

4. Patologi

Nina Hastrup, Eva Spaun

Ansvarlig: Eva Spaun. Opdateret: 08-03-2012

Patoanatomisk undersøgelse af malignt melanom skal 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. Da malignt melanom er en meget inhomogen tumor, er det afgørende, at hele den pigmenterede læsion undersøges mikroskopisk. 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 bør foretages på ikke operable metastaser.

4.1. Primær tumor

4.1.1. Udskæringsprocedure

Primærresektatet tværskæres i 3 mm tynde snit vinkelret på hudoverfladen. 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 1-2 snit fra cicatriceområdet, hvis der ikke er makroskopisk erkendelig melanomrest. Hvis en sådan rest kan erkendes, udtages snit herfra.

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.

Tykkelse af den maligne komponent måles a.m. Breslow i mm med 2 decimaler.

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 det bortulcererede stratum granulosum.

Hvis der forekommer satellittumorer under primær tumor i samme histologiske snit, måles satellittumor med ved tykkelsesmålingen.[2]

Invasiv vækst i relation til hudadnexer måles ikke med i tumors tykkelse.

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]

4.1.2.3. Mitoser per mm²

Antallet af mitoser vurderes i et areal på 1 mm² i den dermale tumorkomponent. Hvis denne er under 1 mm², tælles i hele den dermale komponent på 1 snit (dvs. der fremstilles ikke yderligere snit). Hot spot (det område i tumor, hvor der er flest mitoser) inkluderes, hvis det findes.[4] Vurderingen er morfologisk, ikke baseret på immunhistologi (Ki67/Mib1).

Antallet angives som 0 versus ≥ 1 .

4.1.2.4. Clark's level

Der anvendes inddeling i level I-V og uklassificeret.[5]

Ved level I er melanomet in situ, dvs. lokaliseret til epidermis uden tegn på invasion i stratum papillare. Tumortykkelse kan således ikke måles.

Ved level II ses invasion i stratum papillare.

Ved level III udfylder tumurvævet stratum papillare og når til stratum reticulare, der er stedvist er presset ned. Grænsen mellem stratum papillare og reticulare defineres af det superficielle karpleksus.

Ved level IV når tumurvævet ned i stratum reticulare.

Ved level V ses gennemvækst af stratum reticulare med invasion i subcutis.

Hvis det ikke er muligt at bestemme Clark's level afkrydses ved "Uklassificeret" i rubrikken.

Diverse regler for level klassifikation

Invasiv vækst i relation til hudadnexer medregnes ikke til level.

Ved nedvækst i det perifollikulære bindevæv, der strækker sig ned i stratum reticulare, skal tumor klassificeres som Clark's level III og ikke som level IV.

sig ned i stratum reticulare, skal tumor klassificeres som Clark's level III og ikke som level IV.

4.1.2.5. Regression

Er til stede, hvis der i et område af tumor, som horisontalt måler 1 mm eller mere, findes følgende: fibrose (som ikke er følge efter tidligere biopsi), karproliferation, tab af melanocytter i både epidermis og dermis (dog kan enkeltcelle prolifération af atypiske melanocytter sv.t. den dermoepidermale junction ses) samt

ofte lymfocytinfiltration og ophobning af melanofager.[6, 7] Tumortykkelse af det resterende melanom måles i mm og Clark's level anføres som ellers.

4.1.2.6. Mikroskopiske satellitter

En satellit er en lokal melanometastase. Ved histologisk undersøgelse ses en ansamling af maligne melanocytter målede over 0,05 mm i diameter og 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 excisionsmateriale og/eller i eventuel re-excision. Hvis nødvendigt verificeres det ved trinskæring, at den formodede satellit reelt er adskilt fra primær tumor (se desuden under tumortykkelse).

4.1.2.7. Melanomtype

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 dvs. svarende til Clark's level I, og afkrydses derfor i rubrikken for LMM samt i rubrikken for Clark's level I. Samtidig afkrydses for "Tumortykkelse kan ikke måles" i rubrikken "Tumortykkelse i mm".

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.

Superficielt spredende malignt melanom (SSM)

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

SSM in situ svarer til level I.

SMM er histologisk karakteriseret ved intraepitelial, pagetoid opvækst af maligne melanocytter. Tumorstammen langs epidermis basale lag strækker sig mindst 4 retelister lateralt for den invasive komponent.

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.

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 enkeltcelle proliferation af atypiske melanocytter i basalområdet.

Desmoplastisk malignt melanom (DMM)

DMM ses hos lidt ældre patienter end de øvrige typer af malignt melanom, og er hyppigere hos mænd end kvinder. Tumorerne 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.

Uklassificeret malignt melanom

De primære maligne melanomer, som ikke kan klassificeres efter ovenstående retningslinjer, betegnes som uklassificerbare med hensyn til melanomtype.

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 metastase. Clark's level, tykkelse, +/- ulceration, +/- regression og resektionsrandsforhold anføres.

4.1.2.9. Melanocytær tumor, uvist om malign eller benign

I sjældne tilfælde er det ikke muligt at afgøre, om tumor repræsenterer malignt melanom eller benignt nævus. Clark's level, tykkelse, +/- ulceration, +/- regression og resektionsrandsforhold anføres. Tumor behandles som malignt melanom.

4.2. Sentinel node

4.2.1. Udskæringsprocedure

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

Evt. upåfaldende fedtvæv bortskæres (mulig kapsel gennemvækst skal kunne vurderes), og samtlige lymfeknuder vurderes og beskrives makroskopisk.

SN **uden** makroskopisk erkendelig metastase

Lymfeknuder < 4 mm i største tværmål indstøbes in toto.

Lymfeknuder ≥ 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 ≤ 4 mm. Alt vævet indstøbes.

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

På hvert niveau skæres 4 snit, som farves med henholdsvis HE, S100 og Melan-A, et snit lades ufarvet.

Denne udskæring og trinskæring gennemføres for alle fremsendte SN.

SN **med** makroskopisk erkendelig metastase

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

4.2.2. Mikroskopi

4.2.2.1. Lokalisation af metastaser

Det anføres, om metastaserne er lokaliserede subkapsulært eller 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.

4.2.2.2. Største diameter

Det største infiltrats største diameter anføres med 1 decimal.[11] Hvis der er 2 eller flere lymfocytter mellem tumorcellerne, tolkes det som to/flere infiltrater.

4.2.2.3. Immunhistokemi

Rapportering af immunhistokemiske fund vedrører kun metastaser, ikke nævusinklusioner.

4.3. Glandelexairese

4.3.1. Udskæringsprocedure

Samtlige lymfeknuder indstøbes totalt, med mindre der er makroskopisk erkendelig melanommetastase. I så fald udtages blot en enkelt blok fra denne/disse lymfeknuder.

4.3.2. Mikroskopi

Antallet af metastaseinfiltrerede lymfeknuder i forhold til totalt antal lymfeknuder anføres. Der gøres rede for evt. perinodal vækst.

4.4. Andre metastaser

Der udtages snit, så tumorvæv og resektionsrandsforhold kan bedømmes.

Tabel 4. Evidens og anbefalingsgrad for histopatologisk undersøgelse	Evidensniveau	Anbefalingsgrad	Referencer
Tumortykkelse, resektionsrandsforhold, mitoser pr mm ² og Clark's level er væsentlige prognostiske markører og skal fremgå af patologibeskrivelsen	II-III	A	1, 6, 7, 8
Mikroskopiske satellitter er sjældne, men en markør for dårlig prognose, og skal fremgå af patologibeskrivelsen	III	C	7
Regression kan have prognostisk eller diagnostisk betydning	III	D	4, 5
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, 9

Reference List

1. McGovern VJ, Cochran AJ, van der Esch EP, Little JH, MacLennan R. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: a revision of the 1972 Sydney classification. *Pathology* 1986; **18**(1): 12-21.
2. Cochran AJ, Bailly C, Paul E, et al. *Melanocytic tumors. A guide to diagnosis*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippencott-Raven, 1997.
3. Spatz A, Cook MG, Elder DE, Piepkorn M, Ruiter DJ, Barnhill RL. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. *Eur J Cancer* 2003; **39**(13): 1861-1865.
4. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Handbook*. New York: Springer, 2009.
5. Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; **29**(3): 705-727.
6. Fontaine D, Parkhill W, Greer W, Walsh N. Partial regression of primary cutaneous melanoma: is there an association with sub-clinical sentinel lymph node metastasis? *Am J Dermatopathol* 2003; **25**(5): 371-376.
7. Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG *et al*. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol* 2002; **138**(5): 603-608.
8. 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): 6199-6206.
9. Hawkins WG, Busam KJ, Ben-Porat L, Panageas KS, Coit DG, Gyorki DE *et al*. Desmoplastic melanoma: a pathologically and clinically distinct form of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**(3): 207-213.
10. Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; **22**(16): 3345-3349.
11. van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, Mihm M, Cook MG. 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* 2009; **45**(16): 2736-2742.