

4. Patologi

Siri Klausen & Eva Spaun

Ansvarlig: Eva Spaun. Opdateret: 24.01.2018

Patoanatomisk undersøgelse af malignt melanom skal vurdere prognostiske faktorer og indgrebs radikalitet, som er afgørende for planlægning af den videre behandling af patienten. De væsentligste faktorer er tumortykkelse, ulceration, mitoseaktivitet og SN statuering. Da malignt melanom er en meget inhomogen tumor, er det afgørende, at hele den pigmenterede læsion undersøges mikroskopisk. Ved påvisning af metastatisk sygdom vil optimering af individuel patientbehandling forudsætte yderligere immunhistokemiske og molekylærbiologiske undersøgelser.

Nylige undersøgelser har vist behandlingseffekt af en inhibitor af muteret BRAF-kinase. For øjeblikket er der ikke indikation for at undersøge alle primære maligne melanomer for BRAF mutation. Undersøgelsen foretages bedst på den seneste metastase, men kan om nødvendigt (i tilfælde af utilstrækkeligt materiale) gennemføres på tidligere metastase eller på primær tumor.

PD-L1 ekspresion undersøges ved metastaserende sygdom, idet PD-L1 ekspresion er prædiktiv markør for PD-1 hæmmer behandling ved metastaserende melanom. Væv fra metastase til PD-L1 undersøgelse må ikke være ældre end tre måneder. Det er anbefalet, at specialanalyserne foretages centralt på 5-6 patologiafdelinger.

Landsdækkende bruges samme klon (DAKO 28-8), ligesom der ved aflæsning anvendes samme standard cut off værdi på 1%.

Herværende afsnit er opdateret jf. 8. UICC/AJCC TNM klassifikation. Se i øvrigt DMG guidelineafsnit om *tumor klassifikation i henhold til UICCs/AJCCs TNM-klassifikation*

4.1. Primær tumor

4.1.1. Udskæringsprocedure

Primærresektatet tværskæres i 3 mm tynde snit vinkelret på hudoverfladen. Hele det pigmenterede område udskæres i trin-tværsnit og indstøbes. Der gøres nøje rede for snittenes fordeling i blokkene. Principielt opskæres og udtages hele resektatet til mikroskopi. Hvis det er åbenbart, at der er uafficeret hud mellem tumorrand og resektionsrand, typisk mod det ofte lancetformede resektats spidser, kan disse områder udelades medtaget.

Re-resektatet opskæres som primærresektatet. Snittene undersøges omhyggeligt for restmelanom og melanomsatellitter. Tumorsuspekterede snit udtages til mikroskopi.

Hvis der ikke var frie resektionsrande i primærresektatet udtages en bræmme på 1 cm makroskopisk normalt væv til alle sider omkring cikatricen. Hele det isolerede cikatriceområde undersøges og indstøbes i trin-tværsnit.

Hvis der var frie rande i primærresektatet, og hvis der ikke er pigmenterede/suspekterede elementer på overflade eller i dermis/subcutis, udtages ikke nødvendigvis væv til mikroskopi.

4.1.2. Mikroskopi

4.1.2.1. Tumortykkelse

Tumortykkelse har vist sig at være den vigtigste enkeltstående prognostiske parameter.

Tykkelsen af læsionen måles a.m. Breslow i mm med én decimal, (dvs. at der rundes af: f.eks. intervallet 0,75 – 0,79 "rundes op" til 0,8 mm, mens intervallet 0,71-0,74 "rundes ned" til 0,7 mm). Tumor måles vinkelret på overfladen fra toppen af stratum granulosum til dybest erkendelige nedvækst (1).

Ved ulceration måles fra mest superficielle tumorcelle i stedet for fra det bortulcererede stratum granulosum.

Hvis der foreligger utilstrækkeligt materiale, f.eks. curettage eller tangentiell biopsi, som ikke tillader nøjagtig måling, anføres diagnoseudsagnet "tumortykkelse kan ikke vurderes". Hvis det er muligt at vurdere en delvis tumortykkelse, som kan være afgørende for valg af efterfølgende behandling, kan dette uddybes i mikroskopibeskrivelsen.

Ved in situ melanom måles tumortykkelse ikke.

Hvis der forekommer satellittumorer under primær tumor i samme histologiske snit, måles satellittumor ikke med ved tykkelsesmålingen (2).

Invasiv vækst med udgangspunkt fra hudadnex epitel måles ikke med i tumors tykkelse, med mindre denne lokalisation er den eneste form for invasiv vækst i læsionen. I så fald måles vinkelret på adneksepitelet.

DMD registrering: Feltet "tumortykkelse" anføres med én decimal, eller der krydses af i feltet "tumortykkelse kan ikke måles".

SNOMED kodning: ÆTT001-ÆTT999: tumortykkelse 0,01 til 9,99 mm
 ÆTTAXX: tumortykkelse kan ikke vurderes
 Der er ansøgt om nye koder for tumortykkelse, nu med kun en decimal.

4.1.2.2. Ulceration

Ved ulceration forstås en defekt af hele epidermis (inkl. stratum corneum og basalmembran) med vital reaktion (fibrinaflejring og granulocytinfiltration) strækkende sig ned i dermis samt udtyndning eller reaktiv hyperplasi af tilgrænsende epidermis (3).

DMD registrering: Feltet "ulceration" anføres som: ja / nej / uklassificeret

SNOMED kodning: M38000: ulcus
 M38A00: ulcus ikke påvist
 M3800X: ulcus kan ikke vurderes

4.1.2.3. Mitoser dermalt

Mitoseforekomst anvendes ikke i TNM klassifikationen af malignt melanom, men bibeholdes som patoanatomisk prognostisk faktor i primær tumor.

Mitoseforekomst vurderes i den dermale tumorkomponent. Der vurderes på de foreliggende snit, og der skal ikke fremstilles yderligere snit. Antallet opgøres som 0 eller ≥ 1 . Vurderingen er morfologisk, ikke baseret på immunhistologi (Ki67/Mib1 eller anden immunhistokemi).

DMD registrering: Feltet "mitoser dermalt" anføres som: 0 / ≥ 1 / uklassificeret

SNOMED kodning: ÆY1A00: mitoser dermalt ikke påvist
 ÆY1A01: mitoser dermalt
 ÆY1A0X: mitoser dermalt kan ikke vurderes

4.1.2.4. Clark's level

Clarks level anvendes ikke i TNM klassifikationen af malignt melanom, men kan anvendes som patoanatomisk prognostisk faktor i primær tumor.
Såfremt det ønskes, kan Clark level anføres i mikroskopibeskrivelsen.
Clarks level skal ikke længere indberettes til databasen.

4.1.2.5. Regression

Regression anvendes ikke i TNM klassifikationen af malignt melanom, men alene som patoanatomisk prognostisk faktor i primær tumor.

Ses i tumor et område, der er 1 mm eller mere i horisontal udstrækning og med følgende træk: fibrose (som ikke er følge efter tidligere biopsi), karproliferation, tab af melanocytter i både epidermis og dermis (dog kan enkelte, persisterende atypiske melanocytter sv.t. den dermoepidermale overgang ses) samt ofte lymfocytinfiltration og ophobning af melanofager (6-7) er disse forandringer at opfatte som regression. Tumortykkelse af det resterende melanom måles i mm.

Det kan evt. anføres, at regression, som optræder sammen med resttumor, hvis tykkelse kan måles, ikke bør have behandlingsmæssig konsekvens.

Hvis der er så udbredt regression, at tumortykkelse ikke kan måles, anføres dette.

Hvis der kun resterer in-situ forandringer hen over området med regression, er tumortypen et uklassificerbart malignt melanom.

DMD registrering: Feltet "regression" anføres som: ja / nej / uklassificeret

SNOMED kodning: ÆYYYY05: regression påvist
 ÆYYYYM5: regression ikke påvist
 ÆYYYYMX: regression kan ikke vurderes

4.1.2.5. Neurotropisme

Neurotropisme anvendes ikke i TNM klassifikationen af malignt melanom, men kan anvendes som patoanatomisk prognostisk faktor i primær tumor.

Neurotropisme er perineural eller intraneural forekomst af melanomceller i læsionens periferi, udenfor selve tumormassen. Hvis det er neurotropisme, anføres dette i mikroskopibeskrivelsen og i diagnoseudsagnet.

DMD registrering: Neurotropisme indberettes ikke til databasen

SNOMED kodning: M09431: nerveindvækst påvist

4.1.2.6. Mikroskopiske satellitter - mikrosatellit

En mikroskopisk satellit (mikrosatellit) er en lokal melanometastase som ikke er klinisk erkendelig ved palpation eller billeddiagnostik. Ved histologisk undersøgelse ses en ansamling af maligne melanocytter adskilt fra det primære maligne melanom af normal dermis (ikke fibrose eller inflammation) med en afstand på mindst 0,3 mm (8). Satellitten er lokaliseret i dermis, subcutis eller dybere strukturer i det primære ekscisionsmateriale og/eller i eventuel re-ekscision. Hvis nødvendigt verificeres det ved trinskæring, at den formodede satellit reelt er adskilt fra primær tumor (se desuden under tumortykkelse). En klinisk påviselig satellittumor er beliggende højst 2 cm fra primærtumor.

In transit metastaser defineres som spredning i dermis, subcutis eller dybere strukturer beliggende i en afstand på > 2 cm fra primær tumor, men ikke perifert for de regionære lymfeknuder.

Bemærk at mikrosatellit, klinisk erkendtbar satellittumor og in-transit metastase indgår i pN klassifikationen

DMD registrering: Feltet "mikrosatellit" anføres som: ja / nej

SNOMED kodning: M...: der er bedt om kode for mikrosatellit påvist/ikke påvist

4.1.2.7. Melanomtype

Tumortypebestemmelse bibeholdes, da der er evidens for korrelation til epidemiologiske, patogenetiske og genetiske faktorer.

Der foretages bestemmelse af tumors type med inddeling i typerne: lentigo maligna melanom, superficielt spredende malignt melanom, nodulært malignt melanom, akralt lentiginøst malignt melanom, desmoplastisk malignt melanom eller uklassificeret malignt melanom (5).

Lentigo maligna melanom (LLM)

LMM udvikles fra et lentigo maligna (LM) element, som overvejende ses hos ældre mennesker på lyseksponterede regioner. LMM udgør ca. 5 % af de maligne melanomer.

LM er et in situ melanom uden indvækst i dermis. LM er histologisk karakteriseret ved lineær proliferation af pleomorfe melanocytter basalt i et atrofisk epitel og med elastoid degeneration i dermis.

LMM har samme histologiske karakteristika som LM men yderligere en invasiv komponent i dermis.

SNOMED koder: M87422: lentigo maligna
M87423: lentigo maligna melanom

Superficielt spredende malignt melanom (SSM)

SSM er den hyppigst forekommende type af melanom og udgør ca. 75 % af de maligne melanomer.

SMM er histologisk karakteriseret ved horisontal vækst af atypiske melanocytter ofte med intraepitelial, pagetoid opvækst.

SSM in situ er udelukkende med involvering af epidermis.

Ved SSM ses forekomst af en dermal komponent af varierende størrelse (vertikal vækst). Tumurvæksten langs epidermis' basale lag strækker sig mindst 3 retelister lateralt for den invasive komponent.

SNOMED koder: M87412: superficielt spredende malignt melanom in situ
M87413: superficielt spredende malignt melanom

Nodulært malignt melanom (NM)

NM udgør ca. 10-20 % af de maligne melanomer og er karakteriseret af en dominerende vertikal vækstfase.

NM er histologisk karakteriseret ved, at der kun påvises junctionaktivitet eller epitelopvækst i op til 3 retelister til siderne for den invasive del af tumor.

SNOMED koder: M87213: nodulært malignt melanom

Akralt lentiginøst malignt melanom (ALM)

ALM er lokaliseret i de akrale regioner, dvs. negleleje, fodsål og håndflade, hvor huden har en egenartet, karakteristisk opbygning. ALM kan være vanskeligt at skelne fra SSM. ALM udgør ca. 5 % af de maligne melanomer.

Tumor er histologisk karakteriseret ved betydelig uregelmæssig akantose og enkeltcelleproliferation af atypiske melanocytter i epitelets basallag.
ALM in situ er uden indvækst i dermis.

SNOMED koder: M87452: akralt lentiginøst malignt melanom in situ
M87453: akralt lentiginøst malignt melanom

Desmoplastisk malignt melanom (DMM)

DMM ses hos lidt ældre patienter end de øvrige typer af malignt melanom og er hyppigere hos mænd end kvinder. Tumorernes er oftest lokaliseret i hoved-halsregionen. DMM er histologisk karakteriseret ved proliferation af tencellede melanocytter med samtidig desmoplasi og ofte neuroid differentiering samt evt. neurotropisme (9). DMM har som oftest en relativ sparsom epidermal komponent, som regel af lentigo maligna type. Kun "rene" DMM registreres her, ikke "blandet" DMM med komponent af non-DMM.

SNOMED koder: M874A3: desmoplastisk malignt melanom

Uklassificeret malignt melanom

De primære maligne melanomer, som ikke kan klassificeres efter ovenstående retningslinjer, betegnes som uklassificerbare med hensyn til melanomtype. Det gælder også uklassificerbart malignt melanom in situ.

SNOMED koder: M....: malignt melanom in situ (kode er på vej..)
M87203: malignt melanom

4.1.2.8. Malignt melanom, usikkert om primært eller metastase

I sjældne tilfælde er det ikke muligt at afgøre, om tumor er primær eller repræsenterer en metastase. Tykkelse, +/- ulceration, +/- regression, +/- mitoseforekomst i dermis og resektionsrandsforhold anføres i mikroskopibeskrivelsen.

DMD registrering: Tykkelse, ulceration, regression, dermale mitoser og resektionsrande udfyldes.
Melanomtype udfyldes ikke.

SNOMED koder: M87209: malignt melanom, usikkert om primært eller metastase

4.1.2.9. Melanocytær tumor, uvist om benign eller malign

I sjældne tilfælde er det ikke muligt at afgøre, om tumor repræsenterer malignt melanom eller benignt nævus. Mitoseforekomst, tykkelse, +/- ulceration, +/- regression, +/- dermale mitoser og resektionsrandsforhold anføres i mikroskopibeskrivelsen. Tumor behandles som malignt melanom.

DMD registrering: Tykkelse, ulceration, regression, dermal mitoseforekomst og resektionsrande udfyldes.
Melanomtype udfyldes ikke.

SNOMED koder: M87201: melanocytær tumor, usikkert om benign eller malign

4.1.2.10. Resektionsrande

Resektionsrande vurderes mikroskopisk. Det er ikke hensigtsmæssigt at opskære blok med endestykker når der foreligger en lille tumor og der kun er få snit med tumorbvæv. Hvis rande kun er frie i snitplanet anføres de som uklassificerbare.

DMD registrering: Feltet "resektionsrande frie" anføres som ja /nej / uklassificerbart

SNOMED kodning: M09400: resektionsrande frie
M09401: resektionsrande ikke frie
M09402: resektionsrande kan ikke vurderes

4.2. Sentinel lymfeknude

4.2.1. Udskæringsprocedure

Lymfeknuder med skintegrafisk count på < 10% af det højeste målte count i **samme** bassin er definitions-mæssigt ikke SN, medmindre de evt. har blåfarvning. Ved non-sentinel lymfeknuder fremstilles kun et enkelt HE farvet snit.

Lymfeknuder med blåfarvning er definitions-mæssigt SN uanset skintegrafisk count.

Den/de isolerede SN fikseres i formalin til den følgende dag.

Evt. opåfaldende fedtvæv bortskæres (mulig kapselgennemvækst skal dog kunne vurderes), og samtlige lymfeknuder vurderes og det beskrives, om der er blå-farvning eller ikke.

Lymfeknuder < 4 mm i største tværmål kan indstøbes in toto.

Lymfeknuder \geq 4 mm i tværmål deles i længdeaksen gennem hilus og den konvekse rand. Hvis tykkelsen af en eller begge halvdele overstiger 4 mm, deles lymfeknuden yderligere planparallelt med det primære snitplan, indtil alt vævet er opskåret i skiver \leq 4 mm. Alt vævet indstøbes.

Hver blok skæres i 5 niveauer med et mellemrum på 50 μ m.

På hvert niveau skæres 4 snit, som farves med henholdsvis HE og S100, desuden med Melan-A på første, midterste og sidste niveau. Et snit fra hvert niveau lades ufarvet, og kan anvendes til supplerende farvning om nødvendigt.

Denne udskæring og trinskæring gennemføres for alle fremsendte SN.

Hvis en eller flere SN viser makroskopisk erkendelig melanommetastase udtages blot til en enkelt blok fra disse lymfeknuder. Et snit farves med HE og evt. et med S100 eller anden melanocytmarkør. Trinskæring kan udelades.

DMD: SN indberettes til databasen med særskilt indberetning for hver lymfeknude.

4.2.2. Mikroskopi

4.2.2.1. Lokalisation af metastaser

Det anføres, om metastaserne er lokaliserede subkapsulært, parenkymatøst eller både subkapsulært og parenkymatøst (10).

Subkapsulær metastase: lokaliseret i randsinus, umiddelbart under kapslen, glat afgrænsning mod parenkymet. Kan være multifokal.

Parenkymatøs metastase: alle øvrige metastaser. Kan involvere randsinus, kan være multifokal.

Enkeltliggende melanomceller er definitions-mæssigt en metastase.

DMD: Lokalisation af metastase ved SN rapporteres

SNOMED koder: ÆF5165: subkapsulær
ÆF5166: parenkymatøs

4.2.2.2. Største diameter

Det største infiltrats største diameter anføres med 2 decimaler (11). Hvis der er 2 eller flere lymfocytter mellem tumorcellerne, tolkes det som to/flere infiltrater.
Enkeltcelleinfiltration, som er immunhistokemisk påvist (ikke ved S100 farvning alene), kan accepteres, selv om cellen ikke kan verificeres i naboliggende HE farvet snit.

DMD: Infiltratets største diameter anføres med 2 decimaler.

SNOMED koder: Vi koder ikke for metastase størrelse

4.2.2.3. Immunhistokemi

Rapportering af immunhistokemiske fund vedrører kun metastaser, ikke nævusinklusioner.

4.2.2.4. Perinodal vækst

Det undersøges, om der foreligger kapselindvækst eller perinodal vækst af metastaser.

DMD registrering: Feltet "perinodal vækst" anføres som ja / nej

SNOMED kodning: M094B1: perinodal vækst påvist

4.3. Lymfeknudeexairese

4.3.1. Udskæringsprocedure

Samtlige lymfeknuder indstøbes totalt, med mindre der er makroskopisk erkendelig melanometastase. I så fald udtages blot til en enkelt blok fra denne/disse lymfeknuder.
Større lymfeknuder deles på langs gennem hilus i en eller flere skiver afhængig af størrelse.
Meget små lymfeknuder, som ikke kan deles, kan evt. indstøbes samlet i en enkelt kapsel.

4.3.2. Mikroskopi

Antallet af metastaseinfiltrerede lymfeknuder i forhold til totalt antal lymfeknuder anføres. Der gøres rede for evt. perinodal vækst.
Et lymfeknudekonglomerat defineres som 2 eller flere sammenhængende makroskopisk påviselige lymfeknuder med metastaser.

DMD: Der ønskes valgmulighed for konglomerat

SNOMED kodning: Der ønskes kodning for konglomerat

4.4. Andre metastaser

Der udtages snit, så tumorvæv og resektionsrandsforhold kan bedømmes.

Biobank: Hvis der er tilstrækkeligt materiale i tilsendt metastase, og det er fremsendt tørt, kan der udtages væv til biobank.

Der udtages ikke væv til biobank fra primærtumor.

4.5. TNM klassifikation

Generelt: pTN klassifikation foretages i forbindelse med de primære operative indgreb, d.v.s. diagnostisk biopsi/excisionsbiopsi og evt. SN biopsi/lymfeknudeexairese.

Multiple synkrone melanomer pT klassificeres særskilt, uanset om de optræder i samme eller forskellige regioner.

pN klassifikation ved multiple synkrone melanomer i forskellige regioner: lymfeknuder i forskellige bassiner klassificeres særskilt og henføres til læsionen i den tilhørende region.

pN klassifikation ved multiple synkrone melanomer i samme region: lymfeknuder klassificeres som hørende til den læsion, som er den mest behandlingskrævende.

Ved multiple synkrone melanomer på truncus og hoved, hvor vi som patologer ikke kan vide, til hvilket lymfeknudebassin der dræneres, må relationen mellem melanomer og evt. lymfeknudeforandringer opklares af rekvirerende kirurg.

pT kategori:

pT klassificering anvendes ved diagnostisk materiale, dvs. vi starter pT klassificering ved biopsimateriale, hvis det er diagnostisk for malignt melanom, og igen ved senere resektater ud fra det samlede billede.

SNOMED kodning: Alle pT kategorier findes som SNOMED kode

T kategori	Tumortykkelse	Ulceration status
T0: primær tumor findes ikke	Ikke relevant/gældende	Ikke relevant/gældende
Tx: tumortykkelse kan ikke måles	Ikke relevant/gældende	Ikke relevant/gældende
Tis: (melanom in situ)	Ikke relevant/gældende	Ikke relevant/gældende
T1	≤ 1,0 mm	Ukendt eller uklassificeret
T1a	< 0,8 mm	-
T1b	< 0,8 mm	+
	0,8 – 1,0 mm	-/ +
T2	>1,0 mm – 2,0 mm	Ukendt eller uklassificeret
T2a	>1,0 mm – 2,0 mm	-
T2b	>1,0 mm – 2,0 mm	+
T3	>2,0 mm – 4,0 mm	Ukendt eller uklassificeret
T3a	>2,0 mm – 4,0 mm	-
T3b	>2,0 mm – 4,0 mm	+
T4	>4,0 mm	Ukendt eller uklassificeret
T4a	>4,0 mm	-
T4b	>4,0 mm	+

pN kategori:

Ved undersøgelse af lymfeknude(r) skal der tilføjes pN kategori. pN klassifikation tilføjes ved SN og/eller lymfeknudeexairese, d.v.s. vi pN klassificerer ikke ved pTis og pT1a tumorer. Ved sentinel lymfeknuder tilføjes (sn) efter pN kategori for at synliggøre, at klassifikationen baseres på SN alene. Når/hvis der efterfølgende laves regional lymfeknudeexairese, ændres pN kategori til den relevante, hvis der er yderligere metastaser, og (sn) slettes.

Vi PN klassificerer ud fra de patoanatomiske forandringer (se patologernes andel af pN klassifikatonen nedenfor) , svarende hertil anvender vi ikke disse pN kategorier: pN1b, pN2b, pN3b. Bemærk at mikrosatellit, klinisk erkendtbar satellittumor og in transit metastase indgår i pN klassifikationen.

DMD: pN kategori indberettes til databasen.

SNOMED kodning: Der mangler nogle pN koder, de er på ønskelisten.

Patologernes andel af pN klassificering i skema form:

Antal lymfeknuder med metastase	Udelukkende klinisk okkulte	Satellittumor (mikroskopisk eller klinisk), eller in-transit metastase	pN kategori
0			pN0, pN0(sn)
0		Ja	pN1c
1			pN1
1	Ja		pN1a(sn)
1		Ja	pN2c
2 eller 3			pN2
2 eller 3	Ja		pN2a(sn)
2 eller flere		Ja	pN3c
4 eller flere			pN3
4 eller flere	Ja		pN3a(sn)
Konglomerat			pN3
Konglomerat		ja	pN3c

Det komplette skema for pN klassifikation, hvor klinikernes oplysning om klinisk erkendelige lymfeknudemetastaser er inkluderet (er medtaget til orientering):

pN kategori	Antal lymfeknuder med metastase	Satellittumor (mikroskopisk eller klinisk) eller in-transit metastase
pNx	Lymfeknuder ikke undersøgt	Nej
pN0	0	Nej
pN1	1 lymfeknudemetastase	Nej
	0	Ja
pN1a	1 klinisk okkult lymfeknudemetastase f.eks. SN	Nej

pN1b	1 klinisk erkendelig lymfeknudemetastase	Nej
pN1c	0	Ja
pN2	2 el. 3 lymfeknudemetastaser	Nej
	1 lymfeknudemetastase	Ja
pN2a	2 el. 3 klinisk okkulte lymfeknudemetastaser	Nej
pN2b	2 el. 3 lymfeknudemetastaser, heraf mindst 1 klinisk erkendelige	Nej
pN2c	1 lymfeknudemetastase, klinisk okkult eller erkendelig	Ja
pN3	4 el. flere lymfeknudemetastaser	
	2 el. 3 lymfeknudemetastaser	Ja
	lymfeknudekonglomerat	Ja/nej
pN3a	4 el. flere klinisk okkulte lymfeknudemetastaser	Nej
pN3b	4 el. flere lymfeknudemetastaser, heraf 1 klinisk erkendelige	Nej
	lymfeknudekonglomerat	Nej
pN3c	2 el. flere lymfeknudemetastaser	Ja
	lymfeknudekonglomerat	Ja

Tabel 4. Evidens og anbefalingsgrad for histopatologisk undersøgelse	Evidensniveau	Anbefalingsgrad	Referencer
Tumortype, tumortykkelse, ulceration, resektionsrandsforhold og dermal mitoseforekomst er væsentlige prognostiske markører og skal fremgå af patologibeskrivelsen	II-III	A	1, 4, 6, 8, 9
Satellitumorer og in-transit metastaserer er sjældne, men en markør for dårlig prognose, og skal fremgå af patologibeskrivelsen	III	C	4, 8
Regression kan have prognostisk eller diagnostisk betydning	III	D	4, 5, 7
Sentinel node metastaser, deres lokalisation og størrelse har prognostisk betydning	III	B	10, 11
Antal lymfeknuder med metastaser har prognostisk betydning	III	A/B?	8

REFERENCER

1. McGovern VJ, Cochran AJ, van der Esch EP, et al. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: A revision of the 1972 Sydney classification. *Pathology* 18: 12-21, 1986.
2. Cochran AJ, Bailly C, Paul E, et al. *Melanocytic tumors. A guide to diagnosis*. Lippencott-Raven, Philadelphia, Pennsylvania, 1997.
3. Spatz A, Cook MG, Elder DE, et al. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. *Eur J Cancer* 39: 1861-5, 2003.
4. Gerschenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Green FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017, 563-585.
5. Clark WH, From L, Bernardino EA, et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29; 705-27, 1969.
6. Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas. *Arch Dermatol* 138: 603-8, 2002.
7. Fontaine D, Parkhill W, Greer W, et al. Partial regression of primary cutaneous melanoma. Is there an association with sub-clinical sentinel lymph node metastasis? *Am J Dermatopathol* 25(5): 371-6, 2003
8. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eighth Edition Cancer Staging Manual
Gershenwald et al. [CA Cancer J Clin 2017;000:000-000](#). [VC 2017 American Cancer Society](#).
9. Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L, et al. Desmoplastic melanoma: A pathologically and clinically distinct form of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 12(3): 207-13, 2005.
10. 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* 22(16): 3345-9, 2004.
11. van Akkooi ACJ, Spatz A, Eggermont AMM, et al. Expert opinion in melanoma: The sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer* 45: 2736-42, 2009.