



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

RÉFÉRENTIEL NATIONAL DES MÉLANOMES MALINS CUTANÉS

RÉFÉRENTIEL ÉLABORÉ PAR L'INSTITUT
NATIONAL DU CANCER ET VALIDÉ PAR LE
CONSEIL SCIENTIFIQUE DU DOMAINE DE LA
SANTÉ

Le référentiel national des mélanomes malins cutanés

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL : Mme Valérie ARNOULD (Pharmacie hospitalière, CHL), Dr Carlo BOCK (Fondation Cancer), Dr Marcus CORSTEN (Chirurgie plastique, HRS), Mme Laura DA SILVA (Infirmière spécialisée/ « case manager », CHL), Dr Nicolas DAUPHIN (Chirurgie plastique, CHEM), Dr Francesco FEOLI (Anatomie pathologique, LNS & CHU Saint Pierre, Brussels), Dr Nadine GROOS (Chirurgie plastique, HRS), Dr Olivier HENCKES (Ophtalmologie, CHEM), Mme Véronique HERMAN (Coordination qualité, CHdN), Mme Carole JEITZ (Infirmière spécialisée/ « case manager », CHL), Prof Dr Patrick KOCH (Dermatologie, SLDV/ HRS), Dr Laurent KOHL (Dermatologie, SLDV), Dr Lukasz LEBKOWSKI (Chirurgie plastique, CHdN), Dr Serge MEYER (Oncologie médicale, CHEM), Dr Xavier MILLER (Dermatologie, SLDV, CHdN), Dr Sven PHILIPPI (Radiothérapie, CFB), Dr Jean-François POULAIN (Dermatologie, CHL/ SLDV), Dr Lynn ROB (Oncologie médicale, CHL), Dr Claude SCHALBAR (Oncologie médicale, CHdN), Dr Nadine SCHMID (Chirurgie plastique, CHL), Dr Fabienne SCHROEDER (Dermatologie, CHEM), Dr Frank SCHUMACHER (Oncologie médicale, HRS), M. Abdelaziz TEWFIK (Infirmier spécialisé/ « case manager », HRS).

GESTION, COORDINATION ET SYNTHÈSE : Dr Guy BERCHEM (INC), Dr Nikolai GONCHARENKO (INC), Mme Anne DROCHON (INC).

EXPERT : Dr Joseph KERGER (Oncologue médical, Institut Jules Bordet, Bruxelles).

Table des Matières

1. Dispositions (remarques) générales	3
2. Le dépistage.....	4
3. Les facteurs de risque.....	4
4. Le diagnostic.....	5
5. Le bilan initial.....	7
6. La reprise chirurgicale.....	7
7. Le ganglion sentinelle	8
8. Le traitement au stade IV	11
9. Le suivi.....	12
10. Anatomie pathologique.....	14
ANNEXES	15
1) Anatomic pathology.....	15
<i>LNS Anatomic Pathology Reporting Scheme: Malignant Melanoma.....</i>	<i>15</i>
<i>Summary of the pathology report</i>	<i>19</i>
<i>Schema n°1. pN Pathological Classification</i>	<i>21</i>
<i>Schema n°2. pM Pathological Classification</i>	<i>22</i>
2) Stages of melanoma	23
<i>Schema n°3. Pathological stages of NOMO malignant melanoma.....</i>	<i>23</i>
<i>Schema n°4. AJCC C+ M0 stage subgroups</i>	<i>24</i>
<i>Schema n°5. Metastatic melanoma AJCC subgroups.....</i>	<i>25</i>
REFERENCES	26

1. Dispositions (remarques) générales

- Ce référentiel exclut les mélanomes muqueux et ceux des membranes, uvéal, desmoplastique et de l'enfant.
- Au Luxembourg, le mélanome malin cutané est le 4ème cancer le plus fréquent chez les femmes, et le 5ème cancer le plus fréquent chez les hommes.¹
- Il s'agit d'un des cancers les plus fréquents en Europe, dont l'incidence augmente rapidement depuis les dernières décennies. L'incidence a doublé en dix ans en Belgique². La mortalité reste stable malgré l'augmentation de l'incidence diagnostique^{3, 4}.
- Le diagnostic différentiel des formes précoces peut être difficile⁵.
- Un premier pic de cas de mélanomes malins cutanés peut être observé à l'âge de 30 ans, sans différences significatives entre hommes et femmes.
- Le taux de mortalité est stable comparé au taux d'incidence, en forte croissance durant les dernières décennies. Ce qui souligne l'efficacité d'une détection précoce (épaisseur faible < 1mm sans ulcération, avec une survie à 5 ans de 95%).
- La prise en charge des mélanomes malins cutanés au Luxembourg repose actuellement sur plusieurs référentiels, directement applicables dans leurs dernières éditions :
 - "German Guidelines"⁶,
 - "French Guidelines"^{7, 8},
 - "ESMO Clinical Practical Guidelines for Melanoma"^{9, 10},
 - "NCCN Guidelines"¹¹,
 - "BADO Guidelines"^{12, 13, 14}.

Les recommandations de ces guidelines sont généralement applicables sous réserve des spécificités luxembourgeoises reprises ci-dessous.

En dehors de ces cas particuliers, les guidelines sont d'application.

L'objet de ce référentiel est de proposer d'homogénéiser la prise en charge du mélanome malin cutané au Luxembourg.

- Les recommandations spécifiques convenues par le groupe d'experts sont fournies dans ce document en indiquant leur niveau de preuve scientifique :
 - **Niveau de preuve A** : Données scientifiques à partir d'études cliniques randomisées multiples et / ou méta analyses.
 - **Niveau de preuve B** : Données scientifiques à partir d'une seule étude clinique randomisée ou de larges études non randomisées.

- *Niveau de preuve C* : Consensus d'opinion d'experts et / ou petites études, études rétrospectives etc.
- Il existe deux spécificités dans la prise en charge des mélanomes malins cutanés au Luxembourg :
 - Les médecins sont de nationalité différente, ayant été formés dans des pays différents, ayant une expérience et ayant recours à des référentiels différents.
 - Les patients sont de nationalités différentes, ayant souvent recours à un deuxième avis à l'étranger.
- Les exigences minimales souhaitables de qualification suivantes sont essentielles pour les médecins traitant le mélanome malin cutané:
 - Le médecin doit avoir l'habitude du traitement de patients atteints d'un cancer et plus particulièrement de mélanomes,
 - Le médecin doit assister régulièrement à des conférences et réunions locales et internationales spécialisées dans ce domaine.

2. Le dépistage

- Le dépistage précoce du mélanome malin cutané est une étape essentielle au diagnostic pour cette pathologie qui est en croissance permanente¹⁵.
(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)
- Le dépistage au sens large comprend aussi le repérage par le médecin généraliste d'une lésion suspecte¹³.
(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)
- L'acte de dépistage doit être encouragé.
- Les données de la littérature donnent des arguments forts pour inciter à un diagnostic précoce des mélanomes malins cutanés ¹⁶.
- 80% des mélanomes malins cutanés ne requièrent qu'une prise en charge chirurgicale¹⁷.
- Sachant que le diagnostic est basé sur l'examen clinique seul et qu'il n'y a pas de marqueur biologique actuellement disponible, ni d'examen radiologique de dépistage, il faut inciter les patients à consulter.
- Le principe de précaution est essentiel dans la prise en charge du mélanome malin cutané.

3. Les facteurs de risque

- L'information auprès de la population est nécessaire pour permettre une démarche volontaire du patient qui doit s'identifier comme étant à risque, en considérant les critères suivants :
 - Phototype clair,
 - Nombre de naevus > 40,

- Nombre de naevus atypique ≥ 2 ,
- Naevus congénital $> 20\text{cm}^2$,
- Antécédent de mélanome malin cutané ou de cancers apparentés au premier degré de parenté (pancréas, rénal, mésothéliome, médulloblastome)¹⁸,
- Antécédent de coups de soleil en bas âge^{19, 20} et exposition cumulée aux rayons ultraviolets au cours de la vie^{21, 22}.
- Immunosuppression.
- L'information du personnel paramédical au sens large (aide-soignant(e), infirmier(e), kinésithérapeute...) est également nécessaire car le personnel médical est susceptible de voir le patient dénudé et d'observer notamment des zones cutanées moins accessibles (p.ex. : dos, sous les pieds, cuir chevelu...).

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Le principe de précaution est essentiel dans la prise en charge du mélanome malin cutané.

4. Le diagnostic

- Basé sur l'examen clinique, il identifie soit :
 - Une tache suspecte (mélanome cutané « de novo »),
 - La modification d'un grain de beauté préexistant jusqu'alors stable.
- Les pourcentages varient d'une étude à l'autre mais on estime à 70% les cas de mélanome cutané « de novo »¹⁴.
- Il existe 4 formes cliniques :
 - SSM (superficial spreading melanoma),
 - Nodulaire,
 - Mélanome de Dubreuilh,
 - Mélanome acral lentigineux.
- Les lésions suspectes sont caractérisées par la règle de l'ABCDE. La règle de l'ABCDE peut être connue par tous les médecins : « A » comme « Asymétrie », « B » comme « Bord », « C » comme « Couleur », « D » comme « Diamètre » et « E » comme « Élévation/Évolution »²³.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- La petite taille de la lésion observée ne doit pas faire retarder la décision d'intervenir²⁴.
- La dermoscopie est une aide importante au diagnostic. Elle est utile pour différencier une lésion mélanocytaire bénigne d'une lésion mélanocytaire maligne mais sans apporter une certitude évidente pour éviter l'exérèse chirurgicale.
- L'excision chirurgicale complète d'une lésion suspecte ainsi que l'analyse des marges est une étape essentielle pour le diagnostic, le staging ainsi que pour le traitement²⁵.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- L'excision chirurgicale complète est essentielle pour une lecture correcte de l'anatomopathologie.
- Dans certains cas, comme celui du mélanome de Dubreuilh souvent de grande taille et localisé au visage, une biopsie partielle peut être proposée²⁶.
- Il n'y a pas d'argument pour indiquer un risque de dissémination hématologique ou lymphatique ou une perturbation de la lecture ultérieure du ganglion sentinelle en cas de réalisation d'une biopsie partielle. Pour que l'analyse soit réalisée de manière optimale, l'ensemble de la lésion doit être disponible²⁷.

Les biopsies punch partielles sont acceptables seulement dans 2 situations : lésions de grande taille comme les grands nevi congénitaux ou les grandes lentigo malignes. Dans tous les autres cas, les lésions mélanocytaires doivent être prélevées par exérèse complète de la lésion avec une marge adéquate de tissu sain.

- Le diagnostic de mélanome est confirmé par l'analyse histo-pathologique basée sur la 8ème édition de la classification AJCC²⁸.

T Category	Thickness	Ulceration status
TX: primary tumor thickness cannot be assessed (e.g., diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: no evidence of primary tumor (e.g., unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma <i>in situ</i>)	Not applicable	Not applicable
T1	≤1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm	With ulceration
	0.8–1.0 mm	With or without ulceration
T2	>1.0–2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1.0–2.0 mm	Without ulceration
T2b	>1.0–2.0 mm	With ulceration
T3	>2.0–4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0–4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0–4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration

Definition of Primary Tumor (T) - AJCC 8th Edition

Gershenwald, Scolyer, et al. Melanoma. In Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer; 2017

5. Le bilan initial

- Il comprend un examen clinique dermatologique complet à la recherche de métastase en transit, de ganglion dans l'aire de drainage et en raison de l'association fréquente à un autre type de carcinome cutané.
- L'échographie ganglionnaire est indiquée :
 - En cas de doute clinique,
 - Si Breslow > 1mm (stade IB).
- En raison de son caractère non invasif, l'échographie ganglionnaire peut être proposée/discutée pour des mélanomes malins cutanés d'indice de Breslow < 1mm associés à des facteurs de mauvais pronostic.
- La consultation hématologique/oncologique et la réalisation d'une TEP couplée au TDM corps entier sont indiquées à partir du stade IIC et peuvent être proposées au stade IIB comme examens de référence.
- Bien que la TEP couplé au TDM corps entier ne soient pas indiqués au stade I et IIA, en l'absence de signe de métastase clinique²⁹, ils peuvent être discutés comme imagerie de référence en fonction de facteur de mauvais pronostic.
- La recherche d'une mutation BRAF/NRAS n'est pas recommandée en l'absence de métastase cutanée, ganglionnaire ou viscérale.
- La réalisation d'un bilan initial ne doit pas retarder la reprise chirurgicale.

6. La reprise chirurgicale

- La reprise chirurgicale réalisée après l'exérèse de la tumeur initiale, réalise la prise en charge thérapeutique dans 80% des cas de mélanome.
- Les marges de reprise chirurgicale sont basées sur l'indice de Breslow :
 - In situ 0,5 cm
 - ≤ 1 mm 1 cm
 - 1,1 à 2 mm 1 à 2 cm
 - > 2 mm 2 cm
- Pour le mélanome de Dubreuilh, les marges recommandées sont de 1 cm. Il est acceptable qu'elles soient réduites à 0,5 cm si elles ne peuvent pas être respectées.
- La reprise chirurgicale respecte le fascia.
- En cas de forme inopérable, un traitement par imiquimod topique est possible et peut être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'option de la radiothérapie peut également être une option palliative locale, discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

7. Le ganglion sentinelle

- La recherche du ganglion sentinelle (GGs), réalisée au décours de la reprise chirurgicale, est basée sur :
 - Indice de Breslow,
 - Le caractère ulcéré ou non de la tumeur,
 - La présence ou non d'un ganglion cliniquement ou échographiquement.
- En l'absence de ganglion clinique et/ou échographique :
 - Si Breslow < 0,8mm et MM non ulcéré GGs non recommandée
 - Si Breslow < 0,8mm et MM ulcéré GGs proposée/discutée
 - Si Breslow 0,8mm ≤ et ≤ 1mm et MM ulcéré ou non GGs proposée/discutée
 - Si Breslow > 1mm GGs recommandée
- Certains autres facteurs de risque dits « mineurs » peuvent être pris en compte dans la discussion :
 - Le sexe masculin,
 - Age jeune du patient
 - Des signes de régression histologiques : presque tous les mélanomes présentent au moins une régression minimale. Le CAP Protocol : Melanoma 4.0.0.0, 2017²⁹ suggère d'évaluer son étendue à 75% ou plus de la tumeur, moins de 75% ou pas de régression. Nous croyons que même si le Breslow est mesuré seulement sur les cellules viables, il peut être intéressant d'indiquer si la régression est limitée au derme papillaire ou si elle touche également le derme réticulaire.
 - Un index mitotique >1.



When T is...	And N is...	And M is...	Then the pathological stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N $\geq$ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

Definition of Primary Tumor (T) - AJCC 8th Edition.

Gershenwald, Scolyer, et al. Melanoma. In Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer; 2017.

AJCC Eighth Edition Melanoma Stage III Subgroups									
N Category	T Category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D

Instructions

(1) Select patient's N category at left of chart.
(2) Select patient's T category at top of chart.
(3) Note letter at the intersection of T&N on grid.
(4) Determine patient's AJCC stage using legend.

N/A=Not assigned, please see manual for details.⁴

Legend

A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
D	Stage IIID

FIGURE 8. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eighth Edition Stage III Subgroups Based on T and N Categories.

- Traitement adjuvant en cas de mélanome malin de stade III ou stade IV entièrement réséqué:
- Prise en charge en cas de ganglion sentinelle positif et de progression métastatique avérée:
 - Pour tout patient présentant un mélanome malin cutané de stade IIIB, IIIC et stade IV entièrement réséqué, l'on doit proposer un traitement pendant un an :
 - Soit par immunothérapie anti-PD 1 (Nivolumab ou Pembrolizumab) en cas d'absence de la mutation BRAF.
 - Soit par immunothérapie anti-PD1 ou par association dabrafenib-tramétinib en cas de BRAF muté pour les stades IIIA-IV.
 - Les mélanomes malins de stade IIIA, indépendamment du statut BRAF ont un risque de récurrence qui est inférieur à 20%, une surveillance simple doit être une option. Ceci est particulièrement vrai pour des patients présentant un mélanome malin avec une atteinte du ganglion sentinelle inférieur à 1 mm après ganglion sentinelle. Ce groupe a une survie sans progression à 5 ans de 91%.

- Le bénéfice en termes de survie globale n'est actuellement pas encore atteint pour les anti-PDL1
- Curage ganglionnaire en cas de ganglion sentinelle positif :
 - Deux études randomisées de phase III n'ont pas montré de bénéfices en termes de survie globale en réalisant un curage après ganglion sentinelle positif.
 - Cependant, chaque patient ayant été inclus dans les protocoles de phase III évaluant les traitements adjuvants a dû avoir un curage ganglionnaire avant inclusion dans le protocole.
 - Aujourd'hui, vu la morbi-mortalité des curages ganglionnaires et en absence de bénéfice en termes de survie globale démontré, il est recommandé par le groupe :
 - En cas de réalisation d'un traitement adjuvant, de ne pas réaliser de curage ganglionnaire complet, si la taille de la micrométastase ganglionnaire est < ou = à 1 mm.
 - En cas d'une atteinte ganglionnaire de découverte clinique ou échographique : pour un mélanome de stade III avec découverte clinique ou radiologique de l'atteinte ganglionnaire, un curage ganglionnaire doit être réalisé suivi d'un traitement adjuvant.
 - En cas de rupture capsulaire, une radiothérapie pourra être discutée.

(Niveau de preuve scientifique : niveau B)

8. Le traitement au stade IV

- La toxicité et l'inefficacité relative de l'interféron, l'IL-2 et les différents schémas de chimio ou de chimio-immunothérapie ne permettent plus de les recommander dans le traitement du mélanome malin cutané avancé, sauf situations exceptionnelles.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- L'immunothérapie est mise en avant comme la stratégie thérapeutique standard en l'absence de mutation BRAF.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- Le traitement de première ligne est un anti CTLA-4 (Ipilimumab) et un anti PD-1 (Nivolumab). Cependant, la toxicité est élevée et dépasse les 50%, avec arrêt du traitement pour 40% des patients avant la fin du traitement. L'avantage en PFS est important entre la bithérapie et la monothérapie PD1 mais l'avantage de survie est assez ténu. Donc, le traitement par bithérapie immunologique est à réserver aux patients avec un bon performance status^{30, 31} ou avec des facteurs pronostics défavorables (M1C, M1D).

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- L'immunothérapie par l'inhibiteur des « checkpoints » est la base du traitement de 1^{ère} ligne sauf si mutation de BRAF où il y a le choix entre inhibiteur TKI antiBRAF + MEK ou immunothérapie.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Le groupe valide le reste des informations contenues dans le paragraphe concernant le traitement stade IV de l'ESMO.
- La chirurgie a son rôle dans le cadre des mélanomes malins cutanés métastatiques, surtout en situation oligométastatique (passage en RCP)³².

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- En cas de réponses mixtes, le recours à un traitement chirurgical se justifie également³³.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- Pour ce qui concerne la radiothérapie, la radiothérapie stéréotaxique joue un rôle en situation métastatique, surtout en situation oligo-métastatique.
- La radiothérapie panencéphalique joue un rôle dans le cadre de métastases cérébrales multiples (carcinomatose cérébrale).
- Il y a une place aussi pour de la radiothérapie stéréotaxique ou le gamma ou le cyber-knife en cas d'oligo-métastases cérébrales et même pour la chirurgie (métastasectomie) en cas de métastase unique symptomatique.
- Il existe également une indication de radiothérapie palliative pour les métastases douloureuses ou symptomatiques.
- Concernant les BRAF inhibiteurs, il est possible qu'il y ait une résistance réversible avec différenciation de type « neural crest phenotype », et qu'en cas de pause thérapeutique, la tumeur redevienne sensible. Dans 32% des cas, la résistance est réversible par cette pause.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- La réponse aux BRAF inhibiteurs étant plus rapide, les patients avec une charge tumorale importante bénéficient plutôt de ce traitement en 1^{ère} ligne plutôt que de l'immunothérapie.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

9. Le suivi

- Le risque relatif de développer une récurrence est dépendant du stade initial.
- Le risque est estimé entre 1 et 7% à 5 ans pour le stade IA, à 18% à 5 ans pour le stade IB, entre 22 et 40% à 5 ans aux stades IIA-IIB.
- Les récurrences surviennent majoritairement dans les 3 premières années suivant le diagnostic initial. Cependant des récurrences tardives sont toujours possibles.
- Le suivi peut être fait par le dermatologue en alternance avec l'oncologue.
- Il n'existe actuellement pas de consensus international sur la fréquence du suivi.

- Il n'existe pas de référentiel clair concernant les modalités de surveillance.
- Les schémas de surveillance sont très variables d'une équipe à l'autre.
- Il est proposé :
- Au stade IA-IB :
 - Examen clinique complet / 6 mois pendant 3 ans puis, 1 fois par an à vie.
- Au stade IIA-IIB :
 - Examen clinique complet / 3-6 mois pendant 3 ans puis, 1 fois par an à vie.
 - Échographie ganglionnaire dans l'aire de drainage / 3-6 mois pendant 3 ans.
- Au stade IIC-IIIA :
 - Examen clinique complet / 3 mois pendant 3 ans puis, tous les 6 mois pendant 2 ans puis, 1 fois par an à vie.
 - Échographie ganglionnaire dans l'aire de drainage / 3-6 mois pendant 3 ans.
 - TDM corps entier ou TEP-TDM 1 fois par an pendant 3 ans.
- Au stade IIIB-IIIC :
 - Examen clinique complet / 3 mois pendant 3 ans puis, tous les 6 mois pendant 2 ans puis, 1 fois par an à vie.
 - Échographie ganglionnaire dans l'aire de drainage / 3-6 mois pendant 3 ans.
 - TDM corps entier ou TEP-TDM tous les 6 mois pendant 3 ans.

	Ex. clinique complet			Echo. gg.	TDM/TEP-TDM
Années	1-3	4-5	6-10	1-3	1-3
IA-IB	6 mois	12 mois	12 mois	0	0
IIA-IIB	3-6 mois	12 mois	12 mois	3-6 mois	0
IIC-IIIA	3 mois	6 mois	12 mois	3-6 mois	12 mois
IIIB-IIIC	3 mois	6 mois	12 mois	3-6 mois	6 mois

- En raison de son caractère non invasif, l'échographie ganglionnaire tous les 6 mois pendant 3 ans peut être proposée/discutée pour le suivi des mélanomes d'indice de Breslow > 1mm (stade IB) ou < 1mm mais associés à des facteurs de mauvais pronostic.
- Certains proposent également dès le stade T4a (IIB avec indice de Breslow > 4mm) une surveillance par TDM corps entier ou TEP-TDM 1 fois par an pdt 3 ans.
- Le référentiel Allemand propose le dosage de la protéine S100 tous les 3 mois, dès le stade IB.

10. Anatomie pathologique

- En vertu des référentiels de pratiques cliniques ESMO pour les mélanomes^{6,7} et des référentiels allemands³, le rapport histologique devrait suivre la classification de l'« American Joint Committee on Cancer » (AJCC)^{28, 34}.
- Un rapport standard pour les mélanomes élaboré sur la base du « Cancer Protocol Templates » du « College of American Pathologists » devrait être utilisé²⁸.

ANNEXES

1) Anatomic pathology

LNS Anatomic Pathology Reporting Scheme: Malignant Melanoma

Written by Dr Francesco Feoli (LNS & CHU Saint Pierre, Brussels), reviewed by Dr Patrick Koch (SLDV/HRS) and Dr Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Brussels).

According to the ESMO Clinical Practice Guidelines^{6,7} and to the German guidelines³ for melanoma, the histology report should follow the AJCC classification.

Thus, the present Luxemburg-LNS Reporting Scheme for Malignant Melanoma is in line with the 2017 (8th) edition of the AJCC rules for the TNM categorization of melanomas³⁵, integrated by the CAP Protocol: Melanoma 4.0.0.0, 2017³⁶.

Tissue Examination Requests (TER)

- Terms such as “Atypical Nevus” or “Suspicion of Melanoma” and similar should be clarified in the TER using the ABCDE criteria. The clinicians should also transmit to the pathologists additional relevant data such as the number of clinically detected lymph node metastases, the number of distant metastases, etc. Information from any prior biopsy should be documented in the pathology report for staging purposes. It is also important specifying on the tissue examination requests the indications for SLN biopsy and those for the regional lymphadenectomies.

Quality Control and Quality Assurance

- Selected SNOMED diagnostic codes should be systematically used³⁷. The existing procedures of internal and external review should be extended to all the borderline, suspicious and malignant cases. The results should be documented.

A. Tumor: Melanoma

- Specify type and if *in situ* or invasive.

Breslow

- Primary melanoma tumor thickness should be rounded up or down to be recorded to the precision of a single digit after the decimal. For example, melanomas measuring from 0.95 to 1.04 mm would be rounded to 1.0 mm. The pathology report should include only one digit after the comma³⁸.
- Thickness should not be measured on peridnexal extension of the tumor (intra and extra adventitial).
- Microsatellites, intravascular and perineural extensions should not be included in the measurement of tumor thickness.

- In case of regression, the melanoma thickness should be measured in the usual way to the deepest identifiable, viable tumor cell.

Ulceration

- Definition: full thickness absence of epidermis above any portion of the primary tumor, with a fibrinous and acute inflammatory exudate. If there is no host reaction, consider artifactual loss of epidermis from sectioning artefact in the laboratory. Ulceration does not change the stage of non-invasive melanoma²⁸. In case of doubt, the lack of invasion can be confirmed by recuts and by immunostaining.
- In the case of an in situ melanoma with ulceration, the pathologist will carefully confirm by deeper levels in the block and eventually by immunohistochemistry the absence of early invasion.

Microsatellites

(see also the paragraph “Nodes” for Satellite and in-transit Metastases)

- Microsatellites are discontinuous from the primary tumor mass, at any distance from the primary tumor, without interposed inflammation and/or fibrosis (recut needed to rule out regression between the two lesions).

Additional Factors

Primary tumor mitotic rate

- Expressed as the number of mitoses/ 1 mm². If the melanoma is less than 1mm² refer the number of the mitoses that have been found to 1 mm², without any adjustment. Start from a hot spot (if there is one) or from the first mitosis that is found and evaluate 1mm² of the lesion. If mitoses are not found in the routine HE sections, extra sections are not needed. Immunohistochemistry is not indicated (phosphohistone, ki67, etc.) Note: primary tumor mitotic rate has been removed from the T1 staging criteria, but should be collected for all invasive melanomas for clinical tool development.

Level of invasion (Clark)

- In difficult cases the boundary within papillary and reticular dermis can be identified by polarization (reticular collagen is refringent) or localizing the interface capillary plexus. A polypoid tumor expanding but not filling the papillary dermis is Clark III.

TIL (tumor-infiltrating lymphocytes)

- TIL must be in close contact with melanoma cells and disrupt the tumor nests. Perivascular- only inflammation is negative. Brisk TIL infiltration is continuous at the base of the lesion or diffuse within it.

Tumor regression

- Almost any melanoma has at least some minimal regression. The CAP protocol suggests evaluating its extent to 75% or more of the tumor, less than 75% or absent. Even if the Breslow is measured only on viable cells, it may be interesting stating if the regression is limited to the papillary dermis or if it involves also the reticular dermis.

Lymphovascular invasion

- No particular remarks.

Neurotropism

- It is most frequent in desmoplastic melanoma. It should be observed at the periphery of the tumor. Perineural extension within the mass of the tumor is not significant.

Other TNM descriptors (if applicable)

- m: Multiple.
- r: Recurrent.
- y: Post Treatment.

Margins

- Biopsies: specify if the margins are negative or positive (in situ and/or invasive melanoma). Distance of the margins from the tumor is optional.
- Excisions and Re-excisions: Assess all the margins and measure their distance from in situ and invasive melanoma.

B. Nodes

- pNX: Nodes not studied: Sentinel Lymph Node (SLN) biopsy not performed or previous lymphadenectomy.

Clinicians should specify in the tissue examination request the number of nodes that were detected clinically or by imaging (including Ultrasound, CT, PET/CT).

- Removal of sentinel lymph nodes may be performed for patients with clinically localized primary cutaneous melanomas with a thickness of 1 mm or greater, or in selected patients with thinner tumors carrying other adverse prognostic features such as ulceration (pT1b) or intradermal mitoses (selected pT1a cases).
- Frozen section analysis of sentinel lymph nodes is not advised.
- Proposed Histological Technical Procedure for the SLN in Invasive Melanoma.

➤ (Cf. reference for below - three points)³⁹

- Breadloaf perpendicularly to the long axis and embed in paraffin. Cut one HE slide, a second HE slide at 200 microns followed by additional slides for Melan-A, HMB45 (and S100).
 - SLN is positive if any metastatic tumor cell is identified, irrespective of the number of cells and of the technique for identification (HE or Immunohistochemistry).
 - The expression pN (sn) is used for SLN. pN is used for the completion lymph node dissections.
- pN0: No metastases in regional Lymph Nodes.
 - If melanoma cells are found within a lymphatic channel within or adjacent to a lymph node, that node is staged as tumor-involved.
 - Melanoma metastases should be distinguished from benign nevus cells: consider the architecture and nuclear atypia, HMB45 staining and Ki67 index can be useful.
 - Pathologists should specify the number of involved (positive) Lymph Nodes and the total number of the Lymph Nodes that have been examined.

Tumor Burden in SLN.

- Record, to the nearest 0,1 mm, the largest dimension of the largest cohesive tumor cell group.
- If multiple small groups are present, do not measure the total area where these groups are located.

Microsatellites, Satellites, In-Transit Metastases

- Satellites are within 2 cm from the primary tumor, Microsatellites are discontinuous, at any distance from the primary tumor, without interposed inflammation and/or fibrosis (recut needed to rule out regression), In-Transit Metastases are at >2 cm from the tumor and before the 1st echelon of regional Lymph nodes.

Summary of the pathology report

Written by Dr Francesco Feoli (LNS & CHU Saint Pierre, Brussels), reviewed by Dr Patrick Koch (SLDV/HRS) and Dr Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Brussels).

A. Tumor

Melanoma. Specify type and if *in situ* or invasive.

1. Breslow.
2. Ulceration
3. Microsatellites/ satellites
4. Primary tumor mitotic rate
5. Level of invasion (Clark)
6. TIL Tumor-infiltrating Lymphocytes
7. Tumor Regression
8. Lymphovascular Invasion
9. Neurotropism
10. Other TNM Descriptors (if applicable)
 - m: Multiple.
 - r: Recurrent.
 - y: Post Treatment.
11. Margins
 - Biopsies: Distance of the margins from the tumor is optional.
 - Excisions and Re-excisions: Measure their distance from in situ and invasive melanoma.

B. Nodes

12. Clinicians: state number of nodes that were detected clinically or by imaging.
 - Melanoma within a lymphatic channel within or adjacent to a lymph node, the node is positive.
 - SLN is positive if any metastatic tumor cell is identified.
13. Tumor Burden in SLN
14. Subcapsular vs. Intraparenchymal tumor in SLN
15. Subcapsular depth of penetration in SLN
16. Extra nodal extension (ENE)
17. Matted Lymph Nodes
18. Satellites, Microsatellites, In-transit Metastases

C. Distant Metastases

- 19. Metastasis to skin, subcutaneous tissue, muscle, and distant lymph nodes: M1a.
- 20. Metastasis to: M1b. Metastases to visceral site(s): M1c. Metastases to the CNS: M1d.

D. TNM Anatomic Pathology: Quick Reference Tables

Schema n°1. pN Pathological Classification^{34,35}

Provided by Dr Francesco Feoli (LNS, CHU Saint Pierre, Brussels), reviewed by Dr Patrick Koch (SLDV/HRS) and Dr Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Brussels).

Regional Lymph Nodes (pN) (applicable to invasive tumor only)

- ___pNX: Regional lymph nodes not assessed (e.g., SLN biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason)
- ___pN0 : No regional lymph node metastasis detected
- ___pN1: One tumor-involved node or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes
- ___pN1a: One clinically occult tumor-involved node (ie, detected by sentinel node biopsy) with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases
- ___pN1b: One clinically detected tumor-involved node with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases#
- ___pN1c: Presence of in-transit, satellite and/or microsatellite metastases with no regional lymph node disease
- ___pN2: Metastasis in two to three regional nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite with one tumor-involved node
- ___pN2a: Two to three clinically occult tumor-involved node (ie, detected by sentinel node biopsy) with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases
- ___pN2b: Two to three tumor involved nodes at least one of which was clinically detected with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases#
- ___pN2c: One clinically occult or clinically apparent tumor-involved node with presence of in-transit, satellite and/or microsatellite metastases
- ___pN3: Metastasis in four or more regional lymph nodes, or in-transit, satellite or microsatellite metastases with two or more tumor-involved nodes or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite or microsatellite metastases
- ___pN3a: Four or more clinically occult tumor-involved nodes (ie, detected by sentinel node biopsy) with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases
- ___pN3b: Four or more tumor-involved nodes, at least one of which was clinically detected, with no in-transit, satellite and/or microsatellite metastases#
- ___pN3c: Two or more clinically occult or clinically detected tumor-involved nodes, with in-transit, satellite and/or microsatellite metastases and/or any number of matted nodes with in-transit, satellite and/or microsatellite metastases

Notes :

1. The Sentinel Node procedure may be used also for clinically suspicious nodes⁴⁰., however Sentinel Nodes are those without evidence of regional node metastases on palpation or ultrasound⁴¹. They should not be enlarged⁴².
Stage pN1a is specifically reserved for metastases found by the pathologists in these nodes.
2. # pN1b, 2b, and 3b subcategories are dependent on clinical information that may be unavailable to the pathologist. If this information is not available, the patent category (pN1, pN2, pN3) should be selected.

Schema n°2. pM Pathological Classification^{34,35}

Provided by Dr Francesco Feoli (LNS, CHU Saint Pierre, Brussels), reviewed by Dr Patrick Koch (SLDV/HRS) and Dr Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Brussels).

Distant Metastasis (pM) (required only if confirmed pathologically in this case)

Note: AJCC pM category suffixes “(0)” and “(1)”, which denote LDH level of elevation, are NOT included in the surgical pathology report. LDH levels, as with other clinical parameters, may be included in the final classification by clinicians with access to this data.

- ___ pM1: Distant metastasis (documented in this specimen)
- ___ pM1a: Distant metastasis in skin, subcutaneous tissues, soft tissues including muscle and/or nonregional lymph nodes
- ___ pM1b: Distant metastasis to **lung** with or without M1a sites of disease
- ___ pM1c: Distant metastasis to **non-CNS** visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease
- ___ pM1d: Distant metastasis to **CNS** with or without M1a, M1b or M1c sites of disease

2) Stages of melanoma

Schema n°3. Pathological stages of N0M0 malignant melanoma^{39, 43}

Provided by Dr Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Brussels).

When T is...	And N is...	And M is...	Then the pathological stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC

Schema n°4. AJCC C+ M0 stage subgroups^{39, 41}

Provided by Dr Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Brussels).

AJCC Stage III Stage Groups

When T is...	And N is...	And M is...	Then the pathological stage group is...
T1a/b–T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b–T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	IIIB
T1a–T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N ≥ N1	M0	IIIC
T4b	N1a–N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N3c	M0	IIIC

AJCC Eighth Edition Melanoma Stage III Subgroups										
N Category	T Category									
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b	
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C	
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C	
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C	
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C	
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C	
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D	
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D	
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D	

Instructions

(1) Select patient's N category at left of chart.
(2) Select patient's T category at top of chart.
(3) Note letter at the intersection of T&N on grid.
(4) Determine patient's AJCC stage using legend.

N/A=Not assigned, please see manual for details. REF

Legend

A Stage IIIA
B Stage IIIB
C Stage IIIC
D Stage IIID

Gershenwald, Scolyer, et al. Melanoma. In Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed., 2017
Gershenwald, Scolyer, Hess, Sondak et al. CA Cancer J Clin. 2017 Oct 13. doi: 10.3322/caac.21409. [Epub ahead of print]

Schema n°5. Metastatic melanoma AJCC subgroups^{39, 41}

Provided by Dr Joseph Kerger (Institut Jules Bordet, Brussels).

Distant Metastasis (M)

M Criteria			M Criteria		
M Category	Anatomic site	LDH level	M Category	Anatomic site	LDH level
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable	M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1	Evidence of distant metastasis	See below	M1c(0)		Not elevated
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified	M1c(1)		Elevated
M1a(0)		Not elevated	M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1a(1)		Elevated	M1d(0)		Normal
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified	M1d(1)		Elevated
M1b(0)		Not elevated			
M1b(1)		Elevated			

- M1 - defined by both anatomic site of distant metastatic disease and serum lactate dehydrogenase (LDH) value for all anatomic site subcategories.

Gershenwald, Scolyer, et al. Melanoma. In Amin, M.B., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer; 2017

REFERENCES

- ¹ Laboratoire National de Santé. Registre morphologique des tumeurs, nouveaux cas de cancer au Grand-Duché de Luxembourg, année 2013.
- ² Belgian Cancer Registry 2018. Cancer Fact Sheet Malignant Melanoma. ICD10: C43.
- ³ Stang, A., C. Garbe, P. Autier and K. H. Jöckel (2016). "The many unanswered questions related to the German skin cancer screening programme." Eur J Cancer **64**: 83-88.
- ⁴ Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
- ⁵ Carney, P. A., L. M. Reisch, M. W. Piepkorn, R. L. Barnhill, D. E. Elder, S. Knezevich, B. M. Geller, G. Longton and J. G. Elmore (2016). "Achieving consensus for the histopathologic diagnosis of melanocytic lesions: use of the modified Delphi method." J Cutan Pathol **43**(10): 830-837.
- ⁶ DKG, AWWF version 3.1 Juli 2018, Deutsche Krebshilfe, S3 Leitlinie 2018.
- ⁷ Guillot, B., et al. (2016). "Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III." Ann. Dermatol. Vénéréol **143**(10): 629-652.
- ⁸ Guillot, B., et al. (2018). "Traitement des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV." Ann. Dermatol. Vénéréol **145**(6-7): 413-422.
- ⁹ Dummer, R., et al. (2015). "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **26 Suppl 5**: v126-132.
Michielin, O., et al (2020). "ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. " Annals of Oncology. Available at : [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39940-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39940-3/fulltext)
- ¹⁰ Dummer, R., et al. (2016). "appendix 2: Cutaneous melanoma (2): eUpdate published online September 2016 (<http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma>)." Ann Oncol **27(suppl 5)** : v136-v137.
- ¹¹ Coit, D. G., et al. (2019). "Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." J Natl Compr Canc Netw **17**(4): 367-402.
- ¹² Belgian Association of Dermato-Oncology, recommendation management primary cutaneous melanoma, update 4/2019.
- ¹³ Belgian Association of Dermato-Oncology, recommendation management stage iii melanoma, update 4/2019.
- ¹⁴ Belgian Association of Dermato-Oncology, recommendation management stage iv melanoma, update 4/2019.

-
- ¹⁵ Wolff, T., et al. (2009). "Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med **150**(3) : 194-198.
- ¹⁶ Haute Autorité de Santé, stratégie de diagnostic précoce du mélanome, recommandation en santé publique – rapport d'évaluation, service évaluation médico-économique et santé publique, octobre 2006.
- ¹⁷ Siegel, R. L., et al. (2015). "Cancer statistics, 2015." CA Cancer J Clin **65**(1): 5-29.
- ¹⁸ Avril, M.-F., et al. (2015). "Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque." Ann. Dermatol. Vénéréol **142**(1): 26-36.
- ¹⁹ Armstrong, B. K. and A. Kricger (2001). "The epidemiology of UV induced skin cancer." J Photochem Photobiol B **63**(1-3): 8-18.
- ²⁰ Dulon, M., et al. (2002). "Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children." J Clin Epidemiol **55**(11): 1075-1081.
- ²¹ Westerdahl, J., et al. (2000). "Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity." Br J Cancer **82**(9): 1593-1599.
- ²² Armstrong, B. K. and A. Kricger (2001). "The epidemiology of UV induced skin cancer." J Photochem Photobiol B **63**(1-3): 8-18.
- ²³ Ward, W. H., et al. (2017). Clinical Presentation and Staging of Melanoma. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. W. H. Ward and J. M. Farma. Brisbane (AU).
- ²⁴ Bono, A., et al. (2006). "Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm." Br J Dermatol **155**(3): 570-573.
- ²⁵ Weinstein, M. C., et al. (2012). "The art and science of surgical margins for the dermatopathologist." Am J Dermatopathol **34**(7): 737-745.
- ²⁶ Fargeas, C., et al. (2014). "Mélanome de Dubreuilh non invasif sur la biopsie : critères anatomopathologique en faveur de l'invasion sur la pièce opératoire." Ann. Dermatol. Vénéréol **141**(12s): S255.
- ²⁷ Swetter, S. M., et al. (2019). "Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma." J Am Acad Dermatol **80**(1): 208-250.
- ²⁸ M.B Amin et al. (2017). "AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition." American Joint Committee on Cancer.

²⁹ Bruce Robert Smoller, MD; Jeffrey E. Gershenwald, MD; Richard A. Scolyer, BMedSci, MBBS, MD et al. (2017). "Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin." Version: Melanoma 4.0.0.0, College of American Pathologists.

³⁰ Wolchok, J. D., et al. (2017). "Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma." N Engl J Med **377**(14): 1345-1356.

³¹ Shoushtari, A. N., et al. (2018). "Measuring Toxic Effects and Time to Treatment Failure for Nivolumab Plus Ipilimumab in Melanoma." JAMA Oncol **4**(1): 98-101.

³² Sosman, J. A., et al. (2011). "A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430." Cancer **117**(20): 4740-4706.

³³ Yang, J. C., et al. (2006). "Treatment of oligometastases after successful immunotherapy." Semin Radiat Oncol **16**(2) : 131-135.

³⁴ L'AJCC et l'Union for International Cancer Control (UICC) sont deux organismes différents. Ils coopèrent afin de proposer des standards comparables. Cependant, ces standards ne sont pas toujours identiques. Par exemple, des différences entre les 8^{èmes} éditions de l'AJCC et de l'UICC dans le calcul de l'épaisseur d'un mélanome ont été récemment constatées et ont été corrigées. Pour les mélanomes malins, il faut faire référence aux règles de l'AJCC.

³⁵ James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz and Christian Wittekind. TNM classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 2017 UICC.

³⁶ AJCC and UICC are two different organizations. They cooperate to propose comparable standards. However, these standards are not always identical. For instance, some discrepancies in the AJCC and the UICC 8th Editions in the calculation of melanoma thickness have been recently noted and have been corrected. For Malignant Melanoma the AJCC rules are preferred.

³⁷ Belgian registry of cancer, <http://www.kankerregister.org/default.aspx?lang=FR>

³⁸ <https://cancerstaging.org/CSE/Physician/Documents/Melanoma%202.2.18.pdf>

³⁹ Prieto, V. G. (2010). "Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: handling, examination, and clinical repercussion." Arch Pathol Lab Med **134**(12): 1764-1769.

⁴⁰ Morton, D. L., et al. (1992). "Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma." Arch Surg **127**(4): 392-399.

⁴¹ McKee's. Pathology of the Skin with clinical correlations, 5th Edition. Elsevier 2020.
"Management of patients with primary melanoma in vertical growth phase who have no evidence of regional nodal metastases on palpation or ultrasound has been controversial for many years."

⁴² DermNet NZ. Sentinel lymph node biopsy. Dr Sarah Hill, Dermatology Registrar, Waikato Hospital, Hamilton, New Zealand, 2007. Updated by Chief Editor, Hon A/Prof Amanda Oakley, July 2015.

“Sentinel node biopsy involves biopsy of a lymph node soon after the primary cancer is diagnosed. A sentinel lymph node is the very first lymph node to which lymph from the cancer site is likely to drain, but is not yet enlarged”.

⁴³ Gershenwald, J. E., et al. (2017). "Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual." CA Cancer J Clin **67**(6): 472-492.