Patologi

- Diagnostik af primært kutant melanom

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
12. marts 2024 (DMG)
Administrativ godkendelse
3. april 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. januar 2027

INDEKSERING
DMG, patologi, diagnostik

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Udskæring og præparering 2
Mikroskopi og afrapportering - Tumortype 2
Mikroskopi og afrapportering - Prognostiske faktorer 3
Kodning 4
2. Introduktion 6
3. Grundlag 7
Udskæring og præparering 7
Mikroskopi og afrapportering - Tumortype 8
Mikroskopi og afrapportering - Prognostiske faktorer 11
Kodning 17
4. Referencer 19
5. Metode 21
6. Monitorering 23
7. Bilag 24
8. Om denne kliniske retningslinje 32

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udskæring og præparering

1. **Vævsstykket bør måles i 3 dimensioner og hvis der er synlig tumor, beskrives denne i fht. symmetri, afgrænsning og om der er farvevariation og synlig ulceration. Endvidere bør tumors største diameter og afstanden til nærmeste siderand måles (D)**

2. **Hele tumorområdet af primærtumor bør udskæres i trin-tværsnit og indstøbes. Der gøres nøje rede for snittenes fordeling i blokkene (D)**

3. **Ved reresektat bør præparatet udskæres på samme måde. Snitfladen efterses nøje for pigmenterede eller tumorsuspekte forandringer, som kan repræsentere restforandring af melanom eller satellittumor. Hvis tumor ikke var fjernet radikalt ved primære operation, kan man overveje at indstøbe hele cikatriceområdet, men dette kan tilpasses, alt efter hvor meget af det primære resektat, der ikke var frit primært (evidensstyrke D). Såfremt der tidligere var frie rande, udtages ikke nødvendigvis væv til mikroskopi (B)**

Mikroskopi og afrapportering - Tumortype

4. **Tumortype subklassifikation angives så præcist som muligt i følgende grupper: 1) lentigo maligna melanom, 2) superficielt spredende malignt melanom, 3) nodulært malignt melanom, 4) akralt lentiginøst malignt melanom, 5) desmoplastisk malignt melanom eller 6) uklassificeret malignt melanom (C)**

    - **En tumor bør kun klassificeres som desmoplastisk melanom, hvis mindst 90 % af tumor er af desmoplastisk type (B)**

    - **I tvivlstilfælde kan tumor klassificeres og kodes som "melanocytær tumor, uvist om benign eller malign", såfremt de diagnostiske muligheder er udtømte og det herefter ikke er muligt at afgøre om forandringen er benign eller malign. Denne diagnose er forbeholdt tumorer med en dermal komponent. Forandringer diagnostiske for melanom kan klassificeres som "malignt melanom, uvist om primær eller metastase", hvis dette i sjældne tilfælde ikke kan afgøres (D)**

    - **Diagnoser svarende til malignt melanom obs. pro., opfattes som arbejdsdiagnoser og overføres ikke til databasen (se afsnit om kodning) (D)**

Mikroskopi og afrapportering - Prognostiske faktorer

5. **Tumortykkelse ad modum Breslow (B): Måles med kalibreret målemetode fra toppen af stratum granulosum (eller ulcusbund) vinkelret til melanomets dybeste erkendelige nedvækst i dermis eller subcutis. Breslows tykkelse angives i millimeter med én decimal, således rundes målingen op eller ned (f.eks. fra 0,75 til 0,8 mm.)**

    - **Mikrosatellitter skal ikke måles med**
    - **Dermal regression, som vurderes dybere end melanomet, skal ikke måles med i Breslows tykkelse**
    - **Målingen af Breslows tykkelse skal ikke inkludere dyb periadneksal involvering**
    - **Hvis der udelukkende er tale om invasiv vækst udgået fra adneksepitel, måles Breslows tykkelse vinkelret på adneksepitelet**
    - **Ved mindre egnet materiale f.eks. fragmenteret eller tangentielt orienteret materiale kan det angives at "tumortykkelsen kan ikke vurderes". Hvis det er muligt at skønne Breslows tykkelse eller angive tykkelsen indenfor et interval, anbefales det at gøre forsøg herpå, hvor grænserne for de forskellige pT-stadier haves i mente**
    - **Ved incisionsbiopsi eller superficielt materiale som gennemskærer melanomet, kan Breslows tykkelse angives som minimum-mål og endelig vurdering må sammenholdes med reeksision**

6. **Mitoser dermalt (B). Antallet angives som 0 eller ≥ 1 mitose**

    - **Der skal ikke skæres yderligere snit alene med det formål at vurdere mitoseforekomst**
    - **Vurderingen er morfologisk og er som udgangspunkt ikke baseret på immunhistokemiske farvninger**

7. **Regression defineres som partiel eller total udslettelse/tab/destruktion af malignt melanom, som ikke kan forklares ved tidligere traumatisering eller indgreb i området (cikatricedannelse). Ved regression skal der være et område i tumor, der er 1 mm eller mere i horisontal udstrækning med fibrose (som ikke er følge efter f.eks. tidligere biopsi) og tab af melanocytter i både epidermis og dermis (dog kan enkelte, persisterende atypiske melanocytter sv.t. den dermoepidermale overgang**

ofte ses). Ofte ser man også lymfocytinfiltration, karproliferation og ophobning af melanofager (D)

- **Ved melanomer med regression skal tumortykkelse, som ved andre melanomer, måles fra dybeste tumorcelle. I patologisvaret kan man vælge at tilføje, at der er regressive forandringer dybere end den målte tumortykkelse**
- **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"**

8. **Ulceration angives som påvist / ikke påvist og er defineret som defekt af hele epidermis og vital reaktion med fibrinaflejring og forekomst af neutrofile granulocytter over melanomet, samt udtynding eller reaktiv hyperplasi af tilgrænsende epidermis. Det angives ikke som ulceration, hvis forandringerne kan tolkes som værende på baggrund af tidligere traume eller kirurgisk indgreb i området (B)**

9. **Mikrosatteliter (B) er defineret som mikroskopisk kutan og / eller subkutan metastase til siden for eller profund for det primære kutane maligne melanom i en afstand på max. 2 cm fra det primære maligne melanom. En mikrosatellit skal være fuldstændig diskontinuerlig fra det primære maligne melanom med normalt væv imellem. Eventuelle trinsnit i vævsblokken kan i tvivlstilfælde overvejes, for at sikre at der er diskontinuitet**

10. **Neurotropisme (C) eller neural indvækst skal kun angives, hvis det er tilstede. Indberettes ikke til DMG database**

11. **Karinvasion (D) skal kun angives, hvis det er tilstede. Defineres som melanomceller i lumen af blod- eller lymfekar. Indberettes ikke til DMG database**

12. **Resektionsrande vurderes mikroskopisk og anføres som værende "frie", "ikke frie" eller "resektionsrande kan ikke vurderes". Indberettes ikke til DMG database**

Kodning

13. **Ved kodning af primære kutane maligne melanocytære læsioner benyttes den kodevejledning der findes under bilag (D).**

14. **For at databasen kan opfange et melanom i patologi systemet, er det vigtigt, at en valid T-kode altid efterfølges af en valid M-kode (se bilag) (D)**

- **Dvs. der må ikke indsættes en supplerende kode for f. eks ”højre” eller ”venstre” eller lignende ind mellem T- og M- koden.**
- **Ved forandringer suspekte for melanom hvor man f. eks. kun har et udsnit af tumor, eller der skal supplerende undersøgelser til for at komme diagnosen nærmere, kan melanomkoder, hvor sidste tal erstattes af et X eller er efterfulgt af diagnosen ÆYYY00 obs. Pro, anvendes. Malignt melanom obs pro anvendes dermed som arbejdsdiagnose, og overføres ikke fra Patobank/LRP til DMD (D)**

15. **”ÆAA100 - svar skal kobles til tidligere svar" er en ny kode, hvis formål er, at begrænse at samme tumor overføres flere gange (D). Den skal anvendes, hvis der foreligger et mikroskopisvar / tidligere rekvisition med valid T- og M-kode for samme tumor, ved f. eks. resektat forudgået af diagnostisk biopsi / curettage, ved re-resektat med restforandring af melanom og ved revision eller anden ændring af et svar**

2. Introduktion

Der henvises til DMG årsrapporter for beskrivelse af population, incidens, og sygdomsforløb/dødelighed (Link: For klinikere (melanoma.dk)).

Patoanatomisk undersøgelse af malignt melanom skal, foruden at stille diagnosen, også vurdere prognostiske faktorer og indgrebets radikalitet, som er afgørende for planlægning af den videre behandling af patienten. De væsentligste faktorer er tumortykkelse, ulceration og mitoseaktivitet, men også angivelse af regression og mikrosatellitter er vigtigt. Således er eksempelvis tumortykkelse, ulceration og regression afgørende for T kategorien i TNM klassifkationen og tilstedeværelsen af mikrosatellitter kan rykke N kategorien op fra N0 til N1, selvom der ikke er fundet lymfeknudemetastaser. I den nyeste retningslinje om den kliniske håndtering af sentinel nodes er fund af mitoser i primærtumor blevet en vigtig markør, hvor det før var ulceration, der var afgørende (Link: Melanoma_Guidelines_Sentinel_node_biopsi). Er tumortykkelsen >0,8 mm og < 1mm tilbydes således sentinel node procedure for alle aldersgrupper, når der er fundet dermale mitoser. Det samme gør sig gældende for tumortykkelse > 1mm, uanset mitoseforekomst. Er patienten yngre end 65 år tilbydes også sentinel node procedure ved tumorer, der er <0,8 mm, når der er fundet mitoser.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patientgruppen er alle patienter med kutant melanom eller forstadie til melanom. Retningslinjerne gælder også tumorer, der repræsenterer en ”melanocytær tumor, uvis benign eller malign”, eller et ”malignt melanom, uvist om primært eller metastase”, for at give behandlingsmulighed og stadieinddeling til de patienter.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte den histopatologiske diagnostik af kutane maligne melanocytære læsioner og forstadier hertil. Den primære målgruppe er derfor patologer, der arbejder med dette område indenfor det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Udskæring og præparering

1. **Vævsstykket bør måles i 3 dimensioner og hvis der er synlig tumor, beskrives denne i fht. symmetri, afgrænsning og om der er farvevariation og synlig ulceration. Endvidere bør tumors største diameter og afstanden til nærmeste siderand måles (D)**

2. **Hele tumorområdet af primærtumor bør udskæres i trin-tværsnit og indstøbes. Der gøres nøje rede for snittenes fordeling i blokkene (D)**

3. **Ved reresektat bør præparatet udskæres på samme måde. Snitfladen efterses nøje for pigmenterede eller tumorsuspekte forandringer, som kan repræsentere restforandring af melanom eller satellittumor. Hvis tumor ikke var fjernet radikalt ved primære operation, kan man overveje at indstøbe hele cikatriceområdet, men dette kan tilpasses, alt efter hvor meget af det primære resektat, der ikke var frit primært (evidensstyrke D). Såfremt der tidligere var frie rande, udtages ikke nødvendigvis væv til mikroskopi (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes meget lidt litteratur og evidens for området. Anbefalingerne kommer primært fra "Standards and datasets for reporting of primary cutaneous malignant melanoma and regional lymph nodes" fra The Royal College of Pathologists (1), hvor der ligeledes er angivet lav evidensstyrke, og hvor der ikke er referencer.

Der har været meget debat omkring, hvor dybdegående en undersøgelse man bør udføre ved re-ekscisioner af malignt melanom. Der er fortalere for, at man altid ved re-ekscisioner bør indstøbe hele vævsstykket, uanset om primærtumor var fjernet radikalt eller ej, da der er en potentiel risiko for at overse mikrosatellitter, hvis man kun undersøger et enkelt tilfældigt vævssnit eller eventuelt kun undersøger vævet makroskopisk (2). Dette skal dog holdes op imod den meget lille risiko for at finde resttumor i re-ekscisioner lavet efter primært radikal fjernelse af melanom og den omstændige og omkostningstunge procedure, det er at indstøbe og udskære alt vævet. Et flertal synes at hælde til, at der ikke er cost-benefit ved at indstøbe en re-ekscision komplet, hvis der primært er radikalitet. I et større tysk studie fra 2014 vises det, at der i tilfælde af frie rande i det primære resektat ikke er større chance for at finde tumorrester i re-ekscisioner, hvis resektatet indstøbes komplet ift. hvis der kun udtages et enkelt, eller evt. slet ingen repræsentative vævsskiver (3). Det er i overensstemmelse med tidligere studier, der også viser, at sandsynligheden for at finde resttumor ved komplet opskæring af en re-ekscision er ekstremt lav (4, 5).

Patientværdier og – præferencer
Ikke relevant.

Rationale
Makroskopisk beskrivelse:
Vævsstykket bør, når muligt, opmåles i 3 dimensioner i millimeter. I tilfælde hvor der ses en tydelig tumor, måles denne ift. største diameter og elevation.
Atypiske fund ud fra ABCD-kriterierne (asymmetri, afgrænsning, farve, diameter) og om der er synlig sårdannelse noteres.
Udmåling af afstand til nærmeste resektionsrand angives i millimeter.

Makroskopisk håndtering af vævet:
Patoanatomisk undersøgelse af malignt melanom skal vurdere prognostiske faktorer og indgrebets radikalitet, som er afgørende for planlægning af den videre behandling af patienten. Da malignt melanom er en meget inhomogen tumor, er det derfor afgørende, at hele den pigmenterede læsion undersøges mikroskopisk.
Det anbefales at bruge farver til at indikere resektionsrandene.
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.
For at nærmeste afstand til resektionsrand så vidt muligt kan blive repræsenteret på den mikroskopiske snitflade, anbefales det, når det er muligt at trinskære elipseformede vævsstykker på tværs frem for på langs.

Re-resektatet opskæres som primærresektatet
Snittene undersøges omhyggeligt for restmelanom og satellitter / metastaser.
Tumorsuspekte snit udtages til mikroskopi.
Hvis der ikke var frie resektionsrande i primærresektatet, bør man som minimum undersøge en bræmme på 1 cm makroskopisk normalt væv til alle sider omkring cikatricen. Udtagning af vævssnit til mikroskopi kan dog tilpasses alt efter hvor meget af randene der ikke var frit primært, og eventuelt efter om der er tale om en uskarpt afgrænset subtype af melanom. Denne tilgang er valgt for at kunne vurdere randene bedst muligt i re-resektatet og samtidigt holde work-load nede.
Hvis der var frie rande i primærresektatet og hvis der ikke er pigmenterede / suspekte elementer på overflade eller i dermis/subcutis udtages ikke nødvendigvis væv til mikroskopi eller evt. kun et enkelt vævssnit.

Bemærkninger og overvejelser
Ej anført.

Mikroskopi og afrapportering - Tumortype

4. Tumortype subklassifikation angives så præcist som muligt i følgende grupper: 1) lentigo maligna melanom, 2) superficielt spredende malignt melanom, 3) nodulært

malignt melanom, 4) akralt lentiginøst malignt melanom, 5) desmoplastisk malignt melanom eller 6) uklassificeret malignt melanom (C)

- **En tumor bør kun klassificeres som desmoplastisk melanom, hvis mindst 90 % af tumor er af desmoplastisk type (B)**
- **I tvivlstilfælde kan tumor klassificeres og kodes som "melanocytær tumor, uvist om benign eller malign", såfremt de diagnostiske muligheder er udtømte og det herefter ikke er muligt at afgøre om forandringen er benign eller malign. Denne diagnose er forbeholdt tumorer med en dermal komponent. Forandringer diagnostiske for melanom kan klassificeres som "malignt melanom, uvist om primær eller metastase", hvis dette i sjældne tilfælde ikke kan afgøres (D)**
- **Diagnoser svarende til malignt melanom obs. pro., opfattes som arbejdsdiagnoser og overføres ikke til databasen (se afsnit om kodning) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

I WHO klassifikationen fra 2018 og i betaversionen fra 2023 opdeles melanomer efter en kombination af grad af solekspositon og mutationsmønster sammenholdt med tumormorfologi, hvor grad af solekspositon vurderes ud fra solar degeneration i dermis (6, 7). Sammenhængen mellem solar degeneration og tumortyper er dog ikke helt entydig og der findes en gruppe af tumorer, hvor denne relation er mere uvis, som f. eks. nodulære melanomer som kan ses både i hud med meget solar degeneration og i hud med lidt solar degeneration (7).

Inddelingen i subtyper er vigtig, da der er indirekte korrelation til epidemiologiske, patogenetiske og genetiske faktorer og man kan forvente videre udvikling i faktorer med betydning for prognose og behandling. Det er dog kun for desmoplastisk melanom, at man ved, at subklassificeringen har en direkte prognostisk værdi, idet rene desmoplastiske melanomer sjældent metastaserer til sentinel nodes og kan have længere tid til recidiv end øvrige subtyper (8, 9).

Mutationsundersøgelse kan i udvalgte tilfælde bidrage med diagnostisk information. Som eksempel kan nævnes, at fund af mutation i *BRAF V600* generelt taler imod, at der foreligger en Spitz tumor. Som et andet eksempel kan nævnes, at mutationer i *BRAF V600E* er hyppigere i melanomer opstået i hud med sparsom solar degeneration (intermitterende soleksponering, oftest superficielt spredende malignt melanom) end i melanomer med meget solar degeneration (kronisk soleksponering, oftest lentigo maligna og lentigo maligna melanoma), hvor man derimod oftere finder mutationer i *BRAF V600K* (og andre ikke-V600E BRAF mutationer) eller i *NRAS* og i *KIT* (7). Der er dog ikke sikker evidens for, at der findes prognostisk værdi af mutationsfænotypen og det anbefales derfor ikke som standardundersøgelse i den primære diagnostik.

Superficielt spredende malignt melanom (SSMM) er den hyppigste subtype (80 % af melanomerne) og ses oftest i hud med lav eller middel grad af solar degeneration, men kan ses i alle typer af hud. I ca. 50 % af SSMM findes rester af benignt nævus (10), hvorfor man mener, at SSMM i mange tilfælde opstår i et allerede

eksisterende nævus. Dog kan SSMM formentlig også opstå de novo. SSMM er karakteriseret ved en initierende radial vækst fase og med en intraepidermal komponent, som ses ud til siden for den invasive komponent (minimum 3 retetappe perifert den invasive komponent) (7). Der findes både en pagetoid domineret type med reder af atypiske celler i den dermoepidermale junctionzone og rigelig pagetoid opvækst i epidermis og en lentiginøs type med mere kontinuerlig vækst af atypiske melanocytære celler i junctionzonen og en mindre udtalt pagetoid opvækst (7). Ses den lentiginøse type i en ikke-solar skadet hud, vil den passende kunne kaldes for SSMM med lentiginøse træk, mens fund af lentiginøse træk i en solar elastose præget hud taler mere for, at det er lentigo maligna melanoma (se nedenfor). SSMM har ofte mutation i BRAF- eller i NRAS-genet.

Lentigo maligna melanom (LMM) udvikles fra et lentigo maligna (LM) element og ses oftest i hud med høj grad af solskade og hos ældre mennesker, og der er meget sjældent nævusrester i relation til de maligne tumorer (7). I typiske tilfælde ses enkeltcelledomineret, nogle gange rededannende, vækst i junctionzonen, ofte med involvering af adneksepitel. LM komponenten kan være meget uskarpt afgrænset, hvilket er problematisk i forhold til resektionsrandene. De invasive tumorceller kan være polygonale eller tenformede. LMM udgør ca. 5 % af de maligne melanomer. LMM har ofte mutation i NF1 genet, non-V600 E BRAF eller NRAS og er i øvrigt karakteriseret ved at have akkumulering af mange mutationer.

Desmoplastisk melanom (DM) ses typisk i solskadet hud. De udgør få procent af melanomerne. DM har oftest en sparsom epidermal komponent og ofte dyb invasion af tenformede celler uden MelanA eller HMB45 ekspression og i et desmoplastisk eller myxoidt stroma, der til tider gør det vanskeligt at skelne fra cikatricielle forandringer. Ved mistanke om desmoplastisk melanom kan man derfor med fordel supplere med flere immunhistokemisk farvninger end vanligt, fx SOX10 eller MITF. Der er varierende kernepleomorfi, ofte nerveindvækst og ofte karakteriske lymfocytinfiltrater i kanten af tumor. Disse tumorer metastaserer mere sjældent til SN og kan have længere recidivfri overlevelse end andre subtyper. Det anbefales, at kun de tilfælde hvor minimum 90% af tumor har morfologi som desmoplastisk melanom, bliver subklassificerede med denne diagnose (6-8). I tilfælde af blandet morfologi kan den uspecifikke ”malignt melanom” diagnose anvendes. Der kan være mutation i *NF1* men sjældent i *BRAF* og *NRAS* (7).

Nodulært malignt melanom (NMM) udgør i Danmark < 10 % af melanomerne og forekommer ved alle grader af solskade. Tumortypen er domineret af en vertikal invasiv vækst med intraepidermal komponent i højst 3 retelister til siden for den invasive komponent. NMM har et ukarakteristisk mutationsmønster (7). NMM kan være yderst vanskelig at skelne fra melanom metastase (7).

Akralt lentiginøst malignt melanom forekommer på akral hud på hænder og fødder samt i neglelejet. I Danmark udgør de <1% af melanomerne. De er karakteriserede ved en proliferation af atypiske celler i junctionzonen, som kan være meget uskarpt afgrænset. ALM kan være svære at skelne fra akrale lentiginøse nævi med pagetoid vækst (7).

Diagnosen **”*melanocytær tumor, uvist om benign eller malign*” skal forbeholdes tumorer med en dermal komponent** af hensyn til datahøst fra Patobank til DMD (se under rationale). Hvis man er i tvivl om en epidermal proliferation uden invasion er benign eller malign, må man beslutte sig for en brugbar diagnose, som f.eks. om det er et in-situ melanom, atypisk junction nævus eller lignende.

For øvrige mere sjældne subtyper henvises til WHO klassifikationen.

Patientværdier og – præferencer
Ikke relevant.

Rationale
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.
I sjældne tilfælde ses andre melanomtyper og disse kan klassificeres med den specifikke melanomdiagnose, som skal kodes i kombination med "uklassificeret melanom" af hensyn til DMG indberetning.
Man kan ikke altid afgøre, om tumor er primær eller repræsenterer en metastase, eller om tumor er malign eller benign. Tykkelse, +/- ulceration, +/- regression, +/- mitoseforekomst i dermis og resektionsrandsforhold anføres i mikroskopibeskrivelsen og kodes som ved primært melanom. Tumor bliver da oftest behandlet som primært melanom.
Af hensyn til automatisk datahøst skal **diagnosen "*melanocytær tumor, uvist om benign eller malign*" forbeholdes tumorer med en dermal komponent.** Årsagen er at koden M87201 **"*melanocytær tumor, uvist om benign eller malign*"** i algoritmen ikke kan allokere tumor som enten invasiv eller in-situ og derfor vil den ikke opfange de efterfølgende koder om tumortykkelse, mikrosatellit osv. Disse kommer derfor ud som manglende data ved dannelse af "mangellister" i slutningen af året når der skal trækkes data til årsrapporten.

Bemærkninger og overvejelser
Ej anført.

Mikroskopi og afrapportering - Prognostiske faktorer

5. **Tumortykkelse ad modum Breslow (B): Måles med kalibreret målemetode fra toppen af stratum granulosum (eller ulcusbund) vinkelret til melanomets dybeste erkendelige nedvækst i dermis eller subcutis. Breslows tykkelse angives i millimeter med én decimal, således rundes målingen op eller ned (f.eks. fra 0,75 til 0,8 mm.)**

    - **Mikrosatellitter skal ikke måles med**
    - **Dermal regression, som vurderes dybere end melanomet, skal ikke måles med i Breslows tykkelse**
    - **Målingen af Breslows tykkelse skal ikke inkludere dyb periadneksal involvering**

- **Hvis der udelukkende er tale om invasiv vækst udgået fra adneksepitel, måles Breslows tykkelse vinkelret på adneksepitelet**

- **Ved mindre egnet materiale f.eks. fragmenteret eller tangentielt orienteret materiale kan det angives at "tumortykkelsen kan ikke vurderes". Hvis det er muligt at skønne Breslows tykkelse eller angive tykkelsen indenfor et interval, anbefales det at gøre forsøg herpå, hvor grænserne for de forskellige pT-stadier haves i mente**

- **Ved incisionsbiopsi eller superficielt materiale som gennemskærer melanomet, kan Breslows tykkelse angives som minimum-mål og endelig vurdering må sammenholdes med reeksision**

6. **Mitoser dermalt (B). Antallet angives som 0 eller ≥ 1 mitose**

    - **Der skal ikke skæres yderligere snit alene med det formål at vurdere mitoseforekomst**

    - **Vurderingen er morfologisk og er som udgangspunkt ikke baseret på immunhistokemiske farvninger**

7. **Regression defineres som partiel eller total udslettelse/tab/destruktion af malignt melanom, som ikke kan forklares ved tidligere traumatisering eller indgreb i området (cikatricedannelse). Ved regression skal der være et område i tumor, der er 1 mm eller mere i horisontal udstrækning med fibrose (som ikke er følge efter f.eks. tidligere biopsi) og tab af melanocytter i både epidermis og dermis (dog kan enkelte, persisterende atypiske melanocytter sv.t. den dermoepidermale overgang ofte ses). Ofte ser man også lymfocytinfiltration, karproliferation og ophobning af melanofager (D)**

    - **Ved melanomer med regression skal tumortykkelse, som ved andre melanomer, måles fra dybeste tumorcelle. I patologisvaret kan man vælge at tilføje, at der er regressive forandringer dybere end den målte tumortykkelse**

    - **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"**

8. **Ulceration angives som påvist / ikke påvist og er defineret som defekt af hele epidermis og vital reaktion med fibrinaflejring og forekomst af neutrofile granulocytter over melanomet, samt udtynding eller reaktiv hyperplasi af tilgrænsende epidermis. Det angives ikke som ulceration, hvis forandringerne kan**

tolkes som værende på baggrund af tidligere traume eller kirurgisk indgreb i området (B)

9. **Mikrosatteliter (B) er defineret som mikroskopisk kutan og / eller subkutan metastase til siden for eller profund for det primære kutane maligne melanom i en afstand på max. 2 cm fra det primære maligne melanom. En mikrosatellit skal være fuldstændig diskontinuerlig fra det primære maligne melanom med normalt væv imellem. Eventuelle trinsnit i vævsblokken kan i tvivlstilfælde overvejes, for at sikre at der er diskontinuitet**

10. **Neurotropisme (C) eller neural indvækst skal kun angives, hvis det er tilstede. Indberettes ikke til DMG database**

11. **Karinvasion (D) skal kun angives, hvis det er tilstede. Defineres som melanomceller i lumen af blod- eller lymfekar. Indberettes ikke til DMG database**

12. **Resektionsrande vurderes mikroskopisk og anføres som værende "frie", "ikke frie" eller "resektionsrande kan ikke vurderes". Indberettes ikke til DMG database**

Litteratur og evidensgennemgang

Breslows tykkelse:

Breslows tykkelse er den primære indikator for pT-stadie, og er den vigtigste enkeltstående prognostiske parameter for primært lokaliseret malignt melanom (11). Associationen mellem Breslows tykkelse og prognosen for melanompatienter blev primært demonstreret af Breslow (12). Des større tykkelsen er, desto højere er risikoen for metastasering og sygdomsspecifik død. Flere studier har siden bekræftet dette og nyere studier viser også, at overlevelsen hos T1 melanompatienter er relateret til tumortykkelsen, hvor grænseværdierne mellem 0,7 mm og 0,8 mm er af særlig stor betydning (13, 14).
Detaljerne ift. hvordan man udmåler Breslows tykkelse er mindre evidenstunge og anbefalingerne i herværende retningslinje er primært baseret på anbefalinger fra International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) og internationale guidelines fra bl.a. Royal College of Pathologists (UK), American Academy of Dermatology (AAD), and Royal College of Pathologists of Austalasia (RCPA) (1, 15-17).

Dermale mitoser:

Mitotisk rate var T1 kategori-kriterie i AJCC 7. ed. og var inkluderet som dikotom variabel defineret som < 1 mitose/mm^2 vs. ≥ 1 mitose/mm^2. I AJCC 8. ed. er mitotisk rate ikke længere inkluderet som et T1 staging kriterie (18). Univariat-analyse, baseret på AJCC melanom database, har vist, at øget mitotisk rate hos patienter med sentinel node-negativt primært malignt melanom var signifikant associeret med nedsat melanom specifik overlevelse (18). Flere studier peger på, at mitotisk rate, angivet som totale antal mitoser / mm^2, er en vigtig prognostisk faktor for malignt melanom på tværs af tumortykkelseskategorier (19, 20). Mitotisk aktivitet i T1 melanomer har vist sig at være associeret med øget risiko for sentinel node metastase (21, 22).

Regression:

Man kalder det regression, når et immunologisk respons rettet mod tumoren ender i en hel eller delvis destruktion af melanomet. Regression er i teorien et relativt hyppigt fænomen i melanomer, men det varierer betydeligt og er rapporteret i 10 % til 58 % af melanomer i forskellige studier (23). Variationen i antal melanomer med regression skyldes formentlig en mangel på standardiserede definitioner eller kriterier (16). Multiple studier har af samme grund heller ikke kunnet redegøre for regressions betydning som prognostisk markør, og der foreligger mange divergerende resultater, som både klassificerer regression som en dårlig prognostisk markør, en god prognostisk markør eller som en "ligegyldig" markør (1, 17). Regression karakteriseres overordnet noget løst / uspecifikt ved fravær af melanomceller i et område med immatur / matur dermal fibrose, der ofte ses sammen med melanofager og udtynding af retetap-relief (17). Man kan dele regression op i et tidligt, et intermediært og et sent stadie. I det tidlige stadie er der minimal degeneration af melanocytterne og ingen tydelig fibrose (23). I det intermediære stadie er der nogen grad af degeneration af melanocytterne på en baggrund af varierende grader af lymfoide celler, øget fibrotisk væv, varierende telangiektasier og melanofager (23). I det sene stadie er der prominerende tab af melanomceller og der ses udbredt fibrose i papillære dermis med horisontale strøg af kollagene fibre, varierende telangiektasier, melanofager, sparsom lymfocytinfiltration og udtynding af epidermis (23).

Ulceration defineres som en kombination af epidermal fuldvægsdefekt og tilstedeværelse af reaktive forandringer relateret til defekten, såsom fibrinudfældninger og neutrofile granulocytter (som tegn på at det ikke er en mekanisk / procedurerelateret defekt (24)) og udtynding eller evt. reaktiv hyperplasi i tilgrænsende epidermis (1). Der må samtidigt ikke være nylig traumatisering eller kirurgisk indgreb i området (1). Patienter med ulcereret melanom har en dårligere overlevelse end patienter med ikke-ulcereret melanom indenfor samme T-stadie (11).

Mikrosatellitter:
Forekomst af mikrosatellitter, satellitter og in-transit metastaser er forbundet med en relativt dårlig prognose (øget risiko for lokoregionalt recidiv, reduceret sygdomsfri overlevelse og reduceret total overlevelse) (25-27). I univariat analyse udført på AJCC 8. ed. database, der inkluderede patienter med og uden synkron regional lymfeknudeinvolvering, var der ingen signifikant forskel i overlevelse for disse anatomisk definerede entiteter, og de er derfor i staging kontekst grupperet sammen. I AJCC 7. ed. var mikrosatellitter defineret som tumorreder > 0,05 mm i diameter adskilt af normal dermis fra den invasive hovedtumor med en afstand 0,3 mm (28). I AJCC 8. ed. er definitionen af mikrosatellitter ændret, så der ikke længere er en nedre grænse for størrelsen af mikrosatellitter eller afstanden til hovedtumor (18).

Neurotropisme er relativt sjældent i primære melanomer, men ses oftere i de desmoplastiske melanomer (15).

Karinvasion er en markør for en dårlig prognose (29). Angiotropisme, hvor melanomceller omgiver et blodkar, forekommer sjældent, men er også en dårlig prognostisk faktor (29).

Patientværdier og – præferencer
Ikke relevant.

Rationale

Breslows tykkelse:

Breslows tykkelse bør altid fremgå af patologibeskrivelsen, så vidt det er muligt, da det er den primære indikator ved bestemmelse af pT-stadie.

Tykkelsen måles traditionelt fra toppen af granularcellelaget eller, hvis ulceration er til stede, fra bunden af ulcus, vinkelret på overfladen til melanomets dybeste erkendelige nedvækst i dermis eller subcutis. I den seneste udgave af AJCC Cancer Staging Manual anbefales det, at Breslows tykkelse angives i millimeter med én decimal, således rundes målingen op eller ned (f.eks. 0,75 til 0,8mm og 1,04 til 1,0mm). Der måles med kalibreret måleudstyr.

Mikrosatellitter skal ikke måles med.

Dermal regression, som vurderes dybere end melanomet, skal ikke måles med i Breslows tykkelse.

Målingen af Breslows tykkelse skal ikke inkludere dyb periadneksal involvering. Hvis der udelukkende er tale om invasiv vækst udgået fra adneksepitel, måles Breslows tykkelse vinkelret på adneksepitelet.

Ved mindre egnet materiale f.eks. fragmenteret eller tangentielt orienteret materiale kan der angives "tumortykkelsen kan ikke vurderes". Hvis det er muligt at skønne Breslows tykkelse eller angive tykkelsen inden for et interval, anbefales det at gøre forsøg herpå med grænserne for pT-stadierne i mente. Ved incisionsbiopsi eller superficielt materiale som gennemskærer melanomet, kan Breslows tykkelse angives som minimumsmål og endelig vurdering må sammenholdes med reekscision.

Dermale mitoser:

Der er fra januar 2022 indført en ny klinisk retningslinje for sentinel node (SN) procedure, hvor indikationen for, hvornår der skal laves SN procedure, er ændret (Melanoma_Guidelines_Sentinel_node_biopsi).

Regression er af uklar prognostisk betydning og anvendes ikke i TNM klassifikationen men medtages standardmæssigt i patologibesvarelser globalt (16). Kriterierne og de histologiske definitioner for, hvornår der foreligger regression, varierer dog betydeligt og er uklare. I andre lande er der ikke krav om minimumsstørrelse, hvilket kan medføre højere rate af regressive forandringer sammenlignet med her i landet. Der er flere studier der anvender en model, hvor man vurderer, hvor udbredt regressionen er (i horisontalt plan) og definerer det som ekstensiv regression, hvis mere end 50-75 % af melanomet er regredieret (23). Problemet med den slags vurderinger er, at man ofte kun har et lille og ovenikøbet 2-dimensionalt udsnit af tumoren, hvorfor et estimat af, hvor stor en del af tumoren der har regression, bliver lidt arbitrær. Der er ikke fundet studier, der viser, at regression kun er til stede, hvis den horisontalt breder sig ud i et område på 1 mm.

Da der således ikke internationalt er konsensus om en god definition af, hvornår der er regression, har vi valgt at bibeholde den definition af regression, som har stået i vores tidligere retningslinjer. Dette også set i lyset af, at der er en stor risiko for at antallet af melanomer med regression vil ændre sig drastisk, hvis vi ændrer på måden at definere det på. Især fordi der i vores definition af regression, bl.a. indgår et krav om at området med regression skal være minimum 1 mm horisontalt. Vores definition af regression svarer i øvrigt i store træk til det, man i flere studier kalder for regression i sent stadie.

Ved regression som ligger dybere end dybeste melanomcelle, kan man være bange for, at man ikke måler tumors rette (Breslow) tykkelse og disse tumorer behandles ofte som "worst case scenario". Breslow tykkelse skal dog som ved andre primære melanomer måles til dybeste tumorcelle.

Ulceration er en selvstændig prognostisk markør ved lokaliseret primært kutant melanom og har afgørende betydning for T-stadiet (TNM), hvorfor det så vidt muligt altid bør fremgå af patologibeskrivelsen. Ulcus angives som påvist / ikke påvist.

Mikrosatellitter:
Forekomst eller fravær af *mikrosatellitter*, satellitter og in-transit metastaser er, uanset antal, komponenter i N kategori i AJCC 8. ed. (18). De opfattes som metastaser, der er en konsekvens af intralymfatisk eller mulig angiotrofisk tumorspredning. N "c" subkategori er tilføjet i henholdsvis N1, N2 og N3 kategori i 8. ed.

Mikrosatellitter er defineret som **mikroskopisk** kutan og / eller subkutan metastase til siden for eller profundt for det primære kutane maligne melanom i en afstand på maksimalt 2 cm fra det primære maligne melanom. En mikrosatellit skal være fuldstændig diskontinuerlig fra det primære maligne melanom med normalt stroma imellem. Der kan være forhold omkring primærtumors vækst, der kan skabe vanskeligheder i vurderingen af mikrosatellitter. F.eks. kan periadnexal ekstension af tumor, som er i kontinuitet med hovedtumor, i enkelte snit komme til at fremstå diskontinuerlig. Et andet forhold af betydning vedrører tumors afgrænsning. Mange primære melanomer fremstår ikke med skarp afgræsning lateralt og profundt mod det omgivende væv og det kan udgøre et problem i vurderingen af mikrosatellitter. Fibrose og / eller inflammation imellem tilsyneladende adskilte noduli og primærtumor kan repræsentere regression og hvis det er tilstede, må nodulus betragtes som en ekstension af primærtumor og ikke en mikrosatellit. I AJCC 8. ed. er definitionen af mikrosatellitter ændret, så der ikke længere er en nedre grænse for størrelsen af mikrosatellitter eller afstanden til hovedtumor (vedr. definition se Grundlag pkt. nr. 6). Vi har valgt at følge den nye definition af mikrosatellitter i henhold til AJCC 8.ed, men med opmærksomhed på de tolkningsmæssige problemer, der kan opstå. En omhyggelig vurdering af hovedtumors vækstmønster samt en vurdering af karakteren af stromaet er påkrævet. I tvivlstilfælde kan der skæres yderligere snit for at sikre, at der ikke er kontinuitet og derved undgå overdiagnosticering, idet mikrosatellitter som parameter har afgørende betydning for patientens tumorstadie.

Satellitter er traditionelt og noget arbitrært defineret som **klinisk erkendelig** kutan og / eller subkutan metastase, der optræder i en afstand på maksimalt 2 cm fra det primære maligne melanom.

In-transit metastase er defineret som **klinisk erkendelig** kutan og / eller subkutan metastase påvist i en afstand større end 2 cm fra det primære maligne melanom i området imellem primærtumor og regional lymfeknudestation (sjældent kan satellit eller in-transit metastase forekomme distalt for det primære tumorsted).

Neurotropisme ses som to typer, dels perineural vækst, hvor melanomceller vokser omkring en nerve og dels som intraneural vækst, hvor melanomcellerne vokser ind i nerven. Alternativt kan melanomet selv danne neurale strukturer (sjældent). Neurotropisme er relativt sjældent i primære melanomer men ses oftere i de desmoplastiske melanomer (15). Traditionelt bedømmes neurotropisme svarende til tumors periferi. Det er ikke neurotropisme, at en nerve bliver "fanget" i det omkringliggende tumorvæv. *Neurotropisme* skal kun angives, hvis det er tilstede og det indberettes ikke til DMG database.

Karinvasion defineres som melanomceller i lumen af blod- eller lymfekar og ses sjældent i primære melanomer (29). Karinvasion er en markør for en dårlig prognose (29). Angiotropisme, hvor melanomceller omgiver et blodkar, forekommer sjældent, men er også en dårlig prognostisk faktor (29). Karinvasion skal angives, hvis det

påvises, men indberettes ikke til DMG database. Ifølge AJCC TNM 8 er det ikke nødvendigt at skelne mellem lymfe- og veneinvasion. I HE-farvning kan man undervurdere graden af karinvasion. Man kan bruge immunhistokemi som f.eks. D2-40 eller CD31 til at fremhæve karlumen.

Resektionsrande vurderes også mikroskopisk. Det er ikke hensigtsmæssigt at opskære blok med endestykker, når der foreligger en lille tumor og der kun er få snit med tumorvæv. Hvis randene kun er frie i snitplanet, anføres de som: "resektionsrande kan ikke vurderes".

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

Kodning

13. **Ved kodning af primære kutane maligne melanocytære læsioner benyttes den kodevejledning der findes under bilag (D)**

14. **For at databasen kan opfange et melanom i patologi systemet, er det vigtigt, at en valid T-kode altid efterfølges af en valid M-kode (se bilag) (D)**

    - **Dvs. der må ikke indsættes en supplerende kode for f. eks "højre" eller "venstre" eller lignende ind mellem T- og M- koden**

    - **Ved forandringer suspekte for melanom hvor man f. eks. kun har et udsnit af tumor, eller der skal supplerende undersøgelser til for at komme diagnosen nærmere, kan melanomkoder, hvor sidste tal erstattes af et X eller er efterfulgt af diagnosen ÆYYY00 obs. Pro, anvendes. Malignt melanom obs pro anvendes dermed som arbejdsdiagnose, og overføres ikke fra Patobank/LRP til DMD (D)**

15. **"ÆAA100 - svar skal kobles til tidligere svar" er en ny kode, hvis formål er, at begrænse at samme tumor overføres flere gange (D). Den skal anvendes, hvis der foreligger et mikroskopisvar / tidligere rekvisition med valid T- og M-kode for samme tumor, ved f. eks. resektat forudgået af diagnostisk biopsi / curettage, ved re-resektat med restforandring af melanom og ved revision eller anden ændring af et svar**

Litteratur og evidensgennemgang

Ikke relevant.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Fra januar 2023 skal patologiskemaet for primære kutane melanomer ikke længere manuelt indtastes i DMG databasen. Databasen høster automatisk koder fra patologisystemet via komplicerede algoritmer. Det er derfor vigtigt, at vi alle koder så korrekt og så ensartet, som det er muligt. Det anbefales, at man benytter sig af den kodevejledning, der findes under bilag 1 i herværende dokument.

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

4. Referencer

1. Slater D CM. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of primary cutaneous malignant melanoma and regional lymph nodes. The Royal College of Pathologists (England&Wales). 2019.
2. Patel NG, Shah AK, Barker T, Garioch J, Moncrieff MD. Malignant melanoma re-excision specimens: the need for analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63(8):e653-4.
3. de Waal AC, Vossen R, Aben KK, Kiemeney LA, van Rossum MM, Blokx WA. Limited role for histopathological examination of re-excision specimens of completely excised melanomas. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2014;465(2):225-31.
4. Martin HM, Birkin AJ, Theaker JM. Malignant melanoma re-excision specimens--how many blocks? Histopathology. 1998;32(4):362-7.
5. Johnson R, Sviland L. Is extensive histological examination of wide excision specimens necessary following a diagnosis of melanoma. Histopathology. 1998;32(4):379-80.
6. WHO classification of skin tumours. 4 ed. Elder DE MD, Scolyer RA, Willemze R, editor. Lyon: IARC; 2018.
7. Bastian BC LA, Scolyer RA, de la Fouchardiere A, Gerami P, Massi D. Melanocytic neoplasms. In: Elder De BR, editor. WHO classification of skin tumours. 5 ed. BlueBooksOnline: IARC; 2023.
8. Murali R, Shaw HM, Lai K, McCarthy SW, Quinn MJ, Stretch JR, et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients. Cancer. 2010;116(17):4130-8.
9. Han D, Zager JS, Yu D, Zhao X, Walls B, Marzban SS, et al. Desmoplastic melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? Ann Surg Oncol. 2013;20(7):2345-51.
10. Shitara D, Nascimento MM, Puig S, Yamada S, Enokihara MM, Michalany N, Bagatin E. Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features. Am J Clin Pathol. 2014;142(4):485-91.
11. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-206.
12. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970;172(5):902-8.
13. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. J Clin Oncol. 2012;30(13):1462-7.
14. Lo SN, Scolyer RA, Thompson JF. Long-Term Survival of Patients with Thin (T1) Cutaneous Melanomas: A Breslow Thickness Cut Point of 0.8 mm Separates Higher-Risk and Lower-Risk Tumors. Ann Surg Oncol. 2018;25(4):894-902.
15. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):208-50.
16. Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). Am J Surg Pathol. 2013;37(12):1797-814.

17. Scolyer RA BT, Busam K, Elder D, Evans A, Gershenwald J, Frishberg DP, McMenamin M, Prieto VG, Shiau C, Swetter S, van den Oord J. Invasive Melanoma, Histopathology Reporting Guide, 2nd edition. In: Reporting ICoC, editor. Sydney, Australia2019.
18. Gershenwald JE SR, Hess KR, et al. . Melanoma of the skin. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. New York: NY Springer International Publishing; 2017. p. 563-85.
19. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. Cancer. 2003;97(6):1488-98.
20. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. J Clin Oncol. 2011;29(16):2199-205.
21. Mandalà M, Galli F, Cattaneo L, Merelli B, Rulli E, Ribero S, et al. Mitotic rate correlates with sentinel lymph node status and outcome in cutaneous melanoma greater than 1 millimeter in thickness: A multi-institutional study of 1524 cases. J Am Acad Dermatol. 2017;76(2):264-73.e2.
22. Wat H, Senthilselvan A, Salopek TG. A retrospective, multicenter analysis of the predictive value of mitotic rate for sentinel lymph node (SLN) positivity in thin melanomas. J Am Acad Dermatol. 2016;74(1):94-101.
23. Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. Lab Invest. 2017;97(6):657-68.
24. Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LX, Colman MH, Lo SK, et al. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. Am J Surg Pathol. 2003;27(12):1571-6.
25. Niebling MG, Haydu LE, Lo SN, Rawson RV, Lamboo LGE, Stollman JT, et al. The prognostic significance of microsatellites in cutaneous melanoma. Mod Pathol. 2020;33(7):1369-79.
26. Read RL, Haydu L, Saw RP, Quinn MJ, Shannon K, Spillane AJ, et al. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 2015;22(2):475-81.
27. Rao UN, Ibrahim J, Flaherty LE, Richards J, Kirkwood JM. Implications of microscopic satellites of the primary and extracapsular lymph node spread in patients with high-risk melanoma: pathologic corollary of Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1690. J Clin Oncol. 2002;20(8):2053-7.
28. Balch CM GJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Cochran AJ. Melanoma of the skin. In: Edge SB BDCC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editor. AJCC Cancer Staging Manual 7. New York: Springer International Publishing; 2010. p. 325-46.
29. Moy AP, Duncan LM, Kraft S. Lymphatic invasion and angiotropism in primary cutaneous melanoma. Lab Invest. 2017;97(2):118-29.

5. Metode

Litteratursøgning

Anbefalingerne beror overvejende på konsensus blandt gruppens patologer og tager hovedsagligt udgangspunkt i internationale anbefalinger fra International Collaboration on Reporting (ICCR), WHO Classification of Skin Tumours (4th edition, 2018 og 5th edition, 2023) og guidelines fra bl.a. Royal College of Pathologists, College of American Pathologists (CAP) og Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA). En del af indholdet er adapteret fra disse og fra den tidligere danske retningslinje og derudover er der søgt ad hoc og ud fra oversigtsartikler efter primærlitteratur.

Litteraturgennemgang

Al litteratur blev gennemgået af arbejdsgruppens patologer og et udkast til retningslinjen blev drøftet på retningslinjemøde for hele retningslinjeudvalget i patologigruppen, hvor den foreliggende evidens blev diskuteret og i tilfælde af divergerende evidens, blev patologernes egne kliniske erfaringer medinddraget i konsensusdrøftelser. Evidensgraderingen er hovedsageligt blevet vurderet af RKKPs retningslinje kvalitetskonsulent.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne blev formuleret som ovenfor skitseret og efterfølgende gennemgået af hele retningslinjeudvalget i patologigruppen under DMG og bygger til dels på tidligere retningslinjer og til dels på UICC/AJCC cancer staging manual (8th edition).

Interessentinvolvering

Ingen interessentinvolvering.

Høring

Har ikke været i ekstern høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er blevet diskuteret i patologernes retningslinjeudvalg i DMG og har været i høring i patologigruppen samt forretningsudvalget i DMG.

Administrativ godkendelse:
3. april 2024

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne vurderes ikke at give betydelig merudgift i afdelingerne i forhold til det, der er klinisk praksis på nuværende tidspunkt.

Behov for yderligere forskning

Ej anført.

Forfattere og habilitet

Forfattere af første udkast 2023/2024 – Version 1:

- Johanne Lade Keller, overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Pia Wirenfeldt Staun, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- Vibeke Vestergaard, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- Ann Mari Rosager, afdelingslæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- Kim Hein Lindahl, overlæge, Klinisk Patologi, Sygehus Lillebælt - Vejle
- Nina Løth Mårtensson, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet
- Siri Klausen, overlæge, Patologiafdelingen, Herlev Gentofte Hospital

Desuden stor hjælp fra:

- Malin Sofia Svensson, afdelingslæge, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital - Roskilde
- Rita Bruskin, afdelingslæge, Patologiafdelingen, Hospitalsenhed Midt - Viborg
- Eva Jensen, overlæge, Patologi, Sygehus Sønderjylland
- Mette Ramsing, overlæge, Klinisk Patologi, Sygehus Lillebælt - Vejle
- Giedrius Salkus, overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Eva Spaun, overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital

Ovenstående forfattere har ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

3 år efter godkendelse; før ved behov.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Melanom Database i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Kodning

Kodevejledning for malignt melanom – Januar 2023

Fritekst kan benyttes som man vil, ændrer ikke på datahøst og medtages ikke DMD.

Valide T-koder

T02***	*hud på/i …*
T01000	*hud*
T01609	*negleleje*

Valide koder for tumortype, disse overføres til databasen:

M87202	*malignt melanom in situ*
M87412	*superficielt spredende malignt melanom in situ*
M87422	*lentigo maligna*
M87452	*akralt lentiginøst melanom in situ*
M87203	*malignt melanom*
M87213	*nodulært malignt melanom*
M87433	*superficielt spredende malignt melanom*
M87423	*lentigo maligna melanom*
M87453	*akralt lentiginøst malignt melanom*
M874A3	*desmoplastisk malignt melanom*
M87201	*melanocytær tumor, uvist om benign eller malign*
M87209	*malignt melanom, usikkert primær eller metastase*

Ved forandringer, som findes suspekte for malignt melanom, eller hvor diagnosen ikke kan afgøres: Koden M87201 *melanocytær tumor, uvist om benign eller malign* er for de sjældne tilfælde, hvor det ikke kan afgøres, om tumor er benign eller malign, efter at alle muligheder for at afgøre dette er udtømte. Dette er i princippet en valid M-kode og overføres til databasen, men hvis man bruger koden M87201 kan algoritmen ikke beslutte sig for om tumoren er dermalt invasiv eller in-situ og derfor vil den ikke opfange de efterfølgende koder om tumortykkelse, mikrosatellit osv som derfor kommer ud som manglende data ved dannelse af "mangellister" i slutningen af året når der skal trækkes data til årsrapporten. Løsningen på dette bliver at **diagnosen "*melanocytær tumor, uvist om benign eller malign*" forbeholdes tumorer med en dermal komponent**. Hvis man er i tvivl om en epidermal proliferation uden invasion er benign eller malign, må man beslutte sig for en brugbar diagnose, som f.eks. om det er et in-situ melanom, atypisk junction nævus eller lignende. Datahøst algoritmen vil blive tilpasset så tumorer der er kodet "*melanocytær tumor, uvist om benign eller malign*" fremadrettet opfattes som tumorer med dermal invasion.
Ved forandringer suspekte for melanom, hvis man f. eks. kun har et udsnit af tumor eller der skal supplerende undersøgelser til for at komme dette nærmere, kan melanomkoder, hvor sidste tal erstattes af et X eller er efterfulgt af diagnosen ÆYYY00 *obs. Pro*, anvendes. Malignt melanom obs pro. anvendes dermed som arbejdsdiagnose og overføres ikke fra Patobank/LRP til DMD.

Bemærkninger til T- og M-koder:

- **En valid T kode skal altid efterfølges af en valid M kode, og de skal stå som nr. 1 og 2 for det enkelte materiale. Dvs. der kan ikke komme en supplerende kode for "højre" eller "venstre" eller lignende ind mellem T- og M- koden.**
- Hvis der foreligger et malignt melanom af mere sjælden type, kodes med M87203 *malignt melanom* efterfulgt af den specifikke melanomkode
- Koden M87209 *malignt melanom, usikkert primær eller metastase* er for de sjældne tilfælde, hvor det ikke kan afgøres, om tumor er primær eller sekundær:
- Andre melanomkoder, hvor sidste tal ændres, overføres ikke til DMD. Det vil sige alle automatisk genererede koder for metastase eller recidiv (eller direkte indvækst eller andre). Undtagelse for dette er M87209 *malignt melanom, usikkert primær eller metastase* og M87201 *melanocytær tumor, uvist om benign eller malign.*

P-kodning

P-koder for præparat type er ikke nødvendige for dataoverførsel. Man kan anvende P-koder for biopsi, resektat osv., som man plejer.

Revisionskoder:
Rekvisitoner med disse koder overføres til DMD:
P30740 *materiale også undersøgt af anden patologiafdeling*
P30701 *NYT SVAR ERSTATTER TIDL FREMSENDTE PÅ DETTE UNDERSØGELSESNUMMER*
P30700 r*evision af svar fra egen patologiafdeling*
P30750 *undersøgelse af præparat fra anden patologiafdeling*
Disse revisionsdiagnoser skal suppleres med ÆAA100 *svar skal kobles til tidligere svar*

Rekvisitioner med **følgende P-koder overføres ikke til databasen:**
P30745 *materiale alene undersøgt af anden patologiafdeling*
P30775 *supplerende undersøgelse på tidligere materiale*

Koder for tumorkarakteristika, M og Æ koder

Rækkefølgen af disse er uden betydning.

ÆAA100 *svar skal kobles til tidligere svar*
Dette er en ny kode, hvis formål er, at begrænse at samme tumor overføres flere gange. Den skal anvendes, hvis der foreligger et mikroskopisvar / tidligere rekvisition med valid T- og M-kode for samme tumor, ved f. eks. resektat forudgået af diagnostisk biopsi / curettage, ved re-resektat med restforandring af melanom og ved revision eller anden ændring af et svar.

For tumortykkelse
ÆTT010 - ÆTT990 tumortykkelse 0,1 mm til 9,9 mm
ÆTTx10 - ÆTTx20 tumortykkelse 10 mm til 20 mm (her uden decimal)
ÆTTH20 tumortykkelse mere end 20 mm
ÆTTAXX tumortykkelse kan ikke måles

For ulceration af overfladeepitelet

M38000 *ulcus*
M38A00 *ulcus ikke påvist*
M3800X *ulcus kan ikke vurderes*

For mitoseaktivitet i den dermale komponent
ÆY1A00 *0 mitoser dermalt*
ÆY1A01 *mitoser dermalt*
ÆY1A0X *mitoser dermalt kan ikke vurderes*

For regression
ÆYYY05 *regression*
ÆYYYM5 *regression ikke påvist*
ÆYYYMX *regression kan ikke vurderes*

For mikrosatellit
M094M0 *mikrosatellit påvist*
M094M1 *mikrosatellit ikke påvist*
M094M2 *mikrosatellit kan ikke vurderes*

For resektionsrande
Koder for resektionsrande overføres ikke længere til databasen, men skal fortsat fremgå af svaret
M09400 *resektionsrande frie*
M09401 r*esektionsrande ikke frie*
M09402 *resektionsrande kan ikke vurderes*

Koder der svarer til DMD variablen "utilstrækkeligt materiale til histologisk undersøgelse"
M 09011 *materialet mindre egnet til diagnostisk vurdering*
M09012 *materialet uegnet til diagnostisk vurdering*
M09000 *for lidt materiale til diagnostisk vurdering*
Disse koder ændrer ikke datahøst.
Koder for elektronisk indberetning er ikke nødvendige.

Eksempel 1:

Forandringer i en stansebiopsi findes suspekte for malignt melanom og et senere resektat er med sparsomme restforandringer (kun in-situ). Hvordan skal de kodes for at relevante data overføres?

Stansebiopsien er et udsnit af en tumor og findes suspekt men ikke diagnostisk for malignt melanom. Mikroskopibeskrivelsen indeholder oplysning om tumortykkelse 0,4 mm, en mitose dermalt, ingen ulceration, ingen regression og ingen mikrosatellit. Den kodes:
Hud på arm, malignt melanom obs pro (og ev. stansebiopsi)
Resektatet er med restforandring i form af in-situ melanom og med frie rande

	Stansebiopsi	Resektat (samme tumor)
Mulighed nr. 1	Hud på arm malignt melanom obs pro (Stansebiopsi) Diagnoser og beskrivelse af stansebiopsien ændres ikke efter at forandringerne er sammenholdt med efterfølgende resektat	Hud på arm Superficielt spredende malignt melanom in situ - tumorrest, den invasive komponent ses kun i tidligere biopsi cikatrice Tumortykkelse 0,4 mm – er udmålt på tidligere biopsi Mitoser dermalt Ulcus ikke påvist Regression ikke påvist Mikrosatellit ikke påvist Resektionsrande frie Teksten i blåt er forslag til brug af fritekst ÆYY100 skal **ikke** anvendes her, da der ikke er en tidligere/anden rekvisition med valide koder til datahøst (obs pro diagnoser føres ikke over i DMD)

Bemærkning til mulighed 1:
I mikroskopibeskrivelsen for resektat kan skrives: I dette præparat ses restforandring sv. til insitu melanom. Sammenholdt med tidligere stansebiopsi er det samlede billede et superficielt spredende malignt melanom, hvor tumortykkelse udmålt i tidligere præparat (rekvisitionsnummer) er 0,4 mm, med mitose dermalt, osv.

Hvis det er et problem at kode for forandringer, der ikke ses i den pågældende prøve (resektatet i mulighed 1), kan man overveje mulighed nr. 2. I forhold til datahøst er de 2 muligheder ligeværdige.

	Stansebiopsi	Resektat (samme tumor)
Mulighed nr. 2	Koder for stansebiopsi ændres til: Hud på arm Superficielt spredende malignt melanom Tumortykkelse 0,4 mm Mitoser dermalt - ses i efterfølgende resektat Ulcus ikke påvist Regression ikke påvist Mikrosatellit ikke påvist NYT SVAR ERSATTER TIDLIGERE FREMSENDTE PÅ SAMME REKVISITIONSNUMMER	Koder for resektatet: Hud på arm Superficielt spredende malignt melanom in situ Resektionsrande frie ÆAA100 svaret kobles til tidligere svar
	Teksten i blåt er fritekst forslag, som kan omformuleres (eller undlades)	

Bemærkning til mulighed 2:

Her er det af juridiske årsager meget vigtigt at det af besvarelsen tydeligt fremgår, hvad der er rettet i beskrivelse og kodning af stansebiopsien, og hvorfor.

Eksempel 2:

Forandringer i en biopsi eller lignende materiale findes diagnostiske for malignt melanom og efterfølges af et resektat med regression, med ændringer i diagnoser i forhold til biopsien. Kodning af dette så det samlede billede bliver korrekt i DMD?

I biopsien kan der måles en tumortykkelse på 0,5 mm, ingen dermale mitoser, ingen ulceration og regression kan ikke vurderes / ikke påvist.

Efterfølgende resektat er med sparsom dermal tumorrest med 1 mitose, desuden udtalte regressionsforandringer som vurderes for udtalte til, at man ud fra et samlet billede kan måle tumortykkelse. Ingen mikrosatellit, rande ikke frie.

	Biopsi	Resektat
Koder	Hud på underben Malignt melanom Tumortykkelse 0,5 mm Mitoser dermalt ikke påvist Ulcus ikke påvist Regression kan ikke vurderes	Hud på ben Malignt melanom Tumortykkelse kan ikke måles Regression påvist Mitoser dermalt Ulcus ikke påvist Mikrosatellit ikke påvist Resektionsrande ikke frie ÆYY100 svar skal kobles til tidligere svar

I dette tilfælde er kodningen helt svarende til, hvad der ses i materialerne og udfra kodehierarkierne vil følgende blive registreret i DMD, når de to rekvisitioner sammenholdes, helt som vi gerne vil have det:
Malignt melanom
Tumortykkelse kan ikke måles (fordi denne kode overskriver en målt tumortykkelse i tidligere præparat, hvis der foreligger regression)
Regression påvist (fordi hierarkiet er regression påvist > regression ikke påvist > regression kan ikke vurderes)
Mitoser dermalt (hierarkiet er mitoser dermalt > mitoser dermalt ikke påvist > mitoser dermalt kan ikke vurderes)
Ulcus ikke påvist (hierarkiet for dette er tilsvarende som for mitoser)
Mikrosatellit ikke påvist (hierarkiet er her tilsvarende som for mitoser)
Bemærkning vedrørende koder af tumortykkelse og regression: Hvis man i dette eksempel i resektatet bruger en kode for tumortykkelse, f. eks. tumortykkelse 0,4 mm, vil tumortykkelse 0,5 mm (fra biopsien) blive

overført til databasen, da hierakiet også er største tumortykkelse > mindste tumortykkelse > tumortykkelse kan ikke måles. Dette gælder selvfølgelig også, hvis tumortykkelsen er større i resektatet end i biopsien.
Det er kombinationen af ”regression påvist” og ”tumortykkelse kan ikke måles”, der overskriver et tumormål.

Eksempel 3:

Et resektat bliver revideret. Hvordan styrer koderne her, hvad der kommer ind i databasen?

Et resektat er kodet med: hud på hoved, superficielt spredende malignt melanom med tumortykkelse 0,7 mm, mitoser dermalt, ingen mikrosatellit, ingen ulceration, ingen regression, rande ikke frie.
Efterfølgende revision (egen eller anden patologiafdeling gør ingen forskel) ændrer tumortypen til lentigo maligna melanom, med tykkelse 0,9 mm, uden ulceration, mikrosatellit eller regression og man opdager, at der er sat forkert T-kode på tidligere resektat.

Resektat	Revision
Hud på hoved Superficielt spredende malignt melanom Tumortykkelse 0,7 mm Mitoser dermalt Mikrosatellit ikke påvist Ulcus ikke påvist Regression ikke påvist Resektionsrande ikke frie	Hud på skulder Lentigo maligna melanom Tumortykkelse 0,9 mm Ulcus ikke påvist Mikrosatellit ikke påvist Regression ikke påvist Mitoser dermalt Revision af præparat fra egen/anden patologiafdeling ÆYY100 svaret skal kobles til tidligere svar
En helt forkert T-koden skal rettes i besvarelsen. Man kan få rekvisitionen åbnet og rette koden. Der skal så påføres diagnose for: NYT SVAR ERSATTER TIDLIGERE FREMSENDTE PÅ SAMME REKVISTION og det skal fremgå af svaret, hvad der er blevet rettet. Det kan skrives som supplerende tekst.	

Der er fremstillet en algoritme for, hvordan flere koder for lokalisation kan kobles til hinanden. Alle valide T-koder indgår og får tildelt en værdi i forhold til hvor forskellig lokalisationen er fra en anden T-kode. En kode for f. eks. hud på hoved får tillagt en meget lav værdi i forhold til hud på abdomen, mens hud på højre arm, hud på højre albue og hud på højre underarm får tillagt større værdi i forhold til hinanden. En større værdi bliver også tillagt for regioner, der grænser op til hinanden, f. eks. hud på hals og hud på hoved, eller hud på hals og hud på truncus.
Denne værdi, sammenholdt med et forventet tidsforløb på op til 2 måneder sammenholdt med ÆYY100 koden (svaret skal sammenkobles med tidligere svar), burde kunne styre langt de fleste data i den automatiske overførsel fra LRP / Patobank til databasen.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.