

Remarque 1 – Site tumoral

Justification/preuves

1. Des informations suffisantes sont nécessaires pour localiser la lésion en vue d'un traitement ultérieur. Un schéma ou une photographie peut faciliter ce processus¹⁻².
2. Lorsqu'ils sont équivalents pour les autres facteurs pronostiques connus, les mélanomes situés à la tête et au cou, dans le haut du dos et le squelette axial ont un plus mauvais pronostic que les lésions des membres³⁻⁵.
3. Le siège anatomique de la tumeur peut également affecter l'interprétation pathologique des caractéristiques histologiques observées, et cela peut, à son tour, influencer le diagnostic pathologique posé. Par exemple, les nævi survenant sur certains sites (y compris paumes des mains, plantes des pieds, doigts et orteils, sites de flexion, organes génitaux, seins et oreilles) présentent souvent des caractéristiques qui seraient considérées comme des preuves en faveur d'un mélanome si elles étaient présentes dans les tumeurs mélanocytaires d'autres sites^{1-2,6-7}.

[↑ Retour](#)

Remarque 2 – Latéralité du spécimen

Justification/preuves

Les informations concernant la latéralité du spécimen sont nécessaires à des fins d'identification, ainsi que pour localiser la lésion en vue d'un traitement ultérieur.

[↑ Retour](#)

Remarque 3 – Type de spécimen

Justification/preuves

Bien que les considérations cliniques soient importantes pour déterminer la technique de biopsie la plus appropriée pour une tumeur mélanocytaire, le type de biopsie effectuée peut affecter la précision de l'évaluation pathologique⁸⁻⁹. Des biopsies partielles sont parfois réalisées pour les lésions mélanocytaires. Les raisons possibles sont notamment une très faible suspicion de mélanome, une lésion mélanocytaire de grande taille ou située dans une zone sensible d'un point de vue cosmétique et, dans certains cas, aucune suspicion clinique que la lésion soit de nature mélanocytaire (p. ex., de nombreuses lésions mélanocytaires ne présentent pas de pigment clinique).

De plus, la corrélation entre le type d'intervention et le ou les échantillons reçus peut être importante pour la sécurité des patients. Par exemple, si le clinicien précise que l'intervention était une biopsie à l'emporte-pièce ou « punch », mais que l'échantillon examiné est une ellipse de peau, il est possible que le spécimen ait été mal identifié.

Une biopsie-exérèse avec des marges de clairance étroites est généralement la méthode la plus appropriée pour une tumeur mélanocytaire cliniquement suspecte¹⁰. Cela permet de réaliser une évaluation précise et de planifier un traitement définitif de manière appropriée si un diagnostic de mélanome est confirmé.

Les biopsies incomplètes de tumeurs mélanocytaires (à l'emporte-pièce, incisionnelles, à la curette et certaines biopsies superficielles par rasage) peuvent contribuer à un mauvais diagnostic pathologique, en raison d'un échantillonnage non représentatif d'une tumeur hétérogène (p. ex., il est possible qu'une biopsie partielle n'échantillonne que la partie bénigne d'une lésion et manque un mélanome coexistant). De plus, elles ne fournissent pas toujours suffisamment de tissu pour une évaluation adéquate des critères pathologiques nécessaires pour permettre un diagnostic correct^{11,9,12}. Néanmoins, l'échantillonnage partiel des tumeurs mélanocytaires demeure une pratique clinique acceptée dans certains cas, comme pour les grandes lésions pigmentées dans des endroits où la chirurgie pose des difficultés – par exemple, le visage ou les doigts.

Les critères de diagnostic pathologique du mélanome comprennent des caractéristiques au niveau des aspects périphériques et profonds de la tumeur, qui ne sont pas nécessairement inclus dans une biopsie incomplète. Un autre désavantage potentiel d'une biopsie incomplète d'un nævus est que ce dernier peut recommencer sa croissance à partir des nævocytes résiduels. Les nævi en régénération présentent souvent de nombreuses caractéristiques histologiques qui sont couramment observées dans les mélanomes (y compris une invasion épidermique pagétoïde, une atypie cytologique, des mitoses dermiques occasionnelles et une positivité pour HMB45). Par conséquent, ces lésions ont été appelées « pseudomélanomes » et peuvent être surdiagnostiqués comme des mélanomes¹³⁻¹⁵.

Les biopsies incomplètes de mélanomes peuvent également fournir une évaluation inexacte de certaines caractéristiques pathologiques importantes, telles que l'indice de Breslow. L'évaluation exacte des caractéristiques pathologiques d'un mélanome primitif permet d'estimer le pronostic de manière fiable ; elle oriente aussi la sélection d'une prise en charge appropriée (largeur des marges d'excision, pertinence de la biopsie des ganglions sentinelles). Une évaluation pathologique inexacte peut entraîner l'utilisation d'un traitement inapproprié (généralement insuffisant).

↑ Retour

Remarque 4 – Autre(s) lésion(s)

Justification/preuves

Les autres lésions constituent souvent des nævi ou d'autres lésions bénignes, mais il est particulièrement important d'identifier la présence de métastases satellites, car celles-ci sont associées à un plus mauvais pronostic.

↑ Retour

Remarque 5 – Marges chirurgicales/bords des tissus

Justification/preuves

Les mesures des marges au 1 mm près sont suffisantes pour orienter la prise en charge ultérieure. Si le mélanome est présent à une distance de moins de 2 mm de la ligne de résection, il est recommandé de consigner la mesure de la marge à 0,1 mm près¹⁶.

Le traitement standard pour le mélanome primitif est une large excision locale de la peau et des tissus sous-cutanés autour du mélanome. Un traitement définitif de ce type n'est généralement pas réalisé avant qu'un diagnostic de mélanome pathologique n'ait été établi. L'objectif est l'exérèse chirurgicale complète de tous les composants in situ et invasifs du mélanome. L'atteinte de la marge chirurgicale peut entraîner une récurrence locale ou une métastase du mélanome résiduel et peut avoir des effets négatifs sur la survie du patient¹⁷⁻¹⁹. Fondées sur plusieurs essais contrôlés randomisés²⁰⁻²⁴, les lignes directrices nationales de plusieurs pays ont recommandé d'inclure de larges marges d'excision en fonction de l'épaisseur du mélanome cutané primitif²⁵⁻²⁷. Les essais étaient basés sur les marges chirurgicales mesurées cliniquement au moment de l'excision large. Les marges chirurgicales larges mesurées cliniquement sont une mesure moins précise de l'étendue de l'excision des tissus normaux entourant la tumeur que les marges histopathologiques. Cependant, il y a très peu de données disponibles établissant le rapport entre la marge histopathologique mesurée et la récurrence locale, en transit et régionale.

Fournir des données sur la distance aux marges d'un mélanome peut être utile non seulement aux cliniciens, pour orienter leur prise en charge des patients, mais aussi aux pathologistes, lors de l'examen de spécimens ultérieurs (p. ex., spécimen de ré-excision ou pour déterminer si une tumeur récidivante sur le site primitif représente une persistance locale du mélanome ou une métastase). La définition de l'étendue périphérique de la composante épidermique d'un mélanome peut être difficile et subjective, notamment pour les mélanomes survenant dans une peau endommagée par le soleil de façon chronique, où les changements périphériques se confondent avec ceux relatifs à l'effet des dommages chroniques sévères du soleil, ainsi que dans le cas des mélanomes des extrémités (et des muqueuses)²⁸.

↑ Retour

Remarque 6 – Indice de Breslow

Justification/preuves

L'indice de Breslow est le principal facteur pronostique du mélanome primitif localisé sur le plan clinique³. L'indice de Breslow mesure la profondeur de la lésion à partir du haut de la couche granuleuse de l'épiderme (ou, si la surface est ulcérée, à partir de la base de l'ulcère) jusqu'aux cellules invasives les plus profondes sur l'ensemble de la base large de la tumeur (dermique/sous-cutanée), comme décrit par Breslow^{29,2,30}. Les extensions verticales profondes de la tumeur, perpendiculaires à la base, doivent être considérées comme péri-annexielles et ne doivent pas être incluses dans l'indice de Breslow.

Afin de favoriser une évaluation uniforme de l'indice de Breslow, les points suivants méritent d'être soulignés :

1. L'indice de Breslow peut uniquement être évalué avec précision dans les sections coupées perpendiculairement à la surface de l'épiderme. Si tel n'est pas le cas, une note doit être incluse pour indiquer que « la section est coupée de façon tangentielle et l'indice de Breslow ne peut être déterminé avec précision ». Cependant, dans les sections coupées de façon tangentielle, il est encore souvent possible de mentionner l'épaisseur de la tumeur mesurée tangentiellement. Celle-ci peut être cliniquement utile, car on peut raisonnablement déduire que l'indice de Breslow réel doit être inférieur à cette mesure et, le cas échéant, cela doit être indiqué clairement dans le rapport. Dans d'autres cas, en particulier lorsque l'épiderme n'est pas visible, l'épaisseur de la tumeur ne peut pas être fournie et des informations pronostiques complémentaires doivent être obtenues à partir d'autres facteurs (notamment l'ulcération, l'index mitotique et le niveau de Clark). Lorsque les sections ont été coupées tangentiellement, il peut être utile de faire fondre le bloc de paraffine et d'inclure le tissu dans un nouveau bloc, car il peut alors être possible d'obtenir des sections perpendiculaires pour la détermination de l'indice de Breslow.
2. L'indice de Breslow doit être mesuré de la façon habituelle en présence d'une régression dermique (en d'autres termes, il ne faut pas inclure une régression dermique s'étendant à une épaisseur plus grande que le mélanome dans la mesure de l'indice de Breslow).

3. Dans le cas d'une extension péri-annexielle du mélanome (dans l'adventice ou le tissu extra-adventiciel immédiatement adjacent aux annexes cutanées, généralement sous forme d'une extension ou bande de tumeur s'étendant au-delà de la profondeur de la masse tumorale principale), les données probantes actuelles ne permettent pas de déterminer à quel endroit la mesure de l'épaisseur de la tumeur doit être faite pour estimer le pronostic du patient avec la plus grande précision. (Ceci n'inclut pas les cas d'atteinte annexielle du mélanome, qui sont considérés comme maladie in situ.) Il est généralement admis que les mesures de l'épaisseur ne doivent pas être fondées sur l'extension péri-annexielle (qu'il s'agisse d'une extension dans l'adventice ou le tissu extra-adventiciel), sauf lorsque c'est le seul foyer d'invasion. Dans ce cas, l'indice de Breslow peut être mesuré à partir de la couche interne de la gaine épithéliale externe ou de la surface luminale interne des glandes sudoripares, jusqu'à l'infiltration la plus étendue dans le derme péri-annexiel. La profondeur de l'extension de ces foyers sous la couche granuleuse de l'épiderme peut également être mesurée et communiquée (mais il convient d'indiquer clairement comment les mesures ont été obtenues et de signaler que la mesure péri-annexielle ne représente qu'une estimation de l'indice de Breslow « réel »).
4. L'indice de Breslow ne peut pas être déterminé si une biopsie superficielle coupe à travers un mélanome et ne comprend que sa partie superficielle. Dans de tels cas, le pathologiste peut uniquement indiquer que le mélanome est « au moins » d'une certaine épaisseur. Il est nécessaire de faire une corrélation avec le spécimen de ré-excision.
5. D'autres problèmes peuvent survenir en cas d'interprétation divergente de la nature des cellules dermiques (c.-à-d., si elles représentent un mélanome ou un nævus pré-existant) et des tumeurs d'architecture verruciforme.
6. L'inclusion de l'extension neurotrope du mélanome dans la mesure de l'indice de Breslow est controversée. Dans ce cas, il est recommandé de consigner deux épaisseurs de la tumeur, l'une incluant et l'autre excluant le composant neurotrope dans le rapport de pathologie.
7. Comme décrit en détail ci-dessous, les satellites sont des foyers tumoraux séparés du mélanome primitif (qui représentent probablement des métastases locales) et ne doivent pas être inclus dans la mesure de l'épaisseur de la tumeur.
8. Dans certains cas, notamment lorsqu'un mélanome se présente en association avec un nævus, il peut être difficile de distinguer les petites cellules « nævoïdes » du mélanome des cellules du nævus, et cela peut avoir des conséquences pour la mesure de l'épaisseur de la tumeur. Une évaluation prudente de l'architecture et surtout des caractéristiques cytologiques devrait aider à faire la distinction, mais cela reste parfois difficile, subjectif et variable d'un observateur à l'autre.

La méthode standard de mesure de l'épaisseur de la tumeur dans les lésions ulcérées peut entraîner une sous-estimation de l'épaisseur, car la mesure recommandée de la base de l'ulcère jusqu'à la base de la tumeur ne tient pas compte de la quantité de tumeur perdue par l'ulcération.

L'épaisseur d'une zone de régression, si présente (mesurée à partir du haut de la couche granulaire), peut également être enregistrée dans le rapport de pathologie (mais elle ne représente pas l'indice de Breslow).

↑ Retour

Remarque 7 – Ulcération

Justification/preuves

L'ulcération est une composante à part entière du système de détermination du stade de l'AJCC/UICC, ainsi qu'un facteur prédictif indépendant des résultats cliniques chez les patients souffrant de mélanome cutané primitif localisé sur le plan clinique³⁰⁻³².

L'évaluation de la présence d'ulcération peut être difficile dans les lésions qui ont récemment été biopsiées et dans les cas où il n'y a qu'une perte focalisée de l'épiderme ; dans ce cas, il est difficile de déterminer si la déficience de l'épiderme est due à l'ulcération ou à un artéfact lié au sectionnement. L'absence de fibrine ou de tissu de granulation dans les zones soupçonnées d'ulcération suggère que l'ulcération apparente est en fait due au sectionnement d'une partie de l'épiderme seulement³³.

↑ Retour

Remarque 8 – Étendue de l'ulcération

Justification/preuves

L'étendue de l'ulcération (mesurée soit en tant que diamètre, soit en tant que pourcentage de la largeur de la tumeur) fournit des informations pronostiques plus précises que la simple présence d'une ulcération³⁴⁻³⁷.

↑ Retour

Remarque 9 – Index mitotique

Justification/preuves

De nombreuses études (dont de très vastes études utilisant la méthode de détermination de l'index mitotique décrite ci-dessous) indiquent que l'index mitotique est un important facteur pronostique pour les mélanomes primitifs localisés^{33,3,38-44,34,45}.

Le nombre de mitoses peut varier considérablement entre les différentes parties d'une tumeur. En vue d'obtenir des résultats uniformes et reproductibles, une méthode standardisée doit être utilisée pour évaluer l'index mitotique⁴⁶. Il est recommandé d'étalonner correctement le diamètre du champ d'un microscope à l'aide d'un micromètre de platine pour déterminer le nombre de champs à fort grossissement qui équivaut à un 1 mm².

Dans la 7^e édition du système de stadification de l'AJCC, la méthode recommandée pour énumérer les mitoses est de trouver une zone dans le derme présentant une activité mitotique évidente (le « point chaud ») et de commencer à compter les mitoses dans cette zone, puis d'étendre la zone de comptage aux champs à fort grossissement immédiatement adjacents, sans chevauchement, représentant une surface de 1 mm². Si aucun point chaud n'est identifié et que les mitoses sont rares et dispersées de façon aléatoire, l'énumération doit commencer dans un champ contenant une mitose, puis s'étendre aux champs à fort grossissement immédiatement adjacents de tissus contenant le mélanome, sans chevauchement, représentant une surface de 1 mm². Lorsque la composante invasive de la tumeur implique une zone < 1 mm², une zone de tissu dermique de 1 mm² qui inclut la tumeur doit être évaluée et le nombre de mitoses par mm² doit être consigné. Le nombre de mitoses doit être communiqué comme un nombre entier/mm². Si aucune mitose n'est identifiée, l'index mitotique peut être enregistré comme « aucune identifiée » ou « 0/mm² ». Cette méthode pour déterminer l'index mitotique d'un mélanome permet une excellente reproductibilité entre observateurs, notamment chez les pathologistes possédant des expériences très variables dans l'évaluation des tumeurs mélanocytaires³³.

La 7^e édition du manuel de détermination du stade de l'AJCC recommande également d'évaluer l'index mitotique dans tous les mélanomes primitifs à des fins pronostiques. Cependant, seule la présence ou l'absence de mitoses dans les tissus minces ($\leq 1,0$ mm d'épaisseur) et non ulcérés a des répercussions sur le stade des mélanomes (c.-à-d. pour séparer les tumeurs de stade pT1a ou pT1b).

Les données démontrant la forte valeur pronostique de l'index mitotique ont été obtenues à partir des sections de routine colorées à l'hématoxyline et à l'éosine provenant de rapports de pathologie du mélanome. Il n'est donc pas recommandé de réaliser ou d'examiner des sections supplémentaires (ou de faire des analyses immunochimiques), au-delà de celles qui seraient habituellement utilisées dans la création du rapport et le diagnostic du mélanome, en vue de déterminer l'index mitotique (c.-à-d. aucune section supplémentaire ne doit être coupée et examinée aux fins de l'index mitotique, même en l'absence de mitoses dans la section initiale, examinée systématiquement).

↑ Retour

Remarque 10 – Satellites

Justification/preuves

Un satellite microscopique correspond à tout nid de cellules tumorales métastatiques distinct de la tumeur primitive (mais pas séparés uniquement par une fibrose ou une inflammation). Les termes « (micro)satellites », « métastases en transit » et « métastases locales » représentent probablement des processus identiques sur le plan biologique avec des implications pronostiques identiques (défavorables)⁴⁷⁻⁵⁰. Les (micro)satellites et les métastases en transit sont inclus dans le même groupe pronostique par l'AJCC^{30-31,50,32}.

↑ Retour

Remarque 11 – Satellites : marges

La présence d'une métastase satellite du mélanome dans une marge d'excision périphérique peut être une indication pour la ré-excision, car cela implique que le mélanome peut s'étendre dans la peau au-delà des marges visibles.

↑ Retour

Remarque 12 – Niveau de Clark

Le niveau de Clark IV ou V est considéré comme un critère tertiaire pour le stade T1b dans les cas sans ulcération et « si l'index mitotique ne peut pas être déterminé ». Ainsi, le niveau de Clark doit être communiqué dans chaque cas où il peut constituer un critère d'augmentation du stade des lésions T1.

Justification/preuves

Le niveau de Clark peut également fournir des informations pronostiques utiles si l'indice de Breslow ne peut pas être déterminé avec exactitude. La plupart des données indiquent que l'indice de Breslow d'un mélanome est un indicateur pronostique plus précis que le niveau de Clark³. Dans la 7^e édition du système de détermination du stade de l'AJCC pour le mélanome (2010), le niveau de Clark n'est plus utilisé comme critère principal pour la définition des tumeurs T1b (qui sont maintenant définies par la présence d'un index mitotique dermique $\geq 1/\text{mm}^2$ ou la présence d'ulcération), sauf dans les cas mentionnés ci-dessus^{30,51,5}.

↑ Retour

Remarque 13 – Invasion lymphovasculaire

Justification/preuves

L'invasion vasculaire est identifiée par la présence de cellules de mélanome au sein de la lumière des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, ou les deux. Cette observation est rare dans les spécimens d'exérèse du mélanome cutané primitif, mais est généralement considérée comme un marqueur de pronostic défavorable^{52-53,54-55}. L'immunohistochimie peut jouer un rôle pour mettre en évidence l'invasion vasculaire^{54,56}.

↑ Retour

Remarque 14 – Lymphocytes infiltrant la tumeur (régression précoce)

Justification/preuves

Pour être considérés comme des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL), les lymphocytes doivent infiltrer et perturber les nids tumoraux et/ou s'opposer directement aux cellules tumorales. L'évaluation et la classification des TIL restent subjectives et sont susceptibles de varier entre observateurs, bien que le consensus puisse être amélioré par des formations. Les rapports sur l'effet pronostique des TIL donnent des résultats différents, mais la plupart suggèrent que la présence de TIL denses ou intenses est associée à un pronostic plus favorable^{57,34,58}. Un récent rapport utilisant un nouveau système de détermination du grade a suggéré une forte association entre les infiltrats de TIL et le statut du ganglion sentinelle ainsi que la survie⁵⁹. L'absence de TIL prédit la positivité du ganglion sentinelle dans un certain nombre d'études récentes^{60,59}.

↑ Retour

Remarque 15 – Régression tumorale (intermédiaire et tardive)

Une réponse immunitaire de l'hôte peut être dirigée contre le mélanome et peut se traduire par l'élimination de tout ou partie de celui-ci ; c'est ce qu'on appelle la régression. Ce phénomène peut être classé en trois étapes temporelles : précoce, intermédiaire et tardive. La régression précoce est signalée par la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL). Les étapes de régression intermédiaire et tardive se traduisent par la perte partielle ou complète du mélanome et sont caractérisées par une fibrose dermique immature (intermédiaire) et mature (tardive), souvent accompagnée par la présence de mélanophages et par l'effacement de l'architecture des papilles dermiques. La plupart des rapports évaluant la signification pronostique de la régression n'ont pas analysé séparément la régression intermédiaire ou tardive.

Justification/preuves

La signification pronostique de la régression (intermédiaire et tardive) est controversée². Selon certaines études, elle laisse présager un pronostic moins favorable (en particulier dans les mélanomes minces)⁶¹, tandis que d'autres suggèrent qu'elle est associée à un résultat clinique plus favorable². Les difficultés dans l'interprétation de ces études incluent le manque d'une définition ou de critères standardisés pour son diagnostic, un biais de sélection et une mauvaise reproductibilité entre observateurs.

↑ Retour

Remarque 16 – Régression tumorale (intermédiaire et tardive) : marges

La régression dans une marge d'excision périphérique est une indication pour la ré-excision, car cela implique que le mélanome peut s'étendre dans la peau au-delà des marges visibles.

↑ Retour

Remarque 17 – Neurotropisme

Justification/preuves

Le neurotropisme est identifié par la présence de cellules de mélanome autour des gaines nerveuses (invasion périneurale) ou dans les nerfs (invasion intraneurale)⁶²⁻⁶⁴. Parfois, la tumeur elle-même peut former des structures neuroïdes (ce que l'on appelle la « transformation neurale », qui est également considérée comme un neurotropisme)^{62,54,56,65}. Les pathologistes doivent veiller à ne pas interpréter la présence de cellules de mélanome autour des nerfs dans la principale masse tumorale (qui représente souvent le « piègeage » des nerfs dans la tumeur en expansion) comme un cas de neurotropisme.

L'infiltration tumorale le long des gaines nerveuses (ou parfois au sein de l'endonèvre) peut être associée à une augmentation du taux de récurrence locale (persistance locale)⁶⁶. Le neurotropisme est fréquent dans le mélanome desmoplastique (mélanome desmoplastique neurotrope), mais peut également survenir dans d'autres formes de mélanome^{64,67-69}. La présence de neurotropisme est associée à un risque accru de récurrence locale et, dans certains cas, est traitée en utilisant des marges d'excision plus larges et/ou par une radiothérapie adjuvante.

↑ Retour

Remarque 18 – Composante de mélanome desmoplastique

Justification/preuves

Le mélanome desmoplastique (MD) est un sous-type rare de mélanome malin caractérisé par des cellules malignes fusiformes séparées par un stroma important fibrocollagénique ou fibromyxoïde. Les mélanomes primitifs peuvent être entièrement ou presque entièrement desmoplastiques (MD « purs ») ou présenter un mélange de composantes desmoplastique et non desmoplastique (MD « mixte »)⁷⁰. En 2004, Busam et coll. ont publié une étude clinicopathologique de patients atteints de mélanome desmoplastique, dans laquelle la subdivision des tumeurs en sous-types « purs » et « mixtes » était en corrélation avec les résultats cliniques⁷¹. Dans cette étude, les auteurs ont classé les mélanomes comme MD « purs » si « la grande majorité (≥ 90 %) de la tumeur invasive était desmoplastique » ou MD « mixtes » si « les caractéristiques typiques des MD étaient mélangées avec des foyers tumoraux cellulaires denses sans fibrose ou desmoplasie » et les zones de MD impliquaient < 90 % et > 10 % du carcinome invasif. Des résultats similaires ont depuis été rapportés par d'autres études^{62-64,66,72-73,71,74-80}. Une amélioration de la survie spécifique à la maladie est observée chez les patients atteints de MD « pur », en comparaison avec les patients à MD « mixte » et ceux atteints de mélanome sans composante desmoplastique^{62-64,66,72-73,71,74-80}. En outre, les métastases ganglionnaires régionales (y compris celles détectées par biopsie du ganglion sentinelle) sont moins courantes chez les patients qui se présentent avec un MD pur localisé sur le plan clinique par rapport à ceux atteints de MD mixte ou de mélanomes conventionnels^{62-64,66,72-73,71,74-80}.

↑ Retour

Remarque 19 – Lésion mélanocytaire associée

Justification/preuves

Bien que n'ayant aucune valeur pronostique connue, la reconnaissance d'une lésion mélanocytaire bénigne associée est pertinente vis-à-vis de la pathogenèse du mélanome, et peut être importante pour les corrélations clinicopathologiques et les études épidémiologiques, cliniques et génétiques⁸¹. La documentation des tumeurs mélanocytaires bénignes associées est également intéressante dans les cas où il peut y avoir une tumeur mélanocytaire résiduelle dans le spécimen de ré-excision, et lorsque cela peut aider à l'interprétation d'une tumeur résiduelle recouvrant une cicatrice comme représentant un pseudomélanome/nævus récidivant, plutôt qu'un mélanome.

Dans certains cas, il peut être difficile, voire impossible de déterminer si une partie de la composante dermique d'une tumeur mélanocytaire constitue un mélanome ou un nævus associé. C'est particulièrement vrai pour les mélanomes composés de petites cellules « nævoïdes » minimalement atypiques, ou dans les cas où la composante dermique d'un mélanome devient plus « mature » avec la profondeur⁸². Une évaluation minutieuse des caractéristiques cytologiques (y compris la présence de mitoses et l'identification d'une seconde population cellulaire distincte) peut aider dans certains cas.

↑ Retour

Remarque 20 – Ganglions lymphatiques

Justification/preuves

Si des ganglions lymphatiques ne sont PAS reçus, cet élément ne doit pas être inclus dans le rapport. Si des ganglions lymphatiques sont soumis, les informations suivantes doivent être consignées :

- le nombre de ganglions sentinelles examinés,
- le nombre de ganglions sentinelles positifs,
- le nombre total de ganglions examinés (sentinelles ou non), et
- le nombre total de ganglions positifs examinés (sentinelles ou non).

D'autres observations microscopiques pertinentes doivent être consignées, le cas échéant. Le statut positif du ganglion sentinelle est le facteur de prédiction le plus robuste de l'issue clinique des patients atteints de mélanome cutané primitif localisé^{59,83-85}. Il y a un certain nombre de difficultés potentielles dans l'examen microscopique des ganglions sentinelles⁸⁶. Le problème le plus courant dans le cadre du diagnostic est de faire la distinction entre les cellules d'un nævus ganglionnaire et les métastases du mélanome. Ce problème peut généralement être résolu par une évaluation minutieuse de l'emplacement, des caractéristiques morphologiques et de la coloration immunohistochimique des cellules et, dans certains cas, en comparant la cytologie des mélanocytes ganglionnaires avec les cellules du mélanome primitif invasif. Les nævi ganglionnaires sont généralement situés dans la capsule fibreuse et les trabécules des ganglions lymphatiques (mais peuvent parfois être observés au sein du parenchyme ganglionnaire). Ils sont constitués de petites cellules cytologiquement anodines, dépourvues d'activité mitotique et présentant une forte immunoréactivité

diffuse pour S-100 et Melan-A, une coloration minimale pour HMB-45 et un faible indice de prolifération Ki-67 (< 2 %). En revanche, les dépôts de mélanome dans les ganglions sentinelles sont typiquement situés dans le sinus sous-capsulaire ou le parenchyme et comportent souvent de grandes cellules atypiques du point de vue cytologique avec des nucléoles de proéminence variable, une activité mitotique, une positivité pour HMB-45 et pour Ki-67 (variable, mais généralement > 2 %) ⁸⁷⁻⁸⁸. D'autres cellules positives pour S-100 parfois observées dans les ganglions incluent les cellules interdigitées (cellules dendritiques présentatrices d'antigènes), les nerfs et, occasionnellement, les macrophages. Elles peuvent généralement être distinguées des cellules de mélanome en fonction de leurs emplacement, taille, forme, caractéristiques nucléaires et cytoplasmiques, distribution dans le ganglion lymphatique et profil immunohistochimique ⁸⁹. Une coloration positive pour Melan-A/MART-1 d'un petit nombre de cellules dans la partie intraparenchymateuse des ganglions lymphatiques de patients sans antécédents de mélanome a été signalée. À notre avis, il faut veiller à ne pas interpréter les cellules isolées positives pour Melan-A/MART-1 (ou pour HMB-45) dans les ganglions lymphatiques sentinelles comme étant un mélanome en l'absence d'autres éléments probants (tels que l'atypie cytologique, l'activité mitotique ou la positivité immunohistochimique pour HMB-45 et un index Ki-67/MIB-1 élevé). Selon notre expérience, la présence de telles cellules est devenue un problème de diagnostic plus fréquent ces dernières années, vraisemblablement en raison de l'utilisation d'anticorps et de techniques immunohistochimiques plus sensibles ⁹⁰⁻⁹¹. Ces cellules pourraient représenter des cellules de nævus, des macrophages transportant passivement des antigènes associés au mélanome, ou certains autres types cellulaires porteurs d'antigènes présentant une réaction croisée avec Melan-A/MART-1. De même, une coloration faiblement positive pour HMB-45 est parfois observée dans les macrophages chargés de pigment.

↑ Retour

Remarque 21 – Ganglions lymphatiques sentinelles

Justification/preuves

Les paramètres histologiques des dépôts de mélanome dans les ganglions lymphatiques sentinelles permettent de prédire la présence ou l'absence de tumeur dans les ganglions non sentinelles ainsi que les résultats cliniques ⁹²⁻¹⁰⁵. S'il y a seulement un petit nombre de cellules de mélanome métastatique dans le sinus sous-capsulaire du ganglion sentinelle, le pronostic du patient est très bon et la probabilité de trouver des métastases supplémentaires dans un spécimen de dissection ganglionnaire complète est très faible. Cependant, s'il y a plusieurs dépôts importants de cellules de mélanome qui vont profondément dans la partie centrale du ganglion sentinelle, le pronostic est bien pire et la probabilité de trouver des métastases supplémentaires dans un spécimen de dissection ganglionnaire complète est beaucoup plus élevée. Les paramètres du ganglion sentinelle prédictifs du statut des autres ganglions et de la survie incluent la taille des métastases, la profondeur de pénétration de la tumeur (aussi appelée profondeur maximale sous-capsulaire ou épaisseur centripète, définie comme la distance maximale des cellules de mélanome à la bordure interne de la capsule du ganglion), l'emplacement des dépôts de tumeur dans le ganglion sentinelle, le pourcentage de la surface du ganglion sentinelle atteinte et la présence d'extension extracapsulaire. Cependant, la robustesse des caractéristiques individuelles des métastases de mélanome dans le ganglion sentinelle pour prédire l'atteinte des ganglions non sentinelle, ainsi que la survie, qui a été rapportée dans certaines études n'a pas été confirmée par d'autres. La détermination de certains de ces paramètres n'est pas toujours fiable, car les dépôts tumoraux sont souvent de forme irrégulière, leurs limites peuvent être difficiles à discerner, et la charge tumorale dépend, dans une certaine mesure, des protocoles de sectionnement. En effet, un échantillonnage plus intensif peut révéler d'autres dépôts de tumeur ou démontrer des dépôts plus étendus dans les sections plus profondes ¹⁰⁶.

↑ Retour

Remarque 22 – Sous-types de mélanomes

Justification/preuves

Les sous-types courants (mélanome à extension superficielle, mélanome nodulaire et mélanome de type lentigo malin) n'ont que peu ou pas de valeur pronostic indépendante de l'épaisseur de la tumeur ; leur interprétation est subjective et sujette à variation entre observateurs^{107-109,2,110} et leur utilisation est principalement à des fins de corrélation clinicopathologique. Néanmoins, la classification histogénétique conventionnelle du mélanome (dite « de Clark ») souligne les très nombreuses formes cliniques et histologiques du mélanome qui, si elles ne sont pas reconnues par les cliniciens et les pathologistes, conduiront inévitablement à un retard dans le diagnostic et à des résultats cliniques défavorables¹¹¹. La classification conventionnelle a été critiquée parce que les critères sur lesquels elle se fonde incluent des caractéristiques cliniques (telles que l'emplacement du mélanome) et des caractéristiques histopathologiques non tumorales (telles que le caractère de l'épiderme associé et le degré d'élastose solaire), ainsi qu'en raison du chevauchement des caractéristiques, de l'absence d'une association indépendante avec les résultats pour le patient et de la pertinence minimale en tant que déterminant de la prise en charge clinique.

Des données épidémiologiques et de génétique moléculaire suggèrent que certains sous-groupes de mélanomes sont associés à des altérations génétiques particulières. Les mutations identifiées dans les mélanomes ont inclus celles des gènes NRAS (15 à 20 %), BRAF (50 %), KIT (2 %) et GNAQ/GNA11 (50 % des mélanomes uvéaux). Il existe des associations entre la présence de certaines mutations et le site anatomique d'un mélanome ou le degré d'élastose solaire^{81,112}. Une comparaison de la classification clinicopathologique conventionnelle du mélanome avec une classification fondée sur le statut des mutations somatiques révèle des similitudes remarquables. Par exemple, les mélanomes associés à des dommages solaires importants (les mélanomes de type lentigo malin) présentent généralement des mutations de NRAS et parfois de KIT, alors que les mélanomes à extension superficielle qui se produisent dans les zones de peau exposées au soleil par intermittence ont souvent des mutations de BRAF. Les mélanomes à KIT muté concernent le plus souvent des sièges dans les extrémités (mélanome acral lentigineux) et les muqueuses. Néanmoins, le degré de précision de la détermination du sous-type histogénétique de mélanome (ou l'évaluation histopathologique) pour prédire l'état de mutation d'un mélanome n'est pas suffisant pour remplacer les tests de mutations dans le cadre de la prise en charge des patients.

↑ Retour

Remarque 23 – Stade pathologique (AJCC, 7^e édition)* – Tumeur primitive (T)

Justification/preuves

Dans la 7^e édition du système de stadification de l'AJCC/UICC pour le mélanome, l'épaisseur de la tumeur et l'ulcération continuent à définir les catégories T2, T3 et T4. De plus, les mélanomes T1b peuvent aussi être définis par un index mitotique dermique > 1/mm² ou par l'ulcération, plutôt que par le niveau d'invasion de Clark (comme dans la 6^e édition)³².

Le niveau de Clark IV ou V est considéré par l'AJCC comme un critère tertiaire pour le stade T1b dans les cas sans ulcération et « si l'index mitotique ne peut pas être déterminé »³⁰.

Le document de référence : TNM Supplement: A commentary on uniform use, 4th Edition (C. Wittekind) peut être utile lors de la détermination du stade¹¹³.

* American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois, États-Unis. La source originale de ce contenu est l'AJCC Cancer Staging Manual, 7^e édition (2010), publié par Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com. Mise à jour : 1^{er} juillet 2011. Permission de reproduction en instance.

↑ Retour

Remarque 24 – Stade pathologique (AJCC, 7e édition)* – Ganglions lymphatiques régionaux (N)

Justification/preuves

Selon les recommandations de détermination du stade de l'AJCC, lorsque les informations disponibles sont insuffisantes pour déterminer la sous-catégorie de stade N au moment de la création d'un rapport sur le mélanome primitif, le stade consigné doit être « NX ».

Dans la 7^e édition du système de détermination du stade de l'AJCC/UICC pour le mélanome, les catégories N1 et N2 restent réservées, respectivement, à une atteinte ganglionnaire microscopique et macroscopique (et une biopsie du ganglion sentinelle est recommandée pour la stadification pathologique). La positivité des ganglions lymphatiques est définie par la présence de cellules de mélanome identifiées sur sections colorées à l'hématoxyline et à l'éosine ou sur sections colorées par immunohistochimie uniquement. D'autres critères pour la catégorie N sont les satellites, les métastases en transit et les microsattellites. Le stade M continue à être déterminé à la fois par l'emplacement des métastases à distance et la lactate déshydrogénase (LDH), mais les patients présentant des métastases isolées à l'échelle régionale provenant d'un site primitif inconnu doivent être classés au stade III plutôt qu'au stade IV, car leur pronostic correspond à celui d'une maladie de stade III provenant d'un site primitif connu.

Le comité de stadification de l'AJCC a éliminé la désignation MX de la 7^e édition du système TNM de l'AJCC/UICC. L'affectation pathologique de la présence de métastases (pM1) nécessite une biopsie positive pour le cancer provenant d'un site métastatique.

* American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois, États-Unis. La source originale de ce contenu est l'AJCC Cancer Staging Manual, 7^e édition (2010), publié par Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com. Mise à jour : 1^{er} juillet 2011. Permission de reproduction en instance.

↑ Retour

Références

1. Scolyer RA, Thompson JF, Stretch JR. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *Journal of Surgical Oncology* 2004;86(4):200–211.
2. Scolyer RA, Mihm Jr MC, Cochran AJ, Busam KJ, McCarthy SW. Pathology of melanoma. In: Balch CM, Houghton Jr A, Sober A, Soong SJ, editors. *Cutaneous Melanoma*. 5 ed. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing; 2009. p 205–248.
3. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong S-J, Scolyer RA, Watson GF, Colman MH, Zhang Y. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. Analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97(6):1488–1498.
4. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, . A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Annals of Surgery* 1978;188(6):732–742.

5. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(16):3622–3634.
6. Scolyer RA, Crotty KA, Palmer AA, McCarthy SW. Pagetoid spread of melanocytes in Spitz naevi: authors' reply *Pathology* 2002;34(6):591.
7. Tan K-B, Murali R, Thompson JF, Arnold CJ, McCarthy SW, Scolyer RA. Current perspectives on the pathologic diagnosis and reporting of melanocytic tumors. *Italian Journal of Dermatology and Venereology* 2007;142(2):83–97.
8. Scolyer RA, Prieto VG. Melanoma pathology: important issues for clinicians involved in the multidisciplinary care of melanoma patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2011;20(1):19-37.
9. Scolyer RA, Thompson JF, McCarthy SW, Strutton GM, Elder DE. Incomplete biopsy of melanocytic lesions can impair the accuracy of pathological diagnosis. *Australasian Journal of Dermatology* 2006;47(1):71–73.
10. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005;365(9460):687–701.
11. Scolyer RA, McCarthy SW, Elder DE. Frontiers in melanocytic pathology. *Pathology* 2004;36(5):385–386.
12. Armour K, Mann S, Lee S. Dysplastic naevi: to shave, or not to shave? A retrospective study of the use of the shave biopsy technique in the initial management of dysplastic naevi. *Australasian Journal of Dermatology* 2005;46(2):70–75.
13. Dymock RB, Menz J. Recurrent melanocytic naevi following partial removal (pseudomelanoma). *Australasian Journal of Dermatology* 1986;27(2):67–69.
14. Kornberg R, Ackerman AB. Pseudomelanoma: recurrent melanocytic nevus following partial surgical removal. *Archives of Dermatology* 1975;111(12):1588–1590.
15. Suster S. Pseudomelanoma. A pathologist's perspective. *International Journal of Dermatology* 1986;25(8):506–507.
16. Thompson JF, Ollila DW. Optimum excision margins for melanoma. *Lancet* 2011;378:1608-1610.
17. Pasquali S, Haydu LE, Scolyer RA et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg* 2013;258:152-157.
18. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004835.
19. Heenan PJ. Local recurrence of melanoma. *Pathology* 2004;36(5):491–495.
20. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow Excision (1-cm Margin) - A Safe Procedure For Thin Cutaneous Melanoma. *Archives of Surgery* 1992;126:438-441.
21. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000.;89:1495-1501.
22. Balch CM, Soong S, Smith T et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Annals of Surgical Oncology* 2001;8:101-108.
23. Khayat D, Rixe O, Martin G et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick) - Long-term results of a large European multicentric phase III study. *Cancer* 2003; 97:1941-1946.
24. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *New England Journal of Medicine* 2004;350:757-766.
25. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010;46:270-283.
26. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L et al. . Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2010;163:238-256.
27. Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK et al. Melanoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2009;7:250-275.

28. Shiau CJ, Thompson JF, Scolyer RA. Controversies and evolving concepts in the diagnosis, classification and management of lentigo maligna. *Expert Rev Dermatol* 2013;8:195-214.
29. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Annals of Surgery* 1970;172(5):902–908.
30. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed.: New York, NY.: Springer; 2010.
31. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(16):3635–3648.
32. AJCC (American Joint Committee on Cancer). *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. New York: Springer-Verlag; 2002.
33. Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LX, Colman MH, Lo S, McCarthy SW, Palmer AA, Nicoll KD, Dutta B, Slobedman E, Watson GF, Stretch JR. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. *American Journal of Surgical Pathology* 2003;27(12):1571–1576.
34. Clark W, Jr, Elder D, Guerry D, Braitman L, Trock B, Schultz D, Jynnestvedt M, Halpern A. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *Journal of the National Cancer Institute* 1989;81(24):1893–1904.
35. Grande Sarpa H, Reinke K, Shaikh L, Leong SP, Miller JRr, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneous melanoma. *American Journal of Surgical Pathology* 2006;30(11):1396–1400.
36. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong S, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45(12):3012–3017.
37. in't Hout FEM, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* in press.
38. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology* 2005;32(4):268–273.
39. Gimotty P, Elder D, Fraker D, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R, Ming ME, Schuchter L, Spitz FR, Czerniecki BJ, Guerry D. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(9):1129–1134.
40. Ostmeier H, Fuchs B, Otto F, Mawick R, Lippold A, Krieg V, Suter L. Can immunohistochemical markers and mitotic rate improve prognostic precision in patients with primary melanoma? *Cancer* 1999;85(11):2391–2399.
41. Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *European Journal of Cancer* 2002;38(4):511–516.
42. Gimotty P, Van Belle P, Elder DE, Murry T, Montone KT, Xu X, Hotz S, Raines S, Ming ME, Wahl P, Guerry D. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(31):8048–8056.
43. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Morena-Picot S, Insa A, Fortea J. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Research* 2005;15(3):169–177.
44. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, Scolyer RA, Milton GW, McCarthy WH, Colman MH, McGovern VJ. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Annals of Surgical Oncology* 2004;11(4):426–433.
45. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, Flaherty KT, Gimotty PA, Johnson T, Johnson MM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Eggermont AM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Sondak VK. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011 Jun 1;29(16):2199-2205.
46. Scolyer RA, Thompson JF. Mitotic rate in melanoma should be recorded as the number of mitoses per mm² (not per high power field): surgeons tell your pathologists! . *Am J Surg Pathol* 2013;In press.

47. Harrist TJ, Rigel DS, Day CLJ, Sober AJ, Lew RA, Rhodes AR, Harris MN, Kopf AW, Friedman RJ, Golomb FM, Cosimi AB, Gorstein F, Malt RA, Wood WC, Postel A, Hennessey P, Gumport SL, Roses DF, Mintzis MM, Raker JW, Fitzpatrick TB, Mihm Jr MC. 'Microscopic satellites' are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984;53(10):2183–2187.
48. León P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark Jr WH. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Archives of Surgery* 1991;126(12):1461–1468.
49. Day Jr CL, Harrist TJ, Gorstein F, Sober AJ, Lew RA, Friedman RJ, Pasternack BS, Kopf AW, Fitzpatrick TB, Mihm Jr MC. Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Annals of Surgery* 2001;194(1):108–112.
50. Shaikh L, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller 3rd JR, Kashani-Sabet M. The role of microsatellites as a prognostic factor in primary malignant melanoma. *Archives of Dermatology* 2005;141:739–742.
51. Kelly J, Sagebiel R, Clyman S, Blois M. Thin level IV malignant melanoma — a subset in which level is the major prognostic indicator. *Annals of Surgery* 1985;202(1):98–103.
52. Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Koutsis J, Braun-Falco O. Low- and high-risk malignant melanoma. I. Evaluation of clinical and histological prognosticators in 585 cases. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1983;19(2):227–235.
53. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller 3rd JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Archives of Dermatology* 2001;137(9):1169–1173.
54. Yun SJ, Gimotty PA, Hwang WT et al. High lymphatic vessel density and lymphatic invasion underlie the adverse prognostic effect of radial growth phase regression in melanoma. *Am J Surg Pathol Case Rev* 2011;35:235-242.
55. Xu X, Chen L, Guerry D et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:229-237.
56. Petersson F, Diwan AH, Ivan D et al. Immunohistochemical detection of lymphovascular invasion with D2-40 in melanoma correlates with sentinel lymph node status, metastasis and survival. *J Cutan Pathol* 2009;36:1157-1163.
57. Clemente CG, Mihm MC, Jr, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996;77(7):1303–1310.
58. Mihm Jr MC, Clemente CG, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Laboratory Investigation* 1996;74(1):43–47.
59. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, Saw RP, Thompson JF. Tumor-infiltrating lymphocyte grade (TIL grade) is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in cutaneous melanoma patients. *J Clin Oncol* 2012;30:2678-2683.
60. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(7):869–875.
61. Cook MG, Spatz A, Brocker EB, Ruitter DJ. 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. *Journal of Pathology* 2002;197:188–193.
62. Smithers BM, McLeod GR, Little JH. Desmoplastic, neural transforming and neurotropic melanoma: a review of 45 cases. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1990;60(12):967–972.
63. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, Barnhill R. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer* 1995;75(2):478–494.
64. McCarthy SW, Crotty KA, Scolyer RA. Desmoplastic melanoma and desmoplastic neurotropic melanoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasian A, editors. *World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2006. p 76–78.
65. Pasquali S, van der Ploeg AP, Mocellin S et al. Lymphatic biomarkers in primary melanomas as predictors of regional lymph node metastasis and patient outcomes. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013;26:326-337.

66. Baer SC, Schultz D, Synnestvedt M, Elder DE. Desmoplasia and neurotropism. Prognostic variables in patients with stage I melanoma. *Cancer* 1995;76(11):2242–2247.
67. Murali R, Shaw HM, Lai K et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients. *Cancer* 2010;116:4130-4138.
68. Sassen S, Shaw HM, Colman MH et al. The complex relationships between sentinel node positivity, patient age, and primary tumor desmoplasia: analysis of 2303 melanoma patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:630-637.
69. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer* 2008;113:2770-2778.
70. Scolyer RA, Thompson JF. Desmoplastic melanoma: a heterogeneous entity in which subclassification as “pure” or “mixed” may have important prognostic significance. *Ann Surg Oncol* 2005;12:197-199.
71. Busam K, Mujumdar U, Hummer A, Nobrega J, Hawkins W, Coit D, Brady M. Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *American Journal of Surgical Pathology* 2004;28(11):1518–1525.
72. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ, McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* 1998;83(6):1128–1135.
73. Jain S, Allen PW. Desmoplastic malignant melanoma and its variants. A study of 45 cases. *American Journal of Surgical Pathology* 1989;13(5):358–373.
74. Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L, Panageas KS, Coit DG, Gyorki DE, Linehan DC, Brady MS. Desmoplastic melanoma: a pathologically and clinically distinct form of cutaneous melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 2005;12(3):207–213.
75. Gyorki DE, Busam K, Panageas K, Brady MS, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous desmoplastic melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 2003;10(4):403–407.
76. Pawlik TM, Ross MI, Prieto VG, Ballo MT, Johnson MM, Mansfield PF, Lee JE, Cormier JN, Gershenwald JE. Assessment of the role of sentinel lymph node biopsy for primary cutaneous desmoplastic melanoma. *Cancer* 2006;106(4):900–906.
77. Arora A, Lowe L, Su L, Rees R, Bradford C, Cimmino VC, Chang AE, Johnson TM, Sabel MS. Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer* 2005;104(7):1462–1467.
78. Shaw HM, Quinn MJ, Scolyer RA, Thompson JF. Survival in patients with desmoplastic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(8):E12–E13.
79. Busam KJ. Cutaneous desmoplastic melanoma. *Advances in Anatomic Pathology* 2005;12(2):92–102.
80. McCarthy S, Scolyer R, Palmer A. Desmoplastic melanoma: a diagnostic trap for the unwary. *Pathology* 2004;36(5):445–451.
81. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New England Journal of Medicine* 2005;353(20):2135–2147.
82. McCarthy SW, Scolyer RA. Pitfalls and important issues in the pathologic diagnosis of melanocytic tumors. *Ochsner J* 2010;10:66-74.
83. Chakera AH, Hesse B, Burak Z et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713-1742.
84. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW et al. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol* 2008;25:100-111.
85. Scolyer RA, Murali R, Satzger I et al. The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg Oncol* 2008;17:165-174.
86. Starz H. Pathology of the sentinel lymph node in melanoma. *Semin Oncol* 2004;31:357-362.
87. Carson KF, Wen DR, Li PX et al. Nodal nevi and cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol* 1996;20:834-840.
88. Messina JL, Glass LF, Cruse CW et al. Pathologic examination of the sentinel lymph node in malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:686-690.
89. Li LX, Scolyer RA, Ka VS et al. Pathologic review of negative sentinel lymph nodes in melanoma patients with regional recurrence: a clinicopathologic study of 1152 patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1197-1202.
90. Itakura E, Huang RR, Wen DR et al. “Stealth” melanoma cells in histology-negative sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1657-1665.

91. Yan S, Brennick JB. False-positive rate of the immunoperoxidase stains for MART1/MelanA in lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 2004;28:596-600.
92. Kunte C, Geimer T, Baumert J et al. Analysis of predictive factors for the outcome of complete lymph node dissection in melanoma patients with metastatic sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:655-662 quiz 637.
93. Murali R, Desilva C, Thompson JF et al. Factors predicting recurrence and survival in sentinel lymph node-positive melanoma patients. *Ann Surg* 2011;253:1155-1164.
94. Ariyan C, Brady MS, Gonen M et al. Positive nonsentinel node status predicts mortality in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:186-190.
95. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008;248:949-955.
96. Francischetto T, Spector N, Neto Rezende JF et al. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1152-1158.
97. Cochran AJ, Wen DR, Huang RR et al. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. *Mod Pathol* 2004;17:747-755.
98. Dewar DJ, Newell B, Green MA et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:3345-3349.
99. Wiener M, Acland KM, Shaw HM et al. Sentinel node positive melanoma patients: prediction and prognostic significance of nonsentinel node metastases and development of a survival tree model. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1995-2005.
100. Younan R, Bougrine A, Watters K et al. Validation study of the s classification for melanoma patients with positive sentinel nodes: the Montreal experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1414-1421.
101. Starz H, Balda BR, Kramer KU et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001;91:2110-2121.
102. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 2011;29:2206-2214.
103. Murali R, Desilva C, Thompson JF et al. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28:4441-4449.
104. Cadili A, Scolyer RA, Brown PT et al. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3015-3020.
105. Scolyer RA, Li LX, McCarthy SW et al. Micromorphometric features of positive sentinel lymph nodes predict involvement of nonsentinel nodes in patients with melanoma. *Am J Clin Pathol* 2004;122:532-539.
106. Murali R, Cochran AJ, Cook MG et al. Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma. *Cancer* 2009;115:5026-5037.
107. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand: Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington; 2008.
108. Barnhill RL. Malignant melanoma. In: Barnhill RL, Piepkorn M, Busam KJ, editors. *Pathology of Melanocytic Nevi and Malignant Melanoma*. 2 ed. New York: Springer Publishing; 2004. p 238-356.
109. Massi D, LeBoit PE. Patterns of melanoma in situ. *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma*. Wurzburg, Germany: Steinkopff Verlag Darmstadt; 2004. p 413-429.
110. Weyers W, Euler M, Diaz-Cascajo C, Schill WB, Bonczkowitz M. Classification of cutaneous malignant melanoma: a reassessment of histopathologic criteria for the distinction of different types. *Cancer* 1999;86(2):288-299.
111. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol* 2011;5(2):124-136.

112. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(11):806–812.
113. Wittekind C, editor. *TNM Supplement : A Commentary on Uniform Use: The Union for International Cancer Control (UICC)*, Wiley-Blackwell; 2012.