

DISCLAIMER – AVERTISSEMENT

*The draft versions of the documents available on the web-site of the INC are provided **for consultation purposes only**, and should in no way be assumed to represent the official position of the INC, its partner organisations, or of the contributing authors. The INC assumes no responsibility for the use of draft versions in the medical practice by medical professionals or otherwise.*

We also invite you to consult the General Terms and Conditions of Use of the INC web-site.

Les versions provisoires de ces documents sont disponibles sur le site internet de l'INC **uniquement pour consultation**, et ne peuvent en aucune façon représenter la position officielle de l'INC, de ses organisations partenaires, ou des auteurs des contributions. L'INC ne peut être tenu pour responsable de l'utilisation de ces versions préliminaires dans la pratique médicale ou autre.

Nous vous invitons également à consulter les Conditions Générales d'Utilisation du site internet de l'INC

Le référentiel national des mélanomes

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 (Anatomo-pathologie, LNS), 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), 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), 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).

1. [Table of Contents](#)

1.	Dispositions (remarques) générales	4
2.	Le dépistage	4
3.	Le diagnostic	5
4.	Le staging et l'évaluation des risques et le traitement primaire	5
5.	Le traitement locorégional	5
6.	Le traitement adjuvant.....	6
7.	Le traitement au stade IV	6
8.	Le suivi	7
9.	Anapathologie	8
ANNEXES	9
i.	LNS Anatomic Pathology Reporting Scheme: Malignant Melanoma	9
ii.	Schéma n°1. Die neue Version der TNM-Klassifikation des malignen Melanoms nach American Joint Committee of Cancer (AJCC) im Vergleich zur Vorversion / Nouvelle version de la classification TNM des mélanomes malins du American Joint Committee of Cancer (AJCC) comparé à la version précédente.....	14
iii.	Schéma n°2. pTNM Pathological Classification.....	16
iv.	Summary of the pathology report.....	18
v.	Schéma n°3. Pathological stages of N0M0 malignant melanoma	19
vi.	Schéma n°4. AJCC C+ M0 stage subgroups	20
vii.	Schéma n°5. Metastatic melanoma AJCC subgroups	21
REFERENCES	22	

1. Dispositions (remarques) générales

- Les référentiels suivants sont directement applicables au Luxembourg dans leurs dernières éditions* :
 - “ESMO Clinical Practical Guidelines for Melanoma”ⁱ,
 - “NCCN Guidelines” (alternative)^{ii, iii},
 - “German Guidelines” (alternative)^{iv}.

* 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.

- 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.
- Les exigences minimales souhaitables de qualification suivantes sont essentielles pour les médecins traitant le mélanome:
 - 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 spécialisée dans ce domaine.

2. Le dépistage

- Le dépistage précoce du mélanome est une étape essentielle au diagnostic pour cette pathologie qui est en croissance permanente^v.
(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)
- Le dépistage au sens large comprend aussi le repérage par le généraliste d’une lésion suspecte^{vi}.
(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)
- L’acte de dépistage doit être encouragé.

- Les infirmières qui rencontrent et manipulent les patients régulièrement doivent également être sensibilisée au dépistage. Des lésions suspectes peuvent être repérées par les infirmières^{vii}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

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

3. Le diagnostic

- Les lésions suspectes sont donc 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 »^{viii}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- La dermoscopie est un moyen diagnostique important dans l'examen des lésions mélanocytaires^{ix}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- 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 le traitement^x.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- Si l'adjuvant est considéré, la mutation BRAF doit être recherchée également pour les stades localisés^{xi, xii}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

4. Le staging et l'évaluation des risques et le traitement primaire

- A partir du stade pT1a, il est nécessaire, à minima, qu'une imagerie ganglionnaire par ultrasons soit réalisée^{xiii}.
- La réalisation d'un ganglion sentinelle est indiqué (si la localisation le permet) à partir d'un Breslow > 1mm ou > 0,75 en cas d'ulcération^{xiv}.
- A partir d'un Breslow > 1mm ou > 0,75 en cas d'ulcération, un CT scan et un PET CT sont indiqués dans le staging^{xv}.
- Le bilan de généralisation doit être fait avant la chirurgie complémentaire (excision large, ganglion, sentinelle...) d'un mélanome déjà excisé^{xvi}.
- Un tableau est proposé dans le référentiel de l'ESMO pour les marges de résection.

5. Le traitement locorégional

- Dans les situations à haut risque comme les métastases ganglionnaires volumineuses multiples, la radiothérapie post-opératoire peut améliorer le contrôle de la tumeur locale, mais cela n'a probablement pas d'impact sur la survie globale^{xvii}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

6. Le traitement adjuvant

- La toxicité et l'inefficacité relative de l'interféron ne permet plus de recommander ce traitement en adjuvant. Le traitement adjuvant à base d'interféron est obsolète.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Le traitement à base de Dabrafenib et Trametinib est indiqué pendant un an chez les patients avec mutation BRAF à partir du stade IIIa^{xviii}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- Le traitement adjuvant par immunothérapie (Nivolumab ou Pembrolizumab pendant un an pour les patients BRAF « wild type ») est indiqué à partir du stade IIIb. La décision peut être adaptée au cas par cas à la RCP^{xix, xx}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- L'Ipilimumab n'est pas recommandé comme traitement adjuvant en raison de sa toxicité et de son efficacité inférieure au Nivolumab^{xxi}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

7. 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 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 approche des 50%. 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^{xxii, xxiii}.

(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 métastatiques, surtout en situation oligométastatique (passage en RCP)^{xxiv}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- En cas de réponses mixtes, le recours à un traitement chirurgical se justifie également^{xxv}.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- 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)

8. Le suivi

- Le référentiel de l'ESMO indique qu'il n'y a pas de consensus sur la fréquence du suivi. Cependant, le suivi peut se faire tous les 3 mois pour des mélanomes ≥ au stade 3b, sinon tous les 6 mois (Cf. tableau ci-dessous).
- Le dosage de la protéine S-100 sérique peut être utile dans le suivi du patient avec un mélanome.
- Le suivi peut être fait par le dermatologue en alternance avec l'oncologue.
- Le suivi des patients doit être effectuée en conformité avec le schéma ci-dessous :

Nachsorgeschema mit empfohlenen Untersuchungen / Schéma du suivi avec les examens médicaux recommandés^{xxvi}

Nr.	Empfehlung									EG	LoE	Quellen
3.140. (2013)	Die Nachsorge sollte nach folgendem Schema und mit den nachfolgenden Untersuchungsmethoden durchgeführt werden.											EK
Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknoten-Sonographie			Labor S100BB			Bildgebende Untersuchungen		
Jahr	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10
IA	6 mtl.	12 mtl.	12 mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IB-IIB	3 mtl.	6 mtl.	6-12 mtl.	6** mtl.	-	-	3 mtl.	-	-	-	-	-
IIC-IV*	3 mtl.	3 mtl.	6 mtl.	3 mtl.	6 mtl.	-	3 mtl.	6 mtl.	-	6 mtl.	-	-

9. Anapathologie

- En vertu des référentiels de pratiques cliniques ESMO pour les mélanomes^{xxvii} et des référentiels allemands^{xxviii}, le rapport histologique devrait suivre la classification de l'« American Joint Committee on Cancer » (AJCC)^{xxix, xxx}.
- Un rapport standard pour les mélanomes élaboré sur la base du « Cancer Protocol Templates » du « College of American Pathologists » devrait être utilisé^{xxxi}.

PROJET

ANNEXES

i. LNS Anatomic Pathology Reporting Scheme: Malignant Melanoma

According to the ESMO Clinical Practice Guidelines^{xxxii} and to the German guidelines^{xxxiii} 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 melanomas^{xxxiv}, integrated by the CAP Protocol: Melanoma 4.0.0.0, 2017^{xxxv}.

Tissue Examination Requests

- The clinicians should transmit to the pathologists all the relevant clinical information such as the number of clinically detected lymph node metastases, the number of distant metastases, the value of serum LDH, etc. Information from any prior biopsy should be documented in the pathology report for staging purposes. It is also important to know the indications for SLN biopsy (?? required for all >T1 melanomas and for selected T1 cases CAP 2017) and for the regional lymphadenectomies.

Quality Control and Quality Assurance

- Selected SNOMED diagnostic codes should be systematically used^{xxxvi}. 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 comma.
- Thickness should not be measured on periadnexal 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

- 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 artefactual loss of epidermis from sectioning artefact in the laboratory. Ulceration does not change the stage of non-invasive melanoma.

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/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.) Primary tumor mitotic rate has been removed from T1 staging criterion, 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 absenting. Even if the Breslow is measured only on viable cells, I try to state if regression is limited to the papillary dermis or if it involves also the reticular dermis.

Lymphovascular invasion

Neurotropism

- 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 vs. 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.
- pN0: No metastases in regional Lymph Nodes.

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

Pathologists should specify the number of involved (positive) Lymph Nodes and the total number of the Lymph Nodes that have been examined.

- Melanoma metastases should be distinguished from benign nevus cells: architecture, nuclear atypical, HMB45 negative and Ki67 index can be useful.
- If melanoma cells are found within a lymphatic channel within or adjacent to a lymph node, that node is staged as tumor-involved.
- 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. At IJB we perform SLN biopsy for all T_{≥2} and T1b (0.8 -1.0 with ulceration, but also until now in case of mitotic rate $\geq 1/\text{mm}^2$).
- 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)^{xxxvii}

- 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.

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.

SLN: record also the subcasular vs. intraparenchymal location of the tumor groups and the subcasular depth of penetration.

Identify extra nodal extension (ENE): i.e. tumor extending beyond the nodal capsule.

Identify Matted Lymph Nodes: two or more nodes that adhere one to another. This is primarily a gross finding, to be detailed also on microscopic examination.

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

- Any of these findings is categorized as pN1c, 2c or 3c.
- Cf. tables and stage categorization for N0 and for N+M0 stages (annexed).

C. Distant Metastases

- Metastasis to skin, subcutaneous tissue, muscle and distant lymph nodes are categorized M1a.
- Metastasis to lung are categorized M1b.
- Metastases to any other visceral site(s) (exclusive of the CNS) are designated as M1c.
- Metastases to the CNS (brain, spinal cord, leptomeninges, or other CNS components): M1d.



D. Also table for M1 disease (annexed)

PROJET

ii. Schéma n°1. Die neue Version der TNM-Klassifikation des malignen Melanoms nach American Joint Committee of Cancer (AJCC) im Vergleich zur Vorversion / Nouvelle version de la classification TNM des mélanomes malins du American Joint Committee of Cancer (AJCC) comparé à la version précédente^{xxxviii}

	Neue Klassifikation	Alte Klassifikation	
T-Klassifikation	Tumordicke		Ulzerationsstatus
TX	Dicke des Primärtumors kann nicht bewertet werden	Dicke des Primärtumors kann nicht bewertet werden	-
T0	Primärtumor kann nicht nachgewiesen werden	Primärtumor kann nicht nachgewiesen werden	-
Tis	Melanoma in situ	Melanoma in situ	-
T1 (≤1,0mm)	≤0,8mm	≤1,00mm	Ohne Ulzeration
T1a	≤0,8mm	≤1,00mm + Mitosen	Mit Ulzeration
T1b	0,8-1,00mm		Mit oder ohne Ulzeration
T2	1,1-2,00mm	1,01-2,00mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,1-4,00mm	2,01-4,00mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	>4,00mm	>4,00mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
N- Klassifikation	Anzahl LK		Kommentar
N0	Kein Tumornachweis	Kein Tumornachweis	-
N1a	1 klinisch okkult	Mikrometastase	-
N1b	1 klinisch evident	Makrometastase	-
N1c	In-Transit/ Satellitenmetastase	x	-
N2a	2 bis 3 klinisch okkult	2 bis 3 Mikrometastasen	-
N2b	2 bis 3, davon 1 klinisch evident	2 bis 3 Metastasen, davon 1 Makrometastase	-
N2c	1 LK-Metastase und In-Transit/ Satellitenmetastasen	Weniger als 3 LK-Metastasen und In-Transit und/oder Satellitenmetastasen	-
N3a	4 oder mehr klinisch okkulte	x	Nur N3: 4 oder mehr LK-Metastasen und/oder In-Transit/ Satellitenmetastasen
N3b	4 oder mehr, davon 1 klinisch evident oder verbackene LK	x	-
N3c	2 LK-Metastasen und/oder verbacken und In-Transit/ Satellitenmetastasen	x	-

M-Klassifikation			Kommentar
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen	Kein Anhalt für Fernmetastasen	-
M1a	Fernmetastasen in Haut, Weichgewebe, Muskel, nichtlokoregionären LK	Fernmetastasen in Haut, Weichgewebe, Muskel, nichtlokoregionären LK	-
M1a(0)	LDH normwertig	x	-
M1a(1)	LDH erhöht		
M1b	Lungenmetastasen mit/ohne Haut, Muskel, nichtlokale LK	Lungenmetastasen	-
M1b(0)	LDH normwertig	x	-
M1b(1)	LDH erhöht		
M1c	Viszerale Metastasen OHNE ZNS +/- Metastasen aus M1a, M1b	Viszerale und ZNS-Metastasen oder jede Art von Fernmetastase mit LDH-Erhöhung	-
M1c(0)	LDH normwertig	x	-
M1c(1)	LDH erhöht		
M1d	ZNS-Metastasen +/- M1a-c	x	-
M1d(0)	LDH normwertig	x	-
M1d(1)	LDH erhöht		
LDH Laktatdehydrogenase, LK Lymphknoten, ZNS Zentralnervensystem, x in der vorherigen Klassifikation nicht berücksichtigt			

iii. Schéma n°2. pTNM Pathological Classification^{xxxix}

Primary Tumor (pT)

- ___ pTX: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)
(explain): _____
- ___ pT0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)
- ___ pTis: Melanoma in situ (ie, not an invasive tumor: anatomic level I)
- ___ pT1: Melanoma 1.0 mm or less in thickness, ulceration status unknown or unspecified (see Note D)
- ___ pT1a: Melanoma <0.8 mm in thickness, no ulceration
- ___ pT1b: Melanoma <0.8 mm in thickness with ulceration, or melanoma 0.8 to 1.0 mm in thickness with or without ulceration
- ___ pT2: Melanoma >1.0 to 2.0 mm in thickness, ulceration status unknown or unspecified
- ___ pT2a: Melanoma >1.0 to 2.0 mm in thickness, no ulceration
- ___ pT2b: Melanoma >1.0 to 2.0 mm in thickness, with ulceration
- ___ pT3: Melanoma >2.0 to 4.0 mm in thickness, ulceration status unknown or unspecified
- ___ pT3a: Melanoma >2.0 to 4.0 mm in thickness, no ulceration
- ___ pT3b: Melanoma >2.0 to 4.0 mm in thickness, with ulceration
- ___ pT4: Melanoma >4.0 mm in thickness, ulceration status unknown or unspecified
- ___ pT4a: Melanoma >4.0 mm in thickness, no ulceration
- ___ pT4b: Melanoma >4.0 mm in thickness, with ulceration

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

Note: pN1b, 2b, and 3b subcategories are dependent on clinical information that may be unavailable to the pathologist. If this information is not available, the parent category (pN1, pN2 or pN3) should be selected.



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

iv. Summary of the pathology report

A. Tumor

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

1. Breslo.
2. Ulceration
3. Microsatellites
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.



v. Schéma n°3. Pathological stages of NOMO malignant melanoma

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

vi. Schéma n°4. AJCC C+ M0 stage subgroups^{x1}

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.

Legend

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

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

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]

vii. [Schéma n°5. Metastatic melanoma AJCC subgroups^{xli}](#)

Distant Metastasis (M)

M Category	M Criteria		M Category	M Criteria	
	Anatomic site	LDH level		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

-
- ⁱ Dummer, R., et al. (2015). "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **26 Suppl 5**: v126-132.
- ⁱⁱ Kumar, S. K., et al. (2017). "Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." J Natl Compr Canc Netw **15**(2): 230-269.
- ⁱⁱⁱ Coit, D. G., et al. (2016). "Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." J Natl Compr Canc Netw **14**(4): 450-473.
- ^{iv} Eigentler, T. K., et al. (2017). "S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Update 2015/2016, Kurzversion 2.0." J Dtsch Dermatol Ges **15**(6): e1-e41.
- ^v 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.
- ^{vi} **Cf. reference V.**
- ^{vii} Katris, P., et al. (1998). "Nurses screening for skin cancer: an observation study." Aust N Z J Public Health **22**(3 Suppl): 381-383.
- ^{viii} 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).
- ^{ix} Babino, G., et al. (2015). "Dermoscopy of melanoma and non-melanoma skin cancer." G Ital Dermatol Venereol **150**(5): 507-519.
- ^x Weinstein, M. C., et al. (2012). "The art and science of surgical margins for the dermatopathologist." Am J Dermatopathol **34**(7): 737-745.
- ^{xi} Long, G. V., et al. (2017). "Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma." N Engl J Med **377**(19): 1813-1823.
- ^{xii} Eggermont, A. M. M., et al. (2018). "Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma." N Engl J Med **378**(19): 1789-1801.
- ^{xiii} **Cf. references 2 and 3.**
- ^{xiv} **Cf. references 2 and 3.**
- ^{xv} **Cf. references 2 and 3.**
- ^{xvi} **Cf. references 2 and 3.**

^{xvii} Henderson, M. A., et al. (2015). "Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial." Lancet Oncol **16**(9): 1049-1060.

^{xviii} **Cf. reference XI.**

^{xix} **Cf. reference XII.**

^{xx} Weber, J., et al. (2017). "Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma." N Engl J Med **377**(19): 1824-1835.

^{xxi} **Cf. reference XX.**

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

^{xxiii} 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.

^{xxiv} 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.

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

^{xxvi} **Cf. reference IV.**

^{xxvii} **Cf. reference I.**

^{xxviii} **Cf. reference IV.**

^{xxix} <https://cancerstaging.org/About/what-is-the-ajcc/Pages/whatisajcc.aspx>

^{xxx} 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 8èmes 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.

^{xxxi} College of American Pathologists, www.cap.org

^{xxxii} **Cf. reference I.**

^{xxxiii} **Cf. reference IV.**

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

^{xxxv} 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.

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

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

^{xxxviii} Hautartz, 2018, 69, 3, Maerz 2018.

^{xxxix} **Cf. reference XXXIV.**

^{xl} 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.

^{xli} **Cf. reference XL.**