

A la suite de l'analyse univariée, deux analyses multivariées ont été réalisées.

Une analyse « globale », et des analyses « indépendantes » pour tenir compte du fait que les variables surface, Breslow, largeur d'invasion et volume étaient corrélées entre elles.

4.1 Analyse globale

Sept variables ont été sélectionnées pour l'analyse multivariée :

- Surface tumorale
- Indice de Breslow
- Volume tumoral
- Densité d'invasion cellulaire
- Largeur d'invasion
- Ulcération
- Index mitotique

Les résultats de cette analyse multivariée sont présentés dans le **tableau 5**.

Quatre variables étaient significativement associées au risque de récurrence :

- La surface tumorale : HR 0,986 ; IC95% (0,975-0,996) ; p=0,007
- L'indice de Breslow : HR 1,32 ; IC95% (1,14-1,52) ; p=0,0003
- La densité d'invasion cellulaire : HR 6,56 ; IC95% (2,23-19,36) ; p=0,0007
- La largeur d'invasion : HR 1,07 ; IC95% (1,004-1,13) ; p=0,036

Il n'y avait pas d'association significative entre le volume tumoral, l'index mitotique, l'ulcération et le risque de récurrence.

Tableau 5. Facteurs de risque de récurrence – analyse multivariée globale.

Variables	Analyse univariée	Analyse multivariée	
		HR (IC95%)	p
Surface tumorale	< 0,0001	0,986 (0,975-0,996)	0,007
Indice de Breslow	< 0,0001	1,32 (1,14-1,52)	0,0003
Volume tumoral	< 0,0001		0,588
Densité d'invasion cellulaire	< 0,0001	6,56 (2,23-19,36)	0,0007
Largeur d'invasion	< 0,0001	1,07 (1,004-1,13)	0,036
Ulcération	< 0,0001		0,110
Index mitotique	< 0,0001		0,537

4.2 Analyses indépendantes

Les variables mathématiquement liées (indice de Breslow, largeur d'invasion, densité d'invasion cellulaire, surface tumorale et volume tumoral) ont été analysées de façon indépendante avec les variables suivantes :

- Ulcération
- Phase de croissance
- Index mitotique
- Métastases dermiques satellites
- Ganglion sentinelle
- Curage ganglionnaire

Les variables significativement associées au risque de récurrence pour chaque analyse indépendante, sont regroupées dans le **tableau 6**.

Les analyses indépendantes sont présentées en **Annexe 5**.

Tableau 6. Facteurs de risque de récurrence – analyses multivariées indépendantes

Analyses indépendantes	Ulcération	Phase de croissance	Curage positif	Variable d'intérêt
Analyse avec la surface tumorale	HR (IC95%) : 2,45 (1,45-4,14) p = 0,001	HR (IC95%) : 7,19 (2,23-23,14) p = 0,001	HR (IC95%) : 4,41 (2,18-8,92) p = 0,0002	Surface : p = 0,200
Analyse avec l'indice de Breslow	HR (IC95%) : 1,90 (1,10-3,31) p = 0,023	HR (IC95%) : 5,94 (1,83-19,28) p = 0,003	HR (IC95%) : 4,37 (2,16-8,87) p = 0,0002	Indice de Breslow : HR (IC95%) : 1,12 (1,05-1,19) p = 0,0004
Analyse avec la largeur d'invasion	HR (IC95%) : 2,45 (1,45-4,14) p = 0,001	HR (IC95%) : 7,19 (2,23-23,14) p = 0,001	HR (IC95%) : 4,41 (2,18-8,92) p = 0,0002	Largeur d'invasion : p = 0,298
Analyse avec la densité d'invasion cellulaire	p = 0,102	HR (IC95%) : 5,23 (1,60-17,06) p = 0,006	HR (IC95%) : 4,05 (2-8,19) p = 0,0002	Densité d'invasion cellulaire : HR (IC95%) : 9,07 (3,10-26,55) p < 0,0001
Analyse avec le volume tumoral	HR (IC95%) : 2,45 (1,45-4,14) p = 0,001	HR (IC95%) : 7,19 (2,23-23,14) p = 0,001	HR (IC95%) : 4,41 (2,18-8,92) p = 0,0002	Volume tumoral : p = 0,331

5) Estimation du temps nécessaire pour effectuer les mesures

Dix lames de mélanomes invasifs ont été sélectionnées et présentées sur un plateau. Le diagnostic était connu. Le dermatopathologiste était chronométré par un autre pathologiste. Les cas ont été interprétés les uns après les autres, à la suite.

Le temps pour mesurer l'**indice de Breslow** était de **37** secondes en moyenne, avec un temps minimal de 20 secondes et un temps maximal de 60 secondes.

Le temps pour mesurer la **largeur d'invasion** était de **23** secondes en moyenne, avec un temps minimal de 7 secondes et un temps maximal de 66 secondes.

Le temps pour estimer la **densité d'invasion cellulaire** était de **11** secondes en moyenne, avec un temps minimal de 3 secondes et un temps maximal de 22 secondes.

Le temps pour faire le **calcul de la surface tumorale** (temps de résolution de la formule mathématique : largeur d'invasion x indice de Breslow x densité d'invasion cellulaire) était de **8** secondes en moyenne, avec un temps minimal de 6 secondes et un temps maximal de 10 secondes.

IV) DISCUSSION

L'indice de Breslow, facteur pronostique dans le mélanome cutané.

Depuis plus de cinquante ans, l'indice de Breslow est considéré comme le meilleur facteur histopronostique du mélanome cutané (5,6,8,17). Dans son article original, Alexander Breslow rappelait que le pronostic du mélanome cutané était lié à la taille tumorale et qu'au-delà du diamètre, il était crucial de s'intéresser à la profondeur de l'invasion caractérisée par l'épaisseur tumorale. En effet, il expliquait qu'avec le diamètre de la tumeur et son épaisseur il était possible de calculer la surface tumorale, qui devrait être, selon lui, approximativement proportionnelle au volume tumoral.

Le volume tumoral apparaissait donc déjà comme le facteur pronostic théorique idéal.

Le système de classification TNM, inventé par Pierre Denoix en 1946, montre bien que la taille tumorale est essentielle pour bon nombre de cancers. Aujourd'hui encore, l'importance de la taille tumorale se retrouve, par exemple, dans les classifications TNM du cancer du sein ou du poumon (18,19). La classification TNM du cancer colorectal illustre quant à elle, l'importance de l'infiltration tumorale (20).

Pour le mélanome cutané, l'épaisseur maximale de la tumeur, en pratique bien plus facile à estimer que le volume tumoral, est un bon reflet de celui-ci.

L'indice de Breslow est unidimensionnel, quantitatif et théoriquement simple à mesurer. Sa reproductibilité inter-observateur est excellente (6,21) bien qu'elle soit parfois discutée dans la littérature (5).

Notre étude confirme que l'indice de Breslow est un facteur pronostique dans le mélanome cutané. Plus l'épaisseur tumorale est importante, plus le risque de récurrence augmente. La concordance entre les deux pathologistes était presque parfaite.

Certaines hypothèses pouvaient expliquer les rares discordances :

- **Infiltrat inflammatoire et mélanophages**

Lorsqu'il existe un infiltrat inflammatoire dermique abondant avec de nombreux mélanophages au sein d'un mélanome peu épais, les cellules tumorales sont moins bien visualisées. Les mélanophages peuvent être pris pour des cellules tumorales (**Figure 7**).

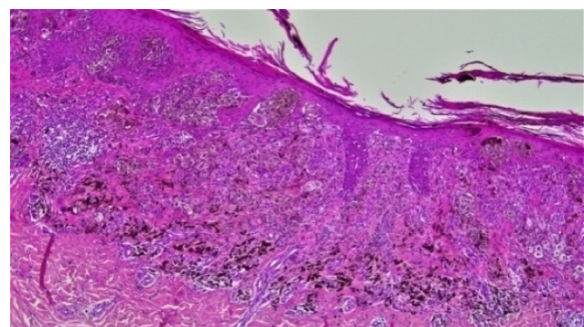


Figure 7. Infiltrat inflammatoire dermique et mélanophages (HES x 50)

- **Aspect polypoïde**

L'indice de Breslow peut être surestimé en cas de tumeur polypoïde (**Figure 8**).

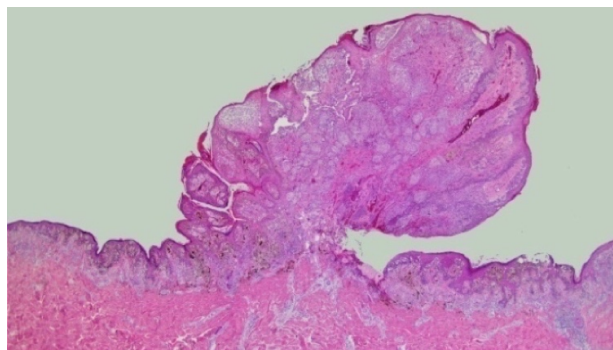


Figure 8. Mélanome polypoïde (HES x 12,5)

- **Extension à la gaine pileaire**

La présence de nombreux follicules pileux au niveau de certains sites, comme le visage, peut compliquer la mesure. En effet, la mesure de l'indice de Breslow ne doit pas être effectuée sur l'extension péri-annexielle (sauf s'il s'agit du seul foyer d'invasion) (**Figure 9**).

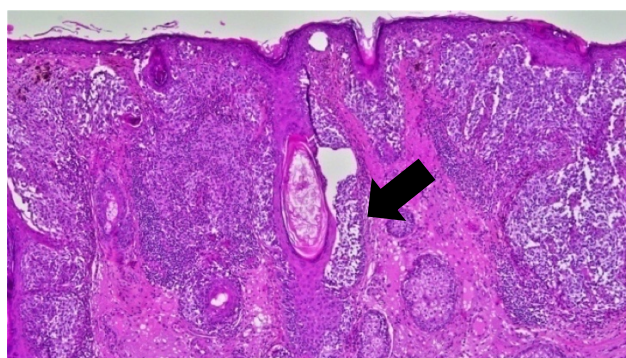


Figure 9. Extension du mélanome à la gaine d'un follicule pileux (flèche noire) (HES x 50)

- **Nævus préexistant**

La présence d'un nævus préexistant ou un aspect nævoïde du mélanome pouvaient également compliquer la mesure. En cas de nævus préexistant, l'indice de Breslow doit être mesuré au niveau de la population cellulaire maligne et au niveau de la population nævocytoïde si cette composante est plus épaisse (pour ne pas sous-estimer la valeur pronostique d'un mélanome nævoïde).

- **Décollement et ulcération**

Un décollement épidermique (ou abrasion) d'un prélèvement en surface pouvait fausser la mesure de l'indice de Breslow, notamment par une tentative de reconstitution virtuelle de la lésion (**Figure 10**). L'ulcération pouvait également compliquer la mesure, en raison de la perte de substance. Dans ce cas, l'indice de Breslow doit être mesuré à partir du fond de l'ulcération.

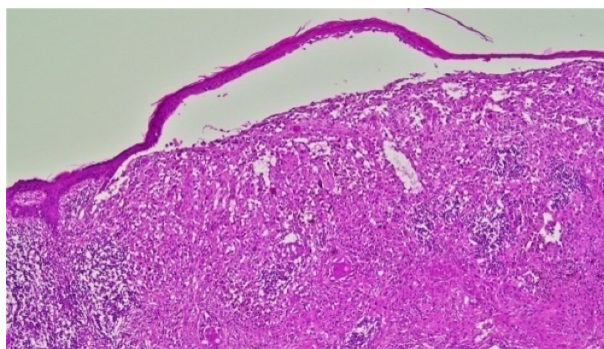


Figure 10. Décollement épidermique en surface (HE x 50)

D'autres hypothèses ont été formulées pour justifier les discordances entre l'indice de Breslow mesuré pour l'étude et l'indice de Breslow du compte-rendu initial :

- **Choix de la tranche de section tumorale pour effectuer la mesure** (hypothèse suspectée pour 12 cas)

Le pathologiste doit sélectionner au faible grossissement la tranche de section où la tumeur est la plus épaisse. Des artefacts techniques (plis, décollement, abrasion de la coupe) doivent être levés par la réalisation de nouvelles coupes bien étalées et par la limitation à 2 tranches de sections tumorales au maximum par bloc.

La technique d'échantillonnage « en croix » est à éviter car l'épaisseur maximale de la tumeur peut parfois se retrouver sur une extrémité de tranche de section (**Figure 11**).

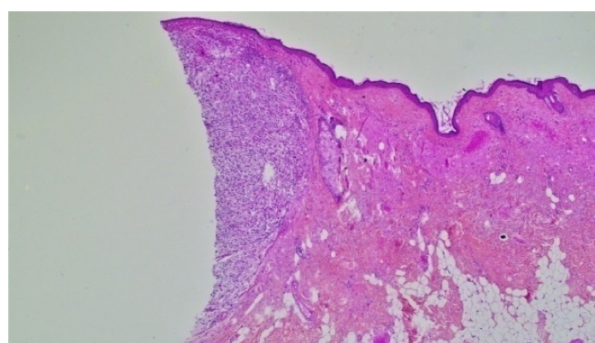


Figure 11. Epaisseur maximale à l'extrémité de la tranche de section (HES x 25)

- **Méthode de mesure** (hypothèse suspectée pour 9 cas)

L'indice de Breslow doit être mesuré par un médecin sénior, à l'aide d'un oculaire doté d'un réticule étalonné, en s'assurant de la bonne concordance entre l'oculaire et la graduation du réticule. Le pathologiste doit également s'assurer, à la validation du compte-rendu, de la bonne concordance entre la mesure dictée et la mesure retranscrite.

- **Métastases dermiques satellites et invasions vasculaires en profondeur**

L'indice de Breslow ne doit pas prendre en compte les métastases en transit proches de la tumeur (ou microsattellites) (**Figure 12**), ni les invasions vasculaires.

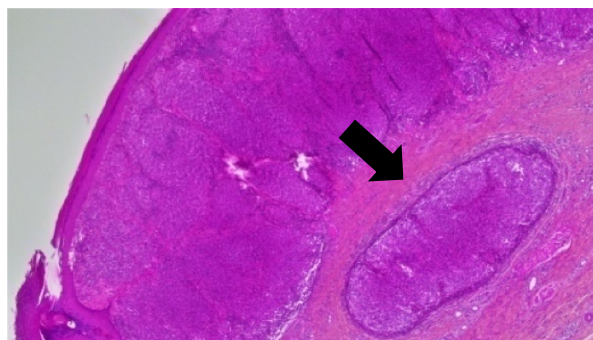


Figure 12. Métastase dermique satellite (flèche noire) (HES x 25)

- **Régression**

Les phénomènes de régression ne doivent pas être pris en compte pour mesurer l'indice de Breslow (**Figure 13**).

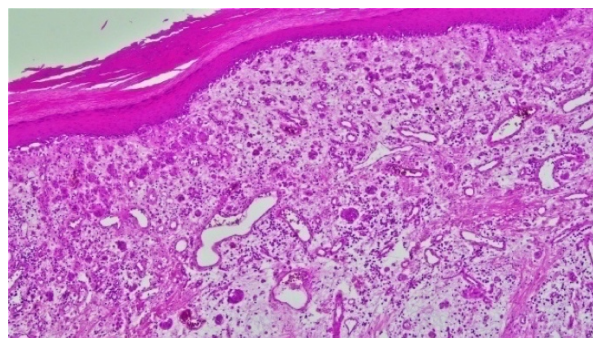


Figure 13. Phénomènes de régression (HE x 50).

Bien que l'indice de Breslow soit un marqueur pronostique puissant, incontesté, reflétant la progression tumorale et la capacité d'invasion, certains mélanomes de faible épaisseur évoluent péjorativement (8,10). Dans notre étude 22 patients ayant un mélanome avec un indice de Breslow inférieur ou égal à 2 ont récidivé. Nous savons que d'autres caractéristiques morphologiques tumorales peuvent aider à apprécier l'évolution et la progression tumorale (index mitotique, lymphophilie ou angio-invasion, métastases satellites ou à distance, extension locale par neurotropisme, réponse immunitaire avec phénomènes de régression et lymphocytes intra-tumoraux). Toutefois, nous constatons également que l'indice de Breslow n'est pas un marqueur parfait. Il ne donne qu'une donnée unidimensionnelle de la tumeur. Deux mélanomes de même épaisseur peuvent avoir un volume totalement différent.

Nous avons donc émis l'hypothèse que la surface tumorale et le volume tumoral pouvaient affiner la classification pronostique des mélanomes.

Notre étude s'est appuyée sur les travaux et notamment sur la méthodologie de Saldanha *et al* (11–13). L'objectif était d'obtenir des mesures à partir des lames de coloration HES de routine, sans technique complémentaire, afin de ne pas allonger significativement le temps diagnostique et le surcoût financier. Les tumeurs n'ayant pas une forme géométrique simple et répétée, la mesure de la surface tumorale et du volume tumoral a été simplifiée en appréciant le pourcentage de cellules tumorales dans un rectangle et un pavé d'invasion tumorale, projetés. D'où les formules proposées, pour la surface tumorale (rectangle) : largeur d'invasion (mm) x indice de Breslow (mm) x densité d'invasion cellulaire (%), et pour le volume (pavé) : surface (mm²) x l'épaisseur de la tranche dans le bloc (4mm).

La largeur d'invasion du mélanome

Dans une autre étude de Saldanha *et al*, la largeur d'invasion a été étudiée comme un facteur histopronostique à part entière (22). Il s'agit d'une mesure très simple à réaliser car il suffit de connaître le diamètre du champ de l'optique, la reproductibilité de la mesure est excellente. Notre étude mettait elle aussi en évidence que la largeur d'invasion était significativement associée au risque de récurrence en analyse univariée et multivariée globale. La moyenne et la médiane étaient significativement plus importantes dans le groupe « récurrence » que dans le groupe « absence de récurrence ».

Pour les mélanomes avec un indice de Breslow ≤ 2 mm, on observait que la largeur d'invasion des mélanomes ayant récidivé était en moyenne 20% plus élevée que la largeur d'invasion de ceux qui n'ont pas récidivé. Dans l'analyse univariée de ce sous-groupe et dans l'analyse multivariée indépendante, les résultats n'étaient toutefois pas significatifs.

La largeur d'invasion semble être un facteur pronostic, tous mélanomes confondus, et ceci corrobore l'idée selon laquelle plus la largeur d'invasion est grande, plus le volume tumoral est grand et plus la tumeur est de mauvais pronostic. Pour les mélanomes de faible épaisseur, avec un indice de Breslow ≤ 2 mm, les résultats ne sont pas significatifs et la différence de largeur d'invasion entre les groupes « récurrence » et « absence de récurrence » est faible.

Nous pouvons émettre plusieurs hypothèses pour expliquer cela : certains mélanomes, comme les mélanomes de Dubreuilh, ont une phase de croissance horizontale lente et longue avec des foyers micro-invasifs discontinus et espacés qui peuvent « majorer » la largeur d'invasion. La mesure de la largeur d'invasion peut potentiellement être sous-estimée, comme l'indice de Breslow, en raison des phénomènes de régression. Enfin, la technique d'échantillonnage est variable, les tranches de sections tumorales peuvent être perpendiculaires au grand axe de la lésion ou parallèles : dans ce contexte, la largeur d'invasion ne semble pas être un critère fiable en l'absence de standardisation des techniques de prélèvement.

La densité d'invasion cellulaire (ou pourcentage de derme occupé par les cellules tumorales)

Deux mélanomes de même épaisseur peuvent avoir une densité d'invasion cellulaire différente. A partir de l'idée selon laquelle une densité d'invasion cellulaire plus faible aurait un meilleur pronostic, la densité de l'indice de Breslow et la surface tumorale, comprenant la densité d'invasion cellulaire, ont été développées (11,13).

Dans l'étude de Rashed *et al*, la densité de l'indice de Breslow correspondait à une estimation par « eyeballing » de la densité cellulaire contenue dans un rectangle visualisé au microscope, délimité par la basale épidermique en surface, la cellule tumorale la plus profonde et par une largeur de champ au grossissement x 100 (11,12).

Dans leur étude sur la surface tumorale, Saldanha *et al* estimaient le pourcentage de derme occupé par les cellules tumorales sur toute la largeur d'invasion.

Nous avons utilisé cette dernière méthode, en visualisant un « rectangle d'invasion » délimité par la largeur d'invasion (l'un des côtés du rectangle) et l'épaisseur tumorale ou indice de Breslow (l'autre côté du rectangle). Dans ce rectangle, l'évaluation du pourcentage de comblement du derme par les cellules tumorales était réalisée par « eyeballing ».

Les méthodes de mesure par « estimation à l'œil » sont utilisées en routine et reconnues comme fiables avec une excellente reproductibilité entre pathologistes, ainsi qu'une excellente corrélation entre les mesures des pathologistes et l'analyse d'image (23–25).

Dans notre étude, la densité d'invasion cellulaire est un facteur pronostique indépendant, y compris dans le sous-groupe des mélanomes d'épaisseur inférieure ou égale à 2mm. On observait que la densité d'invasion cellulaire des mélanomes avec un indice de Breslow ≤ 2 mm ayant récidivé était en moyenne 40% plus élevée que la densité de ceux qui n'ont pas récidivé dans le même sous-groupe. Les résultats des travaux de Saldanha *et al* et Rashed *et al* étaient similaires.

La reproductibilité de la densité d'invasion cellulaire était excellente dans notre étude. Son apprentissage est rapide et aisé. Quelques difficultés pour estimer la densité sont à rapporter pour les mélanomes de faible épaisseur, les mélanomes comportant un dense infiltrat inflammatoire dermique, certains sites (mélanome acral), en présence de nécrose ou d'ulcération. L'estimation de la densité d'invasion cellulaire en cas d'ulcération ou de nécrose tumorale n'était pas abordée dans les différentes études. Nous avons pris en compte les cellules tumorales nécrosées et nous n'avons pas tenu compte de l'enduit fibrinoleucocytaire, comme cela est fait pour la mesure de l'indice de Breslow.

De plus, nous avons constaté qu'en cas de régression, la densité d'invasion cellulaire était probablement sous-estimée.

Si la densité d'invasion cellulaire se révèle être un facteur pronostique, on peut toutefois supposer qu'elle soit liée à d'autres facteurs comme le niveau d'invasion de Clark ou encore le type histologique nodulaire ayant une croissance verticale d'emblée.

La surface tumorale du mélanome

Dans leur étude, les auteurs proposaient de calculer la surface tumorale sur la section tumorale où l'indice de Breslow était mesuré. Ils supposaient qu'une valeur bidimensionnelle serait plus représentative de la charge cellulaire du cancer invasif et pourrait avoir une meilleure valeur pronostique que l'indice de Breslow. Deux observateurs réalisaient cette mesure. Leur reproductibilité était excellente (coefficient de corrélation intraclasse à 0.99). La surface tumorale était un facteur pronostique indépendant d'autres facteurs pronostiques comme l'ulcération, l'index mitotique ou les métastases dermiques satellites. L'indice de Breslow faisait partie intégrante du calcul de la surface tumorale (il n'y avait pas d'indépendance pronostique entre les deux).

Toutefois, il était démontré que la valeur pronostique de la surface tumorale était meilleure que celle du score de Breslow. La surface tumorale permettait de mieux prédire les variabilités d'évolution du mélanome (13).

Nous avons utilisé leur méthode de mesure. Le calcul était simple et rapide.

Dans notre étude, la surface tumorale était associée au risque de récurrence en analyse univariée (moyenne de 30,09 mm² et médiane de 14,72 mm² dans le groupe « récurrence », moyenne de 13,25 mm² et médiane de 1,44 mm² dans le groupe « absence de récurrence »).

De manière étonnante, elle n'apparaissait plus comme un facteur de récurrence mais comme un facteur protecteur en analyse multivariée globale. Ceci peut s'expliquer par un biais de corrélation, en confrontant la surface tumorale à d'autres variables qui entrent dans la formule mathématique de la surface.

En analyse multivariée indépendante, la surface n'était pas associée au risque de récurrence, probablement en raison d'un manque de puissance.

Pour les cas avec un indice de Breslow ≤ 2 mm, la surface tumorale était davantage associée au risque de récurrence en analyse univariée (HR 1,18 ; IC95% (1,07-1,29) ; p = 0,0006). L'analyse multivariée n'a pas été réalisée car le nombre d'événements était insuffisant (22 récurrences). Dans ce sous-groupe, la surface tumorale semble toutefois avoir une valeur pronostique (moyenne de 4,65 mm² et médiane de 4,34 mm² dans le groupe « récurrence », moyenne de 2 mm²

et médiane de 0,63 mm² dans le groupe « absence de récurrence »). La surface tumorale des mélanomes avec un indice de Breslow ≤ 2 mm ayant récidivé était en moyenne 55% plus élevée que la surface de ceux qui n'ont pas récidivé dans le même sous-groupe.

Il est à noter que dans notre étude, parmi toutes les tranches de sections d'une même tumeur, la plus grande surface tumorale ne correspondait pas toujours à la surface de la tranche sur laquelle on mesurait l'indice de Breslow (n=31). Mesurer cette surface à l'endroit où l'on mesure le Breslow comme le suggère l'étude de Saldanha *et al*, ne donne donc pas toujours la surface la plus péjorative.

Dans certains cas, les conditions de lecture étaient difficiles, rendant fastidieuse la mesure de la surface tumorale. L'utilisation de l'immunohistochimie avec un anticorps marquant les cellules mélanocytaires (SOX 10, MelanA ou HMB45) semblait justifiée dans ces situations. Bien que celle-ci engendre un surcoût et une augmentation du délai de rendu du diagnostic, elle permet de donner une mesure exacte indispensable compte tenu des enjeux de prise en charge. Plusieurs équipes ont d'ailleurs montré l'intérêt de l'immunohistochimie pour mesurer l'indice de Breslow, notamment en présence d'un dense infiltrat inflammatoire dermique, de nombreux mélanophages ou de phénomènes de régression (5,26).

Le volume tumoral du mélanome

Le volume tumoral serait le facteur pronostique théorique idéal, considérant les trois dimensions de la tumeur. Il est toutefois difficile à mesurer en pratique. Ces trente dernières années, plusieurs études se sont intéressées à la valeur pronostique du volume tumoral dans le mélanome cutané en utilisant diverses méthodes pour le mesurer (10,14–16,27).

Dans les études de Walton *et al*, le volume tumoral était calculé en utilisant les mesures cliniques ou macroscopiques de la tumeur en surface (longueur x largeur) multipliées par l'indice de Breslow. Selon les auteurs, l'utilisation du volume en plus de l'épaisseur tumorale pouvait permettre de mieux prédire l'évolution des mélanomes de faible épaisseur qui métastasent et des mélanomes de grande épaisseur qui ne métastasent pas. De plus le volume pourrait aider à l'identification des lésions éligibles à la technique du ganglion sentinelle. Cette estimation du volume restait relativement imprécise et le manque de puissance de l'étude ne permettait pas de valider le modèle (16).

Dans les études de Friedman *et al*, et Voss *et al*, le volume tumoral était calculé en utilisant une formule mathématique de demi-ellipse et avait une meilleure valeur pronostique que l'indice de Breslow (15). Toutefois, cette estimation ne prend pas en compte les formes irrégulières des

tumeurs et l'utilisation d'une formule mathématique complexe n'est pas réalisable en pratique quotidienne.

Pour tenter de calculer un volume au plus proche de la réalité en fonction de chaque tumeur, nous avons proposé une estimation du volume à partir de la surface tumorale d'invasion sur chaque tranche de section, en tenant compte de l'épaisseur des tranches de tumeur incluses dans les blocs de paraffine. L'épaisseur des tranches de sections tumorales a été choisie à 4 mm pour estimer le volume (contrainte imposée par l'épaisseur des cassettes d'inclusion). A notre connaissance, notre étude était la première à utiliser cette méthode.

Le volume tumoral, calculé de cette façon, était associé au risque de récurrence en analyse univariée ; dans les analyses multivariées les résultats n'étaient pas significatifs.

Dans le sous-groupe des mélanomes avec un indice de Breslow ≤ 2 mm, le volume tumoral était encore davantage associé au risque de récurrence en analyse univariée. On observait que le volume tumoral des mélanomes avec un indice de Breslow ≤ 2 mm ayant récidivé était en moyenne 70% plus élevé que le volume tumoral de ceux qui n'ont pas récidivé dans le même sous-groupe.

Ceci suggère que le volume tumoral pourrait être plus discriminant comme facteur de risque de récurrence dans les cas de mélanomes avec un plus petit indice de Breslow.

Notre méthode implique quelques exigences de techniques d'échantillonnage, notamment une inclusion en totalité de la tumeur. Dans notre étude, de nombreux cas non inclus en totalité ont été exclus ($n = 43$), entraînant un biais de sélection car il s'agissait la plupart du temps de volumineux mélanomes nodulaires, de mauvais pronostic.

Lorsque trop de sections tumorales étaient incluses dans le même bloc, certaines mesures n'étaient pas réalisables. Ce constat indique qu'il serait nécessaire de limiter le nombre de sections tumorales incluses dans chaque bloc (2 tranches de sections au maximum par bloc).

Quelques cas d'exérèse incomplète ($n = 16$) ont également été exclus, le caractère incomplet de l'exérèse pouvait s'expliquer par la localisation anatomique (paupière, localisation pré-auriculaire, lit unguéal) ou par le type histologique (mélanome de Dubreuilh, difficile à délimiter macroscopiquement).

L'épaisseur des tranches de sections tumorales choisie (4mm), bien qu'appliquée de la même façon pour tous les cas, est arbitraire. L'épaisseur des tranches n'est pas toujours identique, dépendante du préleveur et non standardisée.

Autres facteurs pronostiques connus.

▪ Ulcération

L'association d'une ulcération à un mauvais pronostic dans le mélanome n'est plus à démontrer (28,29). Elle fait partie intégrante de la classification TNM.

Nos résultats corroborent ceux de la littérature, montrant une association significative en analyse univariée entre la présence d'une ulcération et le risque de récurrence.

En analyse univariée dans le sous-groupe des cas dont l'indice de Breslow était ≤ 2 mm, les résultats n'étaient pas significatifs mais peu de mélanomes étaient ulcérés (n=15).

En analyse multivariée globale, les résultats n'étaient pas significatifs, mais une tendance était observée ($p = 0,11$), 25 des 53 mélanomes ulcérés (47%) ont récidivé contre 39 des 189 mélanomes non ulcérés (21%). Cela peut s'expliquer par un manque de puissance, mais il est également possible que l'ulcération soit une variable confondante avec la surface et le volume en raison de la perte de substance.

Dans les analyses multivariées indépendantes pour la surface, l'indice de Breslow, la largeur et le volume, l'ulcération était associée au risque de récurrence.

▪ Index mitotique

L'impact pronostique de l'index mitotique est reconnu dans la littérature bien que son comptage ait toujours soulevé de nombreuses controverses (2,3,7,30). Une importante variabilité inter-observateur de ce critère le rend peu exploitable pour les mélanomes de faible épaisseur (31). Il ne fait plus partie de la dernière classification TNM pour les mélanomes T1, mais doit figurer dans le compte-rendu anatomopathologique. Dans notre étude, l'index mitotique était associé au risque de récurrence en analyse univariée mais pas dans les analyses multivariées. On observait toutefois une tendance, notamment dans l'analyse indépendante avec la largeur d'invasion, la surface ou le volume tumoral ($p = 0,056$).

▪ Régression

L'évaluation histologique de la régression ne fait pas consensus et son impact pronostique est largement débattu dans la littérature (7,32–35). En cas de critères non équivoques, la régression doit être mentionnée dans le compte-rendu ainsi qu'une estimation de son étendue car elle peut sous-estimer l'agressivité réelle du mélanome. De la même manière qu'elle peut minimiser l'indice de Breslow, elle peut également influencer à la baisse la mesure de la largeur et de la densité d'invasion cellulaire.

Dans notre étude, elle n'était pas associée au risque de récurrence.

- Niveau d'invasion de Clark

Le pronostic du mélanome cutané est corrélé au niveau d'invasion : globalement les mélanomes de niveau 1 et 2 sont de pronostic favorable, les mélanomes de niveau 3 sont de pronostic incertain, et les mélanomes de niveau 4 et 5 sont de mauvais pronostic (36). Le niveau d'invasion ne fait plus partie de la classification TNM mais il doit faire partie du compte-rendu. Nos résultats corroborent ceux de la littérature et montrent une association entre le niveau d'invasion et la récurrence en analyse univariée. Nous n'avons pas intégré cette variable dans les analyses multivariées, en raison d'un nombre insuffisant d'événements.

- Phase de croissance

La phase de croissance est un facteur pronostique important, notamment pour les mélanomes de faible épaisseur, inférieure à 1mm. Parmi les mélanomes minces, ceux qui sont en phase de croissance horizontale sont de bon pronostic alors que ceux en phase de croissance verticale sont de mauvais pronostic car ils peuvent métastaser (37–39).

Dans notre étude, la phase de croissance était associée au risque de récurrence en analyse univariée ainsi que dans toutes les analyses multivariées indépendantes. Nous n'avons pas intégré la phase de croissance dans l'analyse multivariée globale. Comme pour le niveau d'invasion de Clark, le nombre insuffisant d'événements nous a fait privilégier d'autres variables.

Forces, limites et perspectives de notre étude

Notre étude est originale, en effet il existe peu d'études dans la littérature qui proposent de nouveaux facteurs histopronostiques dans le mélanome cutané. De plus, à notre connaissance, notre étude était la première à estimer le volume tumoral de cette façon. Un recueil exhaustif de données cliniques et anatomopathologiques a été réalisé pour chaque cas. Toutes les lames ont été relues, la surface et le volume tumoral ont été mesurés par deux pathologistes, séparément. Dans cette étude, tous les facteurs histopronostiques connus du mélanome cutané ont été analysés. Les caractéristiques de notre population étaient comparables à celles retrouvées dans la littérature (7,34).

La surface, la densité d'invasion cellulaire et le volume tumoral se révèlent être des critères très reproductibles et peu coûteux. Ces mesures ne nécessitent pas de techniques supplémentaires que celles utilisées en routine pour le diagnostic contrairement, par exemple, aux biomarqueurs moléculaires dont l'étude implique des protocoles complexes et un matériel onéreux (9).

De plus, le temps nécessaire pour effectuer les mesures et les calculs est faible.

Au CHU d'Amiens, nous observons en moyenne 35 mélanomes par an, le temps pour faire les mesures et le calcul de surface sur un mélanome (indice de Breslow + largeur d'invasion + densité d'invasion cellulaire + calcul de la surface) est de 1 minute et 19 secondes (soit environ 46 minutes par an).

Dans notre étude, les variables « surface » et « volume tumoral » n'étaient pas associées au risque de récurrence en analyse multivariée. L'étude de l'impact pronostique de ces variables est à considérer avec prudence car elles sont intrinsèquement dépendantes de l'indice de Breslow et dépendent également d'autres facteurs histopronostiques comme l'ulcération ou la régression.

En revanche, la densité d'invasion cellulaire semble être un critère intéressant à évaluer, indépendant de l'indice de Breslow et fortement associé au risque de récurrence.

Très facile et rapide à évaluer en pratique, son estimation nécessite simplement de visualiser la surface tumorale au microscope sans forcément effectuer son calcul.

Si l'indice de Breslow est suffisant pour estimer le volume tumoral, la densité d'invasion cellulaire pourrait être un facteur histopronostique supplémentaire pour mieux prédire l'évolution des mélanomes.

Le caractère rétrospectif et monocentrique de notre étude a été responsable de la perte de données, entraînant une diminution de l'effectif global menant à un relatif manque de puissance. Une validation externe de notre étude est nécessaire de même que le fait de déterminer comment ces nouveaux facteurs histopronostiques pourraient influencer la prise en charge des patients.

Plusieurs études ont montré une très bonne corrélation entre l'épaisseur du mélanome cutané mesurée en échographie et l'indice de Breslow (40,41). Il pourrait être intéressant d'étudier le potentiel de l'échographie pour mesurer le volume tumoral.

Au cours de la dernière décennie, le domaine de la pathologie numérique et l'intelligence artificielle ont connu une croissance et un développement considérables grâce à des progrès technologiques sans précédent, comme l'apprentissage automatique (ou *machine learning*) (42,43). La numérisation des lames, l'utilisation l'algorithmes et le diagnostic assisté par ordinateur offrent un grand potentiel pour repousser les frontières de la pathologie. Des algorithmes standardisés apparaissent pour le comptage du Ki67, le nombre de mitoses par mm² ou encore l'expression de PDL1 (44). De nombreux chercheurs ont proposé et mis au point l'analyse automatique des images histologiques de biopsies prostatiques (afin de détecter le cancer et de proposer un score de Gleason pour optimiser les classifications), ou encore la

détection par un algorithme des métastases ganglionnaires dans des contextes de résection de cancer du sein (45). Concernant le mélanome, des algorithmes entraînés à partir d'images dermoscopiques ont été mis au point pour identifier des mélanomes sur des photographies, notamment réalisées avec des smartphones, et montrent une précision remarquable (46). L'utilisation de solutions de lecture assistée par ordinateur pour mesurer l'indice de Breslow, la surface, le volume tumoral ou pour estimer la densité d'invasion cellulaire pourrait améliorer la précision des mesures et constituerait un gain de temps pour les pathologistes.

V) CONCLUSION

Notre étude portant sur 242 patients chez qui le diagnostic de mélanome cutané avait été posé, confirme l'indéniable valeur pronostique de l'indice de Breslow qui reste une bonne estimation du volume tumoral.

Nous avons montré l'impact pronostique de la densité d'invasion cellulaire estimée sur la tranche de section sélectionnée pour la mesure de l'indice de Breslow.

Sur la base de ces résultats, nous suggérons l'intérêt pour les pathologistes de préciser la densité d'invasion cellulaire dans leurs comptes-rendus, notamment pour les mélanomes de faible épaisseur. Cette nouvelle donnée, associée aux facteurs histopronostiques déjà recommandés, pourrait permettre de mieux caractériser l'évolution des mélanomes et de cibler davantage les patients à risque de récurrence.

Ces résultats doivent toutefois être confirmés, notamment sur une cohorte de plus grande taille étudiée de façon prospective.

Plusieurs perspectives de travaux ultérieurs se dessinent, l'une d'entre elles serait d'évaluer à grande échelle l'impact pronostique de la surface et du volume tumoral dans le mélanome cutané avec validation du modèle de mesure.

La valeur pronostique de la densité d'invasion cellulaire ayant été démontrée, il semble intéressant d'en évaluer la force, afin de déterminer si ce critère pourrait s'intégrer dans la classification TNM, au même titre que l'indice de Breslow.

L'utilisation de la pathologie numérique et de l'intelligence artificielle avec des algorithmes permettant d'effectuer ces mesures pourrait faire l'objet d'une étude comparative et apporter, à terme, une précieuse aide au diagnostic pour les pathologistes.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
2. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 3 août 2018;18(8):775-84.
3. Scolyer RA, Rawson RV, Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Melanoma pathology reporting and staging. *Mod Pathol.* janv 2020;33(S1):15-24.
4. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* janv 2019;80(1):208-50.
5. Drabeni M, Lopez-Vilaró L, Barranco C, Trevisan G, Gallardo F, Pujol RM. Differences in Tumor Thickness Between Hematoxylin and Eosin and Melan-A Immunohistochemically Stained Primary Cutaneous Melanomas. *Am J Dermatopathol.* févr 2013;35(1):56-63.
6. Ge L, Vilain RE, Lo S, Aivazian K, Scolyer RA, Thompson JF. Breslow Thickness Measurements of Melanomas Around American Joint Committee on Cancer Staging Cut-Off Points: Imprecision and Terminal Digit Bias Have Important Implications for Staging and Patient Management. *Ann Surg Oncol.* août 2016;23(8):2658-63.
7. Eriksson H, Frohm-Nilsson M, Järås J, Kanter-Lewensohn L, Kjellman P, Månsson-Brahme E, et al. Prognostic factors in localized invasive primary cutaneous malignant melanoma: results of a large population-based study. *Br J Dermatol.* janv 2015;172(1):175-86.
8. Breslow A. Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma: *Ann Surg.* nov 1970;172(5):902-8.
9. Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous Malignant Melanoma: Update on Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Am J Dermatopathol.* mai 2014;36(5):363-79.
10. Binder M, Dolezal I, Wolff K, Pehamberger H. Stereologic Estimation of Volume-Weighted Mean Nuclear Volume as a Predictor of Prognosis in “Thin” Malignant Melanoma. *J Invest Dermatol.* août 1992;99(2):180-3.
11. Rashed H, Flatman K, Bamford M, Teo KW, Saldanha G. Breslow density is a novel prognostic feature in cutaneous malignant melanoma. *Histopathology.* janv 2017;70(2):264-72.
12. Saldanha G, Yarrow J, Pancholi J, Flatman K, Teo KW, Elsheik S, et al. Breslow Density Is a Novel Prognostic Feature That Adds Value to Melanoma Staging: *Am J Surg Pathol.* juin 2018;42(6):715-25.

13. Saldanha G, Yarrow J, Elsheikh S, O’Riordan M, Uraiby H, Bamford M. Development and Initial Validation of Calculated Tumor Area as a Prognostic Tool in Cutaneous Malignant Melanoma. *JAMA Dermatol.* 1 août 2019;155(8):890.
14. Voss B, Wilop S, Jonas S, El-Komy MHM, Schaller J, von Felbert V, et al. Tumor Volume as a Prognostic Factor in Resectable Malignant Melanoma. *Dermatology.* 6 déc 2013;228(1):66-70.
15. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Grin CM, Heilman E, Bart RS, et al. Volume of malignant melanoma is superior to thickness as a prognostic indicator. Preliminary observation. *Dermatol Clin.* oct 1991;9(4):643-8.
16. Walton RG, Kim J, Velasco C, Swetter SM. Tumor volume: an adjunct prognostic factor in cutaneous melanoma. *Cutis.* nov 2014;94(5):226-30.
17. Dodds TJ, Lo S, Jackett L, Nieweg O, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic Significance of Periadnexal Extension in Cutaneous Melanoma and its Implications for Pathologic Reporting and Staging. *Am J Surg Pathol.* mars 2018;42(3):359-66.
18. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch.* mai 2018;472(5):697-703.
19. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* août 2018;8(7):709-18.
20. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* juin 2018;25(6):1454-5.
21. Niebling MG, Haydu LE, Karim RZ, Thompson JF, Scolyer RA. Reproducibility of AJCC Staging Parameters in Primary Cutaneous Melanoma: An Analysis of 4,924 Cases. *Ann Surg Oncol.* nov 2013;20(12):3969-75.
22. Saldanha G, Khanna A, O’Riordan M, Bamford M. The Width of Invasion in Malignant Melanoma Is a Novel Prognostic Feature That Accounts for Outcome Better Than Breslow Thickness. *Am J Surg Pathol [Internet].* 26 juin 2020 [cité 11 nov 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/PAS.0000000000001529>
23. Shui R, Yu B, Bi R, Yang F, Yang W. An interobserver reproducibility analysis of Ki67 visual assessment in breast cancer. *PloS One.* 2015;10(5):e0125131.
24. Zhong F, Bi R, Yu B, Yang F, Yang W, Shui R. A Comparison of Visual Assessment and Automated Digital Image Analysis of Ki67 Labeling Index in Breast Cancer. *PloS One.* 2016;11(2):e0150505.

25. Vörös A, Csörgő E, Kóvári B, Lázár P, Kelemen G, Cserni G. The Use of Digital Images Improves Reproducibility of the Ki-67 Labeling Index as a Proliferation Marker in Breast Cancer. *Pathol Oncol Res.* avr 2014;20(2):391-7.
26. Kamyab-Hesary K, Ghanadan A, Balighi K, Mousavinia SF, Nasimi M. Immunohistochemical Staining in the Assessment of Melanoma Tumor Thickness. *Pathol Oncol Res.* avr 2020;26(2):885-91.
27. Bønnelykke-Behrndtz ML, Sørensen FB, Damsgaard TE. Stereological quantification of tumor volume, mean nuclear volume and total number of melanoma cells correlated with morbidity and mortality. *APMIS.* oct 2008;116(10):903-11.
28. Eggermont AMM, Spatz A, Lazar V, Robert C. Is ulceration in cutaneous melanoma just a prognostic and predictive factor or is ulcerated melanoma a distinct biologic entity? *Curr Opin Oncol.* mars 2012;24(2):137-40.
29. Callender GG, McMasters KM. What does ulceration of a melanoma mean for prognosis? *Adv Surg.* 2011;45:225-36.
30. Piñero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Cerezuela Fuentes P, Martínez-Barba E, Rodríguez-López JN, Cabezas-Herrera J. Mitotic rate as an important prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Transl Oncol.* oct 2019;21(10):1348-56.
31. Saldanha G, Ali R, Bakshi A, Basiouni A, Bishop R, Colloby P, et al. Global and mitosis-specific interobserver variation in mitotic count scoring and implications for malignant melanoma staging. *Histopathology.* mai 2020;76(6):803-13.
32. Ribero S, Moscarella E, Ferrara G, Piana S, Argenziano G, Longo C. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2016;30(12):2030-7.
33. Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Marra E, Bert F, Faure E, et al. Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* févr 2018;178(2):357-62.
34. Bartlett EK, Karakousis GC. Current Staging and Prognostic Factors in Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* avr 2015;24(2):215-27.
35. Tas F, Erturk K. Presence of histological regression as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Melanoma Res.* oct 2016;26(5):492-6.
36. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* mars 1969;29(3):705-27.
37. Elder D. Tumor Progression, Early Diagnosis and Prognosis of Melanoma. *Acta Oncol.* janv 1999;38(5):535-48.

38. Heenan PJ, Taran JM. Re: Cook et al. Identification of histological features associated with metastatic potential in thin (<1.0 mm) cutaneous melanoma with metastases. A study on behalf of the EORTC Melanoma Group. *J Pathol* 2002;197: 188-193. *J Pathol*. janv 2003;199(1):132-132.
39. Lefevre M, Vergier B, Balme B, Thiebault R, Delaunay M, Thomas L, et al. Relevance of Vertical Growth Pattern in Thin Level II Cutaneous Superficial Spreading Melanomas: *Am J Surg Pathol*. juin 2003;27(6):717-24.
40. Catalano O, Roldán FA, Varelli C, Bard R, Corvino A, Wortsman X. Skin cancer: findings and role of high-resolution ultrasound. *J Ultrasound*. déc 2019;22(4):423-31.
41. Botar-Jid CM, Cosgarea R, Bolboacă SD, Şenilă SC, Lenghel LM, Rogojan L, et al. Assessment of Cutaneous Melanoma by Use of Very- High-Frequency Ultrasound and Real-Time Elastography. *Am J Roentgenol*. avr 2016;206(4):699-704.
42. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol*. mai 2019;20(5):e253-61.
43. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. nov 2019;16(11):703-15.
44. Farnell DA, Huntsman D, Bashashati A. The coming 15 years in gynaecological pathology: digitisation, artificial intelligence, and new technologies. *Histopathology*. janv 2020;76(1):171-7.
45. Goldenberg SL, Nir G, Salcudean SE. A new era: artificial intelligence and machine learning in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. juill 2019;16(7):391-403.
46. Phillips M, Marsden H, Jaffe W, Matin RN, Wali GN, Greenhalgh J, et al. Assessment of Accuracy of an Artificial Intelligence Algorithm to Detect Melanoma in Images of Skin Lesions. *JAMA Netw Open*. 16 oct 2019;2(10):e1913436.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM (AJCC, 8^{ème} édition)

AJCC Melanoma of the Skin Staging 8th Edition

Definitions

Primary Tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed (for example, curettaged or severely regressed melanoma)

T0 No evidence of primary tumor

Tis Melanoma in situ

T1 Melanomas 1.0 mm or less in thickness

T2 Melanomas 1.1 - 2.0 mm

T3 Melanomas 2.1 - 4.0 mm

T4 Melanomas more than 4.0 mm

NOTE: a and b subcategories of T are assigned based on ulceration and thickness as shown below:

T CLASSIFICATION	THICKNESS (mm)	ULCERATION STATUS
T1	≤1.0	a: Breslow < 0.8 mm w/o ulceration b: Breslow 0.8-1.0 mm w/o ulceration or ≤ 1.0 mm w/ ulceration.
T2	1.1-2.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration
T3	2.1-4.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration
T4	>4.0	a: w/o ulceration b: w/ ulceration

Regional Lymph Nodes (N)

NX Patients in whom the regional nodes cannot be assessed (for example previously removed for another reason)

N0 No regional metastases detected

N1-3 Regional metastases based on the number of metastatic nodes, number of palpable metastatic nodes on clinical exam, and presence or absence of MSI²

NOTE: N1-3 and a-c subcategories assigned as shown below:

N CLASSIFICATION	# NODES	CLINICAL DETECTABILITY/MSI STATUS
N1	0-1 node	a: clinically occult ¹ , no MSI ² b: clinically detected ¹ , no MSI ² c: 0 nodes, MSI present ²
N2	1-3 nodes	a: 2-3 nodes clinically occult ¹ , no MSI ² b: 2-3 nodes clinically detected ¹ , no MSI ² c: 1 node clinical or occult ¹ , MSI present ²
N3	>1 nodes	a: >3 nodes, all clinically occult ¹ , no MSI ² b: >3 nodes, ≥1 clinically detected ¹ or matted, no MSI ² c: >1 nodes clinical or occult ¹ , MSI present ²

Distant Metastasis (M)

M0 No detectable evidence of distant metastases

M1a Metastases to skin, sub cutaneous, or distant lymph nodes

M1b Metastases to lung

M1c Metastases to all other visceral sites

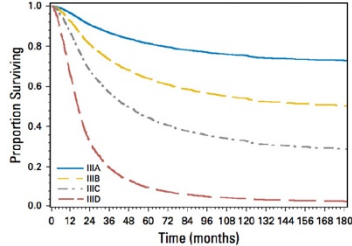
M1d Metastases to brain

NOTE: Serum LDH is incorporated into the M category as shown below:

M CLASSIFICATION	SITE	Serum LDH
M1a-d	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Not assessed
M1a-d(0)	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Normal
M1a-d(1)	Skin/subcutaneous/nodule (a), lung (b) other visceral (c), brain (d)	Elevated

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS							
Clinical Staging ³				Pathologic Staging ⁴			
Stage	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	IB	T1b
	T2a		T2a
Stage IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	M0	M0
	T3a		T2a
Stage IIB	T3b	IIB	T3b
	T4a		T4a
Stage IIC	T4b	IIC	T4b
Stage III	Any T	≥N1	M0	IIIA	T1-2a	N1a	M0
		T1-2a	N2a	..
	IIB	T0	N1b-c	M0
		T1-2a	N1b-c	..
		T1-2a	N2b	..
		T2b-3a	N1a-2b	..
	IIC	T0	N2b-c	M0
		T0	N3b-c	..
		T1a-3a	N2c-3c	..
		T3b-4a	Any N	..
		T4b	N1a-2c	..
	IIID	T4b	N3a-c	M0
Stage IV	Any N	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

Baseline survival after Stage III diagnosis⁵



Conditional, 5-year survival (%)⁵

Stage	Baseline	3y survivors
IIIA	81.4	83.1
IIIB	64.0	76.0
IIIC	44.5	66.7
IIID	9.8	40.6

Notes

¹Nodes are designated as 'clinically detectable' if they can be palpated on physical exam and are confirmed melanoma by pathology following excision/biopsy.

²MSI comprise any satellite, locally recurrent, or in transit lesions.

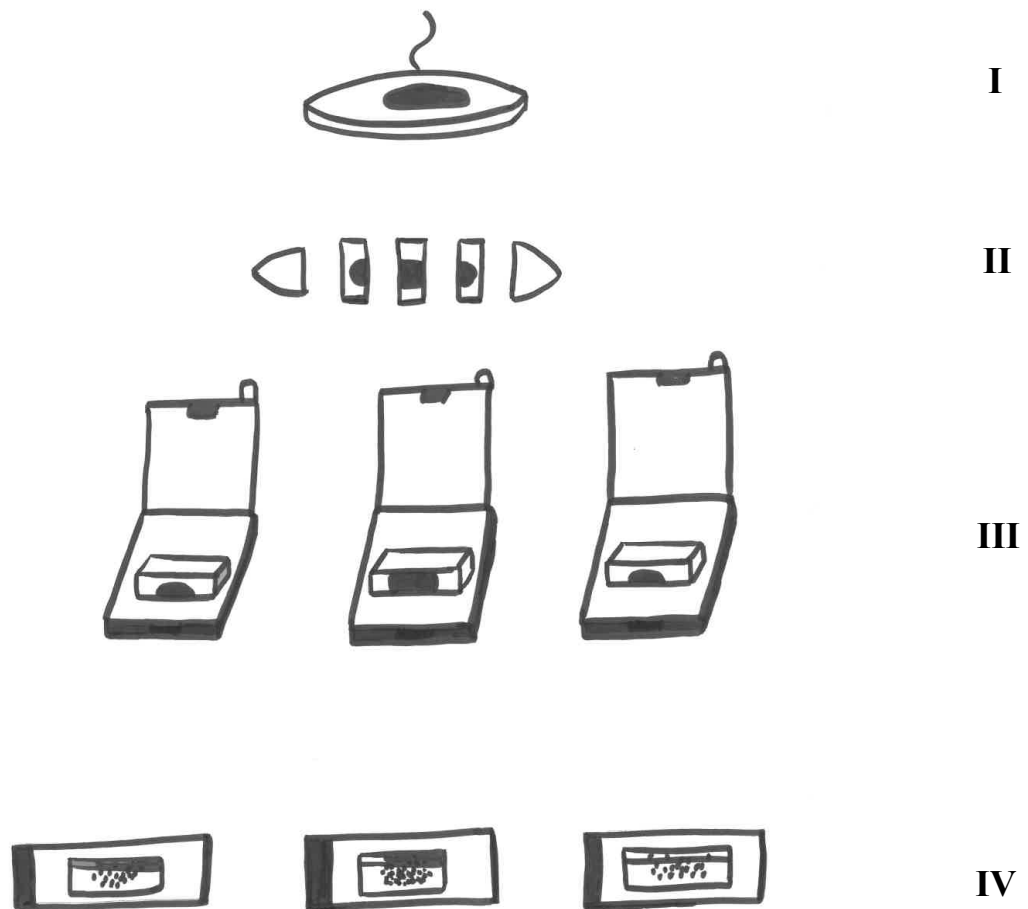
³Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

⁴Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial or complete lymphadenectomy. Pathologic Stage 0 and I patients are the exceptions; they do not necessarily require pathologic evaluation of their lymph nodes. Physicians should "discuss and consider" SLNB for patients with T1b Stage IA disease; physicians should "discuss and offer" SLNB for patients with Stage IB disease.

⁵From Haydu et al., Journal of Clinical Oncology, 2017.

Produced following the 8th Ed. AJCC guidelines released January 1, 2017. Contact Dr. M. Gormally (mvg07@gmail.com) for reprint.

Annexe 2 : Prise en charge d'une exérèse cutanée d'un mélanome



I : Exérèse en fuseau repérée par un fil à midi

II : Section du prélèvement en tranches pour inclure la tumeur en totalité

III : Inclusion en cassette de chaque tranche de section tumorale

IV : Chaque tranche est examinée sur lame

Annexe 3 : Facteurs de risque de récurrence – analyse univariée du sous-groupe « indice de Breslow ≤ 2mm »

Variabiles	Récurrence N = 22 (13,92%)	Absence de récurrence N = 136 (86,08%)	Total N = 158	P
Sexe (n,%) - Hommes - Femmes	10 (45,45%) 12 (54,55%)	60 (44,12%) 76 (55,88%)	70 (44,3%) 88 (55,7%)	0,704
Age (moyenne en années, écart-type)	59,82 (14,88)	59,63 (16,96)	59,73 (15,92)	0,645
Taille tumorale macroscopique (moyenne en mm, écart-type)	12,4 (5,36)	13,24 (8,68)	12,82 (7,02)	0,935
Type histologique (n,%) - Acrolentigineux - Desmoplastique - Dubreuilh - Nodulaire - SSM	3 (13,64%) 0 0 4 (18,18%) 15 (68,18%)	10 (7,35%) 0 15 (11,03%) 4 (2,94%) 107 (78,68%)	13 (8,23%) 0 15 (9,49%) 8 (5,06%) 122 (77,22%)	0,092
Surface tumorale (moyenne en mm ² , écart-type)	4,65 (3,80)	2 (2,91)	3,33 (3,36)	0,0006
Largeur d'invasion (moyenne en mm, écart-type)	5,57 (3,74)	4,39 (3,41)	4,98 (3,58)	0,104
Breslow (moyenne en mm, écart-type)	1,4 (0,46)	0,91 (0,48)	1,16 (0,47)	0,0002
Densité d'invasion cellulaire (%) (moyenne, écart -type)	57 (23)	35 (24)	46 (24)	0,0008
Volume tumoral (en mm ³ , moyenne, écart-type)	49,24 (48,5)	14,81 (24,38)	32,03 (36,44)	< 0,0001
BCR (moyenne en mm, écart-type)	1,38 (0,55)	0,88 (0,58)	1,13 (0,57)	0,0004
Niveau d'invasion de Clark (n,%) - II – référence - III - IV - V	3 (13,64%) 12 (54,54%) 7 (31,82%) 0	47 (34,56%) 81 (59,56%) 8 (5,88%) 0	50 (31,65%) 93 (58,86%) 15 (9,49%) 0	0,006
Index mitotique (moyenne, écart-type)	2,13 (2,87)	0,84 (1,8)	1,49 (2,34)	0,003
Ulcération (n,%)				0,262

- Présence	4 (18,18%)	11 (8,09%)	15 (9,49%)	
- Absence	18 (81,82%)	125 (91,91%)	143 (90,51%)	
Régression (n,%)				
- Présence	4 (18,18%)	30 (22,06%)	34 (21,52%)	0,702
- Absence	18 (81,82%)	106 (77,94%)	124 (78,48%)	
Phase de croissance (n,%)				0,014
- Verticale	19 (86,36%)	66 (48,53%)	85 (53,8%)	
- Horizontale	3 (13,64%)	70 (51,47%)	73 (46,2%)	
Invasions vasculaires (n,%)				0,291
- Présence	1 (4,55%)	3 (2,21%)	4 (2,53%)	
- Absence	21 (95,45%)	133 (97,79%)	154 (97,47%)	
Invasions nerveuses (n,%)				0,300
- Présence	1 (4,55%)	1 (0,74%)	2 (1,27%)	
- Absence	21 (95,45%)	135 (99,26%)	156 (98,73%)	
TILs (n,%)				0,839
- Présence	7 (31,82%)	45 (33,09%)	52 (32,91%)	
- Absence	15 (68,18%)	91 (66,91%)	106 (67,09%)	
MDS (n,%)				0,991
- Présence	0	1 (0,74%)	1 (0,63%)	
- Absence	22 (100%)	135 (99,26%)	157 (99,37%)	
Curage ganglionnaire				0,126
NR	17 (77,27%)	133 (97,79%)	150(94,94%)	
RN	1 (4,55%)	1 (0,74%)	2(1,27%)	
RP	4 (18,18%)	2 (1,47%)	6(3,79%)	
Ganglion sentinelle				0,984
NR	19 (86,36%)	116 (85,29%)	135 (85,44%)	
RN	3 (13,64%)	19 (13,97%)	22 (13,93%)	
RP	0	1 (0,74%)	1 (0,63%)	

Annexe 4 : Variables du sous-groupe « Breslow \geq 4mm » : surface, largeur d'invasion, Breslow, pourcentage et volume.

Variables	Récidive N = 19 (51,35%)	Absence de récidive N = 18 (48,65%)	Total N = 37
Surface tumorale (moyenne en mm ² , écart-type)	74,80 (92,58)	97,28 (81,86)	86,04 (87,22)
Largeur d'invasion (moyenne en mm, écart-type)	11,47 (4,07)	15,56 (5,40)	13,52 (4 ,74)
Breslow (moyenne en mm, écart-type)	7,44 (4,73)	7,42 (4,15)	7,43 (4,44)
Densité d'invasion cellulaire (%) (moyenne, écart -type)	74 (18)	79 (17)	77 (18)
Volume tumoral (en mm ³ , moyenne, écart- type)	1279,34 (2231,5)	1846,56 (2035,26)	1562,95 (2133,38)
BCR (moyenne en mm, écart-type)	6,62 (4,11)	7,21 (3,94)	6,92 (4,03)

Annexe 5 : Analyses multivariées indépendantes

Analyse avec la surface tumorale

Variables	HR (IC95%)	p
Surface tumorale		0,200
Ulcération	2,45 (1,45-4,14)	0,001
Phase de croissance	7,19 (2,23-23,14)	0,001
Index mitotique		0,056
Métastases satellites		0,187
Curage		
RN	1,78 (0,54-5,87)	0,0002
RP	4,41 (2,18-8,92)	
Ganglion sentinelle		0,599

Analyse avec la largeur d'invasion

Variables	HR (IC95%)	p
Largeur d'invasion		0,298
Ulcération	2,45 (1,45-4,14)	0,001
Phase de croissance	7,19 (2,23-23,14)	0,001
Index mitotique		0,056
Métastases satellites		0,187
Curage		
RN	1,78 (0,54-5,87)	0,0002
RP	4,41 (2,18-8,92)	
Ganglion sentinelle		0,845

Analyse avec l'indice de Breslow

Variables	HR (IC95%)	p
Indice de Breslow	1,12 (1,05-1,19)	0,0004
Ulcération	1,90 (1,10-3,31)	0,023
Phase de croissance	5,94 (1,83-19,28)	0,003
Index mitotique		0,224
Métastases satellites		0,514
Curage		
RN	1,48 (0,45-4,86)	0,0002
RP	4,37 (2,16-8,87)	
Ganglion sentinelle		0,218

Analyse avec la densité d'invasion cellulaire

Variables	HR (IC95%)	p
Densité d'invasion cellulaire	9,07 (3,10-26,55)	< 0,0001
Ulcération		0,102
Phase de croissance	5,23 (1,60-17,06)	0,006
Index mitotique		0,581
Métastases satellites		0,055
Curage		
RN	3,08 (0,95-9,92)	0,0002
RP	4,05 (2-8,19)	
Ganglion sentinelle		0,574

Analyse avec le volume tumoral

Variables	HR (IC95%)	p
Volume tumoral		0,331
Ulcération	2,45 (1,45-4,14)	0,001
Phase de croissance	7,19 (2,23-23,14)	0,001
Index mitotique		0,056
Métastases satellites		0,187
Curage		
RN	1,78 (0,54-5,87)	0,0002
RP	4,41 (2,18-8,92)	
Ganglion sentinelle		0,708

Indice de Breslow, surface et volume tumoral : valeur pronostique dans 242 mélanomes cutanés

RÉSUMÉ

Introduction : L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique de l'indice de Breslow, de la surface et du volume tumoral dans le mélanome cutané invasif.

Matériel et Méthodes : 242 cas, diagnostiqués entre 2006 et 2019, ont été inclus. L'indice de Breslow, la surface tumorale et le volume tumoral étaient mesurés par deux pathologistes, séparément. Une analyse statistique a été réalisée afin d'évaluer leur relation avec la récurrence.

Résultats : Sur les 242 patients, 64 ont présenté une récurrence (26,45%). En analyse univariée, il a été observé une association entre la récurrence et l'indice de Breslow ($p < 0,0001$), la surface tumorale ($p < 0,0001$), le volume tumoral ($p < 0,0001$) et la densité d'invasion cellulaire ($p < 0,0001$). En analyse multivariée, l'indice de Breslow (HR 1,32 ; IC95% (1,14-1,52) ; $p = 0,0003$) et la densité d'invasion cellulaire (HR 6,56 ; IC95% (2,23-19,36) ; $p = 0,0007$) étaient corrélés à la survenue d'une récurrence. La surface et le volume tumoral n'étaient pas des facteurs pronostiques.

Conclusion : Notre étude confirme la valeur pronostique de l'indice de Breslow dans le mélanome cutané, qui reste une bonne estimation du volume tumoral. La densité d'invasion cellulaire pourrait être un nouveau facteur histopronostique à préciser dans les comptes-rendus anatomopathologiques.

Mots clés : surface tumorale, volume tumoral, mélanome cutané, facteur pronostique, récurrence

Breslow thickness, tumor surface and volume : prognostic value in 242 cutaneous melanomas

ABSTRACT

Introduction : The aim of this study was to evaluate the prognostic value of Breslow thickness, tumor surface area and volume in invasive cutaneous melanoma.

Methods : 242 cases, diagnosed between 2006 and 2019, were included. Breslow thickness, tumor surface area and tumor volume were measured by two pathologists, separately. Statistical analysis was performed to assess their relationship with recurrence.

Results : 64 of the 242 patients had a recurrence (26.45%). In univariate analysis, an association was observed between recurrence and Breslow index ($p < 0.0001$), tumor surface area ($p < 0.0001$), tumor volume ($p < 0.0001$) and cell invasion density ($p < 0.0001$). In multivariate analysis, the Breslow index (HR 1.32; IC95% (1.14-1.52); $p = 0.0003$) and cell invasion density (HR 6.56; IC95% (2.23-19.36); $p = 0.0007$) were correlated with the occurrence of recurrence. Tumor surface area and volume were not prognostic factors.

Conclusion : Our study confirms the prognostic value of the Breslow thickness in skin melanoma, which remains a good estimate of tumor volume. Cell invasion density could be a new histopronostic factor to be specified in pathology reports.

Key words : tumor surface area , tumor volume, cutaneous melanoma, prognostic factor, recurrence