

Nota 1 — Local do tumor

Razão/suporte baseado em evidências:

1. São necessárias informações suficientes para localizar a lesão para terapêutica posterior. Um diagrama ou fotografia podem facilitar a localização.¹⁻²
2. Quando comparados com outros fatores de prognóstico conhecidos, os melanomas na área da cabeça e do pescoço, no dorso e no esqueleto axial têm um prognóstico pior do que as lesões em extremidades.³⁻⁵
3. O local anatômico do tumor pode também afetar a interpretação patológica das características histológicas observadas, o que pode, por sua vez, influenciar o diagnóstico patológico apresentado. Por exemplo, a ocorrência de nevos em determinados locais (que incluem as palmas das mãos, as solas dos pés, os dedos dos pés e das mãos, os locais de flexão, os órgãos genitais, a mama e o ouvido) apresentam muitas vezes características que seriam consideradas evidências favoráveis ao melanoma em tumores melanocíticos que ocorram noutros locais.^{1-2,6-7}

↑ Retroceder

Nota 2 — Lateralidade da amostra

Razão/suporte baseado em evidências:

A informação sobre a lateralidade da amostra é necessária para fins de identificação e para localização da lesão para terapêutica posterior.

↑ Retroceder

Nota 3 — Tipo de amostra

Razão/suporte baseado em evidências:

Apesar de as considerações clínicas serem importantes na determinação da técnica de biopsia mais adequada para um tumor melanocítico, o tipo de biopsia realizado pode afetar a exatidão da avaliação patológica.⁸⁻⁹ Por vezes, são realizadas biopsias parciais de lesões melanocíticas. As possíveis razões incluem uma suspeita muito baixa de melanoma, a lesão melanocítica ser grande ou estar situada numa área sensível do ponto de vista cosmético e, em alguns casos, não haver suspeita clínica de a lesão ser melanocítica (p. ex., muitas lesões melanocíticas não exibem pigmentos a nível clínico).

Além disso, a correlação do tipo de procedimento com o material recebido pode ser importante para a segurança do doente. Por exemplo, se o médico indicar que o procedimento foi uma biopsia por punção, mas a amostra examinada for pele em forma oval, é possível que possa ter havido uma identificação incorreta da amostra.

Uma biopsia por excisão com margens em volta do tumor estreitas é habitualmente o método de biopsia mais adequado quando há suspeita clínica de tumor melanocítico.¹⁰ Isto permite uma avaliação exata e permitirá o planeamento adequado do tratamento definitivo em caso de confirmação de diagnóstico de melanoma.

As biopsias incompletas de tumores melanocíticos (punção, incisão, cureta e algumas biopsias por raspagem superficiais) podem contribuir para erro no diagnóstico patológico, devido a colheita de amostra não representativa de um tumor heterogéneo (ou seja, uma biopsia parcial pode colher apenas a parte benigna de uma lesão e falhar um melanoma coexistente) ou podem não fornecer tecido suficiente para avaliação adequada dos critérios patológicos necessários para permitir o diagnóstico correto.^{11,9,12} Apesar disso, a colheita de amostra parcial de tumores melanocíticos continua a ser uma prática clínica em algumas circunstâncias, como lesões pigmentadas grandes em localizações desafiantes do ponto de vista cirúrgico como, por exemplo, o rosto ou os dedos.

Os critérios do diagnóstico patológico para o melanoma incluem características a nível da periferia e da profundidade do tumor, que podem não estar incluídas numa biopsia incompleta. Outro potencial problema de uma biopsia incompleta de um nevo é que pode voltar a crescer a partir de nevocitos residuais após remoção incompleta. Os nevos em regeneração apresentam frequentemente muitas características histológicas que ocorrem comumente em melanomas (incluindo invasão epidérmica pagetoide, atipia citológica, mitoses dérmicas ocasionais e positividade para HMB45). Por estas razões, tais lesões foram designadas por “pseudomelanomas” e são propensas a serem sobrediagnosticadas como melanomas.¹³⁻¹⁵

Biopsias incompletas de melanomas também podem fornecer uma avaliação inexata de importantes características patológicas, tais como a espessura de Breslow. A avaliação exata das características patológicas de um melanoma primário permite uma estimativa fiável do prognóstico; serve igualmente de guia na seleção do tratamento adequado (largura das margens de excisão, adequação da biopsia de gânglio linfático sentinela); a avaliação patológica inexata pode levar a terapêutica inadequada (normalmente insuficiente).

↑ Retroceder

Nota 4 — Outra(s) lesão(ões)

Razão/suporte baseado em evidências:

Outras lesões são frequentemente nevos ou outras lesões benignas, mas é particularmente importante identificar a presença de metástases satélite, pois estas pressagiam um prognóstico pior.

↑ Retroceder

Nota 5 — Margem cirúrgica/bordos do tecido

Razão/suporte baseado em evidências:

As medições das margens até ao 1 mm mais próximo são suficientes para fins de orientação de tratamento posterior. Se o melanoma se situar no intervalo de 2 mm em relação à linha de ressecção, recomenda-se que a medição da margem seja registada para a medição de 0,1 mm mais próxima.¹⁶

O tratamento padrão do melanoma primário é a excisão local ampla da pele e do tecido subcutâneo à volta do melanoma. Tal tratamento definitivo não é normalmente realizado até o diagnóstico patológico de melanoma ter sido estabelecido. O objetivo é realizar a excisão cirúrgica de todos os componentes do melanoma in situ e invasivo. O envolvimento da margem cirúrgica pode resultar

em novo crescimento ou em metástases a partir do melanoma residual, o que pode afetar adversamente o resultado para o doente.¹⁷⁻¹⁹ Com base em vários ensaios controlados aleatorizados²⁰⁻²⁴, as diretrizes nacionais de vários países recomendaram margens de excisão amplas de acordo com a espessura do melanoma cutâneo primário.²⁵⁻²⁷ Os ensaios basearam-se nas margens cirúrgicas medidas clinicamente no momento da excisão ampla. A medição clínica das margens de excisão amplas é uma medida menos precisa da extensão da excisão de tecidos normais à volta do tumor do que das margens histopatológicas. Contudo, estão disponíveis muito poucas evidências da relação entre a margem medida histopatologicamente e a recorrência local, em trânsito e regional.

O fornecimento de dados sobre a distância do melanoma a partir das margens pode ser útil não só aos médicos para orientação do tratamento do doente, mas também aos patologistas quando examinam qualquer amostra subsequente (p. ex., amostra de nova excisão ou para determinar se o tumor recorrente no local primário representa persistência local do melanoma ou uma metástase). A definição da extensão periférica do componente epidérmico de um melanoma pode ser difícil e subjetiva, sobretudo no caso de melanomas que surgem em pele cronicamente danificada pelo sol, na qual as alterações periféricas se fundem com as relacionadas com os efeitos de lesões solares crónicas e também no caso de melanomas acrais (e mucosais).²⁸

 **Retroceder**

Nota 6 — Espessura de Breslow

Razão/suporte baseado em evidências:

A espessura de Breslow é o fator de prognóstico isolado mais importante para o melanoma primário localizado clinicamente.³ A espessura de Breslow é medida desde o topo da camada granulosa da epiderme (ou, se a superfície estiver ulcerada, desde a base da úlcera) até às células invasivas mais profundas em toda a base larga do tumor (derme/subcutâneo), conforme descrito por Breslow.^{29,2,30} Extensões profundas, verticais do tumor, perpendiculares à base devem ser assumidas como sendo perianexos e não devem ser incluídas nas espessura de Breslow.

Para promover a consistência na avaliação da espessura de Breslow, é importante salientar os seguintes pontos:

1. A espessura de Breslow só pode ser avaliada em cortes de tecido cortados perpendicularmente à superfície epidérmica. De outro modo, deve incluir-se uma nota com a indicação “o corte de tecido foi cortado tangencialmente, pelo que não é possível fornecer com exatidão a espessura de Breslow”. Apesar disso, em alguns cortes de tecido cortados tangencialmente, é frequentemente possível apresentar a espessura do tumor medida tangencialmente. Este parâmetro pode ser clinicamente útil, porque se pode inferir de forma razoável que a verdadeira espessura de Breslow tem de ser inferior a esta medição, o que deverá ser indicado com clareza no relatório, quando adequado. Noutras ocasiões, em especial quando a epiderme não é visualizada, não é possível fornecer a espessura do tumor e tem de se obter informação adicional a partir de outros fatores (incluindo ulceração, taxa mitótica e nível de Clark). Quando cortes de tecido forem cortados tangencialmente, pode ser vantajoso derreter o bloco de parafina e voltar a impregnar o tecido, porque pode depois ser possível obter cortes de tecido perpendiculares para determinação da espessura de Breslow.
2. A espessura de Breslow deve ser medida da forma habitual quando existir regressão dérmica (ou seja, regressão dérmica que se prolongue para uma espessura superior à do melanoma não deve ser incluída na medição da espessura de Breslow).

3. No caso da extensão do melanoma à zona perianexos (ou seja, o tecido adventício ou extra-adventício adjacente aos apêndices da pele aparece normalmente como uma extensão ou “língua” de tumor que se prolonga além da profundidade da massa do tumor principal), não se tem a certeza, a partir das evidências atuais, se a medição da espessura do tumor deve ser realizada para uma previsão mais exata do prognóstico do doente. (Isto não inclui o envolvimento dos anexos pelo melanoma, que é considerado doença in situ.) Em geral, concorda-se que as medições da espessura não se devem basear na extensão para a zona perianexos (quer seja a extensão adventícia ou extra-adventícia perianexos), exceto quando for o único foco da invasão. Nessa circunstância, a espessura de Breslow pode ser medida desde a camada interior do epitélio da bainha da raiz externa ou da superfície luminal interior das glândulas sudoríparas até à maior extensão de infiltração na derme perianexos. A profundidade da extensão de tais focos abaixo da camada granulosa da epiderme também pode ser medida e apresentada no relatório (devendo, no entanto, ser claramente indicado como as medições foram obtidas e que a medição perianexos representa uma estimativa da “verdadeira” espessura de Breslow).
4. A espessura de Breslow não pode ser determinada se uma biopsia superficial cortar um melanoma e incluir apenas a sua parte superficial. Em tais ocasiões, o patologista só pode apresentar no relatório que o melanoma tem “pelo menos” uma certa espessura. A correlação com a amostra de nova excisão é necessária.
5. Podem surgir outros problemas resultantes de diferentes interpretações da natureza das células dérmicas (ou seja, se representam melanoma ou nevo preexistente) e dos tumores com arquitetura verruciforme.
6. A inclusão da disseminação neurotrópica do melanoma na medição da espessura de Breslow é controversa. Neste caso, recomenda-se que a espessura do tumor, incluindo e excluindo o componente neurotrópico, seja registada no relatório de patologia.
7. As metástases satélite, conforme abordado de seguida em detalhe, são focos de tumor descontínuos do tumor primário (que representam provavelmente metástases locais) e não devem ser incluídas na medição da espessura do tumor.
8. Em algumas ocasiões, sobretudo quando o melanoma surge associado a um nevo, pode ser difícil distinguir células de melanoma “nevoide” pequeno de células de nevo, o que pode ter implicações na medição da espessura do tumor. Uma avaliação cuidadosa das características arquiteturais e sobretudo citológicas deve ajudar na distinção, embora isto seja por vezes difícil, subjetivo e propenso a variabilidade entre observadores.

O método padrão para a medição da espessura do tumor em lesões ulceradas pode levar a uma subestimativa da espessura, uma vez que a medição recomendada desde a base da úlcera até à base do tumor não considera a quantidade de tumor perdida através da ulceração.

A espessura (medida desde o topo da camada granulosa) de qualquer zona de regressão pode ser igualmente registada no relatório patológico (mas não representa a espessura de Breslow).

 **Retroceder**

Nota 7 — Ulceração

Razão/suporte baseado em evidências:

A ulceração é um componente integral do sistema de estadiamento da AJCC/UICC e é um fator preditivo independente do desfecho em doentes com melanoma cutâneo primário clinicamente localizado.³⁰⁻³²

A avaliação da presença de ulceração pode ser difícil em lesões recentemente submetidas a biopsia e nos casos em que existe apenas uma perda focal da epiderme; nestes casos, é difícil determinar se

a deficiência epidérmica se deve a ulceração ou a artefactos do corte do tecido. A ausência de fibrina ou de tecido de granulação em áreas suspeitas de ulceração poderá indicar que a aparente ulceração se deve realmente ao corte de apenas parte da epiderme.³³

↑ Retroceder

Nota 8 — Extensão da ulceração

Razão/suporte baseado em evidências:

A extensão da ulceração (medida como o diâmetro ou a percentagem da largura do tumor) fornece informação de prognóstico mais exata do que a mera presença de ulceração.³⁴⁻³⁷

↑ Retroceder

Nota 9 — Contagem mitótica

Razão/suporte baseado em evidências:

Vários estudos indicam que a taxa mitótica é um importante fator de prognóstico para melanomas primários localizados (incluindo estudos de grande dimensão que utilizaram a metodologia para a determinação da contagem mitótica descrita abaixo).^{33,3,38-44,34,45}

O número de figuras mitóticas pode variar consideravelmente entre diferentes partes de um tumor. Para consistência e reprodutibilidade, tem de se utilizar um método padronizado para avaliar a contagem mitótica.⁴⁶ Recomenda-se que o diâmetro de campo de um microscópio seja formalmente calibrado utilizando um micrómetro de plataforma para determinar o número de campos de alta potência que totalizam 1 mm².

Na 7.ª edição do sistema de estadiamento do melanoma da AJCC, o método recomendado para enumerar figuras mitóticas é encontrar uma área na derme com atividade mitótica óbvia (“hot spot”) e começar a contagem nesta área, prolongando depois a área contada para campos de alta potência imediatamente adjacentes não sobrepostos, perfazendo uma área de 1 mm². Se não for identificado nenhum “hot spot” e as figuras mitóticas forem escassas e dispersas aleatoriamente, então, a contagem deve começar num campo que contenha mitose e estender-se para campos de alta potência imediatamente adjacentes não sobrepostos até ser avaliada uma área de tecido com melanoma de 1 mm². Quando o componente invasivo do tumor envolver uma área < 1 mm², deve avaliar-se uma área de 1 mm² de tecido dérmico que inclua o tumor e registá-la como um número por mm². O número de figuras mitóticas deve ser listado como um número inteiro/mm². Se não forem identificadas figuras mitóticas, a contagem mitótica pode ser registada como “nenhuma identificada” ou “0/mm²”. Esta metodologia de determinação da contagem mitótica de um melanoma demonstrou ter uma excelente reprodutibilidade entre observadores, incluindo entre patologistas com experiências bastantes diferentes na avaliação de tumores melanocíticos.³³

Na 7.ª edição do manual de estadiamento da AJCC, é igualmente recomendada a avaliação da contagem mitótica em todos os melanomas primários para fins de prognóstico. Contudo, apenas a presença ou a ausência de figuras mitóticas em melanomas finos (espessura ≤ 1,0 mm) não ulcerados tem impacto no estadiamento (ou seja, para separação de tumores pT1a e pT1b).

Os dados que demonstraram a forte importância para o prognóstico da contagem mitótica foram

obtidos a partir de relatórios patológicos de melanoma de cortes de tecido corados com hematoxilina/eosina avaliados por rotina. Não é, por este motivo, recomendado que sejam cortados e examinados (ou que seja realizada análise imunoquímica) mais cortes de tecido, além dos que seriam normalmente utilizados para o relatório e o diagnóstico de melanoma, para determinar a contagem mitótica (ou seja, não devem ser feitos nem examinados cortes de tecido adicionais com a finalidade de determinar a contagem mitótica; isto inclui a situação em que não são identificadas figuras mitóticas nos cortes de tecido iniciais examinados por rotina).

↑ Retroceder

Nota 10 — Satélites

Razão/suporte baseado em evidências:

Um satélite microscópico é qualquer ninho de células tumorais metastáticas descontínuo do tumor primário (mas não separado apenas por fibrose ou inflamação). Os termos “(micro)satélites”, “metástases em trânsito” e “metástases locais” representam provavelmente processos biologicamente idênticos com implicações idênticas (piores) para o prognóstico.⁴⁷⁻⁵⁰ Os (micro)satélites e as metástases em trânsito são incluídos no mesmo grupo de prognóstico pela AJCC.^{30-31,50,32}

↑ Retroceder

Nota 11 — Satélites: Margens

A presença de uma metástase satélite de melanoma numa margem de excisão periférica pode ser uma indicação para repetição de excisão, porque implica que pode existir mais melanoma na pele além das margens visíveis.

↑ Retroceder

Nota 12 — Nível de Clark

Os níveis de Clark IV ou V são referenciados como um critério terciário de T1b nos casos em que não existe ulceração e “se a contagem mitótica não puder ser determinada”. O nível de Clark deve, por conseguinte, ser apresentado no relatório sempre que formar a base para aumento do estágio de lesões T1.

Razão/suporte baseado em evidências:

O nível de Clark também pode fornecer informações úteis para o prognóstico se não for possível determinar com exatidão a espessura de Breslow. A maioria das evidências sugere que a espessura de Breslow de um melanoma é um indicador de prognóstico mais exato do que o nível de Clark.³ No sistema de classificação de melanoma da AJCC, 7.^a edição, de 2010, o nível de Clark já não é utilizado

como um critério primário para a definição dos tumores T1b (que são agora definidos pela presença de contagem mitótica dérmica $\geq 1/\text{mm}^2$ ou pela presença de ulceração), exceto na circunstância mencionada anteriormente.^{30,51,5}

 **Retroceder**

Nota 13 — Invasão linfovascular

Razão/suporte baseado em evidências:

A invasão vascular é identificada pela demonstração de células do melanoma dentro dos lúmenes de vasos sanguíneos ou linfáticos, ou de ambos. É um achado pouco frequente em amostras de excisão de melanoma cutâneo primário, mas é geralmente considerado um marcador de mau prognóstico.^{52-53,54-55} Existe um possível papel para a imuno-histoquímica para realçar a presença de invasão vascular.^{54,56}

 **Retroceder**

Nota 14 — Linfócitos que infiltram o tumor (regressão precoce)

Razão/suporte baseado em evidências:

Para serem considerados como linfócitos que infiltram o tumor (TIL — tumour-infiltrating lymphocytes), os linfócitos têm de infiltrar e alterar ninhos tumorais e/ou opor-se diretamente às células tumorais. A avaliação e a classificação destes linfócitos continua a ser subjetiva e propensa a variação entre observadores, apesar de a concordância poder ser melhorada pelas instruções. Os relatos sobre o efeito no prognóstico dos TIL variam, mas a maioria sugere que a presença de TIL “ativos” ou densos está associada a um prognóstico mais favorável.^{57,34,58} Um relato recente sugeriu uma forte associação entre os infiltrados de TIL e o estado dos gânglios linfáticos sentinela e a sobrevivência, quando se utiliza um sistema de classificação inovador.⁵⁹ Em vários estudos recentes, a ausência de TIL previu positividade em gânglios linfáticos sentinela.^{60,59}

 **Retroceder**

Nota 15 — Regressão tumoral (intermédia e tardia)

Uma resposta imunológica do hospedeiro pode ser dirigida contra o melanoma e pode resultar na eliminação de parte ou da totalidade do melanoma, o que se designa por regressão de termo. Este fenómeno pode ser classificado em três fases temporais: precoce, intermédia e tardia. A regressão precoce é indicada pela presença de linfócitos que infiltram o tumor (TIL). A regressão intermédia e tardia resulta da perda parcial ou completa do melanoma e caracteriza-se por fibrose dérmica imatura (intermédia) e madura (tardia), acompanhada muitas vezes pela presença de melanófagos e obliteração da arquitetura de rede. A maioria dos relatórios que avaliam a importância da regressão para o prognóstico não analisou a regressão intermédia e a tardia.

Razão/suporte baseado em evidências:

A importância para o prognóstico da regressão (intermédia e tardia) é controversa.² Alguns estudos descrevem que indica um prognóstico pior (sobretudo em melanomas pouco espessos),⁶¹ enquanto outros descrevem que está associada a um resultado mais favorável.² Dificuldades na interpretação de tais estudos incluem a falta de uma definição ou critérios padronizados para o seu diagnóstico, o enviesamento da seleção e a má reprodutibilidade entre observadores.

↑ Retroceder

Nota 16 — Regressão tumoral (intermédia e tardia): margens

A regressão numa margem de excisão periférica pode ser uma indicação para repetição de excisão, porque provavelmente implica que podem existir mais melanomas na pele além das margens visíveis.

↑ Retroceder

Nota 17 — Neurotropismo

Razão/suporte baseado em evidências:

O neurotropismo é identificado pela presença de células do melanoma em volta das bainhas dos nervos (invasão perineural) ou dentro dos nervos (invasão intraneural).⁶²⁻⁶⁴ Por vezes, o próprio tumor pode formar estruturas neuroides (denominadas “transformação neural”, que é também considerada neurotropismo).^{62,54,56,65} Recomenda-se que os patologistas sejam cuidadosos para não sobreinterpretarem a presença de células de melanoma em volta dos nervos na massa tumoral principal (que representa muitas vezes “aprisionamento” dos nervos no tumor em expansão) como neurotropismo.

A infiltração ao longo das bainhas dos nervos (ou ocasionalmente dentro do endonervo) pode estar associada a um aumento da taxa de recorrência local (persistência local).⁶⁶ O neurotropismo é frequente no melanoma desmoplásico (melanoma neurotrópico desmoplásico), mas pode ocorrer noutras formas de melanoma.^{64,67-69} A presença de neurotropismo está associada a um aumento do risco de recorrência local e pode, em alguns casos, ser tratado com margens de excisão mais largas e/ou radioterapia adjuvante.

↑ Retroceder

Nota 18 — Componente de melanoma desmoplásico

Razão/suporte baseado em evidências:

O melanoma desmoplásico é um subtipo de melanoma raro que se caracteriza por células fusiformes malignas separadas por proeminente estroma de fibrocolagénio ou fibromixóide. Os melanomas primários podem ser totalmente ou quase totalmente desmoplásicos (melanoma desmoplásico “puro”) ou exibir um componente desmoplásico misturado com um componente não

desmoplásico (melanoma desmoplásico “misto”).⁷⁰ Em 2004, Busam *et al* apresentaram um estudo clinicopatológico de doentes com melanoma desmoplásico nos quais a subdivisão dos tumores nos subtipos “puro” e “misto” se correlacionou com o desfecho clínico.⁷¹ Nesse estudo, os autores classificaram os melanomas como melanoma desmoplásico “puro” se “a esmagadora maioria ($\geq 90\%$) do tumor invasivo era desmoplásica” ou melanoma desmoplásico “misto” se “características típicas de melanoma desmoplásico estavam misturadas com focos tumorais com elevada densidade celular sem fibrose e desmoplasia” e as áreas de melanoma desmoplásico envolvidas correspondiam a uma percentagem $< 90\%$ e $> 10\%$ do melanoma invasivo. Desde este estudo, foram descritos resultados semelhantes por outros autores.^{62-64,66,72-73,71,74-80} A melhoria da sobrevivência específica da doença foi observada em doentes com melanoma desmoplásico “puro”, quando comparado com doentes com melanoma desmoplásico “misto” e doentes com melanomas que não tinham um componente desmoplásico.^{62-64,66,72-73,71,74-80} Além disso, as metástases em gânglios linfáticos regionais (incluindo as detetadas pela biopsia de gânglios linfáticos sentinela) são menos frequentes em doentes que apresentem melanoma desmoplásico puro clinicamente localizado em comparação com os doentes que apresentavam melanoma desmoplásico misto ou melanomas convencionais.^{62-64,66,72-73,71,74-80}

 **Retroceder**

Nota 19 — Lesão melanocítica associada

Razão/suporte baseado em evidências:

Apesar de não ter valor de prognóstico conhecido, o reconhecimento de uma lesão melanocítica benigna associada é relevante para a patogenia do melanoma e pode ser importante para a correlação clinicopatológica e para estudos epidemiológicos, clínicos e genéticos.⁸¹ A documentação de tumor melanocítico associado é igualmente relevante nas situações em que possa existir tumor melanocítico residual na amostra da nova excisão e quando o conhecimento desta situação puder ajudar na interpretação do tumor residual sobreposto a uma cicatriz como pseudomelanoma/nevo recorrente em vez de melanoma.

Em algumas circunstâncias, pode ser difícil ou mesmo impossível determinar qual a parte do componente dérmico de um tumor melanocítico que representa melanoma ou nevo associado. Esta é, em particular, a situação no melanoma composto por células “nevoides” pequenas, minimamente atípicas, ou em casos em que o componente dérmico de um melanoma “matura” com a profundidade.⁸² A avaliação cuidadosa das características citológicas — incluindo a presença de figuras mitóticas e a identificação de uma segunda população de células discretas — pode ajudar em alguns casos.

 **Retroceder**

Nota 20 — Gânglios linfáticos

Razão/suporte baseado em evidências:

Se NÃO forem recebidos gânglios linfáticos, este elemento não deve ser preenchido. Se tiverem sido submetidos gânglios linfáticos, é necessário registar:

- o número de gânglios linfáticos sentinela examinados;

- o número de gânglios linfáticos sentinela positivos;
- o número total de gânglios linfáticos examinados (sentinela e não sentinela); e
- o número total de gânglios linfáticos positivos examinados (sentinela e não sentinela).

Devem registrar-se quaisquer comentários microscópicos relevantes adicionais. O estado de tumor alojado nos gânglios linfáticos sentinela é o fator preditivo de doença mais forte para doentes com melanoma cutâneo primário clinicamente localizado.^{59,83-85} Existem várias potenciais falhas no exame microscópico de gânglios linfáticos sentinela.⁸⁶ O problema de diagnóstico mais frequente consiste em distinguir células de nevo nodal de uma metástase de melanoma. Isto pode ser normalmente resolvido através de avaliação cuidadosa da localização, das características morfológicas e das características de coloração imuno-histoquímica das células e, em alguns casos, comparando a citologia dos melanócitos ganglionares com as células do melanoma invasivo primário. Os nevos ganglionares situam-se normalmente na cápsula fibrosa e nas trabéculas dos gânglios linfáticos (mas raramente ocorrem dentro do parênquima ganglionar) e consistem em pequenas células sem características citológicas definidas, desprovidas de atividade mitótica e que, em testes imuno-histoquímicos, mostram positividade difusa forte para S-100 e Melan-A, coloração mínima para HMB-45 e um índice proliferativo Ki-67 baixo (< 2%). Pelo contrário, os depósitos de melanoma em gânglios linfáticos satélite localizam-se tipicamente no seio subcapsular ou no parênquima e compreendem muitas vezes células grandes, atípicas do ponto de vista citológico com nucléolos variavelmente proeminentes, atividade mitótica, positividade para HMB-45 e positividade para Ki-67 (variável, mas normalmente > 2%).⁸⁷⁻⁸⁸ Outras células que se podem encontrar no interior dos gânglios linfáticos e que são positivas para S-100 incluem células interdigitantes (dendríticas de apresentação de antígenos), nervos e, ocasionalmente, macrófagos. Estes podem normalmente distinguir-se das células do melanoma com base na sua localização, tamanho, forma, características nucleares e citoplasmáticas, distribuição no interior do gânglio linfático e perfil imuno-histoquímico.⁸⁹ A coloração de Melan-A/MART-1 positiva de pequenos números de células na parte intraparenquimatosa dos gânglios linfáticos de doentes sem antecedentes de melanoma já foi descrita, pelo que, do nosso ponto de vista, aconselhamos cuidado para evitar sobreinterpretar células isoladas Melan-A/MART-1-positivas (ou HMB-45-positivas) em gânglios linfáticos sentinela como melanoma na ausência de outras evidências corroborativas (como atipia citológica, atividade mitótica ou positividade imuno-histoquímica para HMB-45 e um índice Ki-67/MIB-1 alto aumentado). Na nossa experiência, a ocorrência de tais células tornou-se um problema de diagnóstico mais frequente nos últimos anos, o que reflete presumivelmente a utilização de anticorpos mais sensíveis e de técnicas de imuno-histoquímica.⁹⁰⁻⁹¹ Estas células podem representar células de nevos, macrófagos que transportem passivamente antígenos associados a melanoma ou algum outro tipo de célula transportadora de antígenos que estabeleça reação cruzada com a coloração Melan-A/MART-1. De igual modo, uma coloração positiva fraca para HMB-45 é por vezes observada em macrófagos carregados de pigmento.

↑ Retroceder

Nota 21 — Gânglios linfáticos sentinela

Razão/suporte baseado em evidências:

Foi demonstrado que parâmetros histológicos de depósitos de melanoma em gânglios linfáticos sentinela eram preditivos da presença ou ausência de tumor em gânglios linfáticos não sentinela e do desfecho clínico.⁹²⁻¹⁰⁵ Se existir apenas um pequeno número de células de melanoma metastáticas no seio subcapsular do gânglio linfático sentinela, o prognóstico do doente é muito

bom e a probabilidade de encontrar metástases adicionais numa amostra de disseção de gânglio linfático é muito pequena. Contudo, se existirem múltiplos depósitos grandes de células de melanoma que se estendam profundamente para a parte central de um gânglio linfático sentinela, o prognóstico é muito pior e a probabilidade de encontrar metástases adicionais em gânglios linfáticos não sentinela numa amostra de disseção de gânglio linfático é muito maior. Os parâmetros dos gânglios linfáticos sentinela preditivos do estado dos gânglios linfáticos e da sobrevivência incluem o tamanho das metástases, a profundidade de penetração do tumor (também conhecida como profundidade subcapsular máxima e espessura centrípeta e é definida como a distância máxima das células do melanoma desde a margem interior mais estreita da cápsula do gânglio linfático), a localização dos depósitos tumorais no gânglio linfático sentinela, a percentagem de área transversal do gânglio linfático sentinela envolvido e a presença de disseminação extracapsular. Contudo, o poder das características individuais das metástases do melanoma nos gânglios linfáticos não sentinela, bem como a sobrevivência, descrito em alguns estudos não foi corroborado por outros. A determinação de alguns destes parâmetros pode não ser sempre fiável, porque os depósitos tumorais têm frequentemente forma irregular, os seus limites podem ser difíceis de distinguir e o peso do tumor está em algum grau dependente dos protocolos de corte, uma vez que cortes de tecido mais extensos podem revelar depósitos tumorais adicionais ou demonstrar uma maior dimensão do(s) depósito(s) nos cortes de tecido mais profundos.¹⁰⁶

 **Retroceder**

Nota 22 — Subtipo de melanoma

Razão/suporte baseado em evidências:

Os subtipos frequentes indicados (melanoma de crescimento superficial, melanoma nodular e melanoma lentigo maligno) têm pouca, se é que alguma, importância para o prognóstico independente da espessura do tumor, a interpretação é subjetiva e propensa a variação entre observadores^{107-109,2,110} e a sua utilização é principalmente para correlação clinicopatológica. Apesar disso, a classificação histogenética do melanoma tradicional (“Clark”) destaca a miríade de aspetos clínicos e histológicos do melanoma que, se não forem reconhecidos pelos médicos e patologistas, levarão inevitavelmente a um atraso no diagnóstico e a um desfecho clínico adverso concomitante.¹¹¹ A classificação tradicional foi criticada porque os critérios em que se baseia incluem características clínicas (como o local do melanoma) e características histopatológicas não tumorais (como o caráter da epiderme associada e o grau de elastose solar) e também devido à sobreposição em características definidoras, ausência de uma associação independente com o desfecho do doente e relevância mínima como determinante da gestão clínica.

As evidências genéticas epidemiológicas e moleculares sugerem que existem subgrupos de melanoma associados a alterações genéticas específicas. As mutações identificadas em melanomas incluíram NRAS (15-20%), BRAF (50%), KIT (2%) e GNAQ/GNA11 (50% de melanomas uveais). Existem associações entre a presença de algumas mutações e o local anatómico de um melanoma e o grau de elastose solar.^{81,112} Uma comparação entre a classificação de melanoma clinicopatológica tradicional e a classificação baseada no estado de mutação somática revela semelhanças notáveis. Por exemplo, os melanomas associados a lesões solares proeminentes (melanomas lentigo maligno) têm frequentemente mutações NRAS e por vezes mutações KIT, enquanto os melanomas de crescimento superficial que surgem na pele de áreas com exposição solar intermitente têm muitas vezes mutações BRAF. Os melanomas com mutações KIT envolvem mais frequentemente locais acrais (melanoma lentiginoso acral) e mucosais. Apesar disso, o grau de exatidão do subtipo histogenético do melanoma (ou avaliação histopatológica) para previsão do estado de mutação de

um melanoma não é suficiente para substituir testes de mutação para fins de cuidados com os doentes.

↑ Retroceder

Nota 23 — Estadiamento patológico (AJCC 7.^a edição)* — tumor primário (T)

Razão/suporte baseado em evidências:

Na 7.^a edição do sistema de estadiamento de melanoma da AJCC/UICC, a espessura e a ulceração do tumor continuam a definir as categorias T2, T3 e T4. Além disso, os melanomas T1b também podem ser definidos por contagem mitótica dérmica $\geq 1/\text{mm}^2$ ou ulceração, em vez do nível de invasão de Clark (tal como na 6.^a edição).³²

Os níveis de Clark IV ou V são referenciados pela AJCC como um critério terciário de T1b em casos em que não existe ulceração e “se a taxa mitótica não puder ser determinada”.³⁰

O documento de referência: TNM Supplement: A commentary on uniform use”, 4th Edition (Suplemento da TNM: observações sobre a utilização uniforme, 4.^a edição) (editora C Wittekind) pode auxiliar para efetuar o estadiamento.¹¹³

* American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro), Chicago, Illinois. A fonte original destas informações é o AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) (Manual de Estadiamento do Cancro da AJCC, sétima edição [2010]), publicado por Springer Science e Business Media LLC, www.springerlink.com. Atualização: 1 de julho de 2011. Permissão de direitos de autor pendente

↑ Retroceder

Nota 24 — Estadiamento patológico (AJCC 7.^a edição)* — gânglios linfáticos regionais (N)

Razão/suporte baseado em evidências:

Segundo as recomendações de estadiamento da AJCC, quando não estiverem disponíveis informações suficientes para determinar a subcategoria de estadiamento N no momento de relatório de um melanoma primário, este deve ser indicado com um “X” (ou seja, Nx).

No sistema de estadiamento da AJCC/UICC, 7.^a edição, as categorias N1 e N2 continuam a ser para doença ganglionar microscópica e macroscópica, respetivamente (com recomendação de biopsia de gânglios linfáticos sentinela para o estadiamento patológico). A positividade dos gânglios linfáticos é definida pela presença de células de melanoma identificadas em cortes de tecido corados com hematoxilina-eosina ou em cortes de tecido corados apenas por imuno-histoquímica. Outros critérios para a categoria “N” são satélites, metástases em trânsito e microssatélites. O estadiamento “M” continua a ser determinado pelo local de metástases distantes e pela lactato desidrogenase sérica (LDH), mas doentes com metástases isoladas regionalmente de um local primário desconhecido devem ser classificados como estágio III em vez de estágio IV, porque o seu prognóstico corresponde ao da doença no estágio III de um local primário conhecido.

A comissão de estadiamento da AJCC eliminou a designação MX da 7.^a edição do sistema de TNM da

AJCC/UICC. A atribuição patológica da presença de metástase (pM1) requer uma biopsia positiva para cancro de um local metastático.

* American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. A fonte original destas informações é o AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) (Manual de Estadiamento do Cancro da AJCC, sétima edição [2010]), publicado por Springer Science e Business Media LLC, www.springerlink.com. Atualização: 1 de julho de 2011. Permissão de direitos de autor pendente



Retroceder

Referências

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 microsattelites 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 micromorphometrybased 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; 201