

Histopatologisk bedömning av primärt hudmelanom, portvaktskörtel och dysplastiskt nevus – komplement till Nationellt vårdprogram för Malignt Melanom 2013

Sammanställt av Katarzyna Lundmark¹.

Granskat av Hud-KVAST gruppen: Katarzyna Lundmark¹, Britta Krynitz², Lena Mölne³, Annika Ternesten-Bratel³ och Ismini Vassilaki².

¹Klinisk patologi och genetik, Universitetssjukhuset i Linköping, ² Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, ³Klinisk patologi och genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Innehållsförteckning

I. Allmänna rekommendationer	3
II. Histopatologisk bedömning av hudmelanom	3
1. Tumörtjocklek	3
2. Ulceration	3
3. Mitosindex	3
4. Invasionsnivå enligt Clark	4
5. Mikroskopisk marginal	5
6. Mikroskopiska satelliter	5
7. Vaskulär invasion	5
8. Angiotropism	5
9. Desmoplasi	5
10. Neurotropism	5
11. Associerad benign melanocytär lesion	5
12. Histopatologisk subtyp	5
13. Markerade regressionsfenomen	7
14. Tumörinfiltrerande lymfocyter	7
15. Solar elastos	7
16. Konsumtion av epidermis	9
III. Portvaktskörtel vid malignt hudmelanom	9
1. Portvaktslymfkörtel	9
2. Preparation av portvaktskörtel för histopatologisk undersökning	9
3. Immunohistokemiska färgningar	9
4. Protokoll för undersökning av portvaktskörtel	9
5. Histopatologisk bedömning och rapportering av portvaktskörtel	11
IV. Histopatologisk bedömning av dysplastiskt nevus	12
V. Referenser	14
VI. Förslag till mallar för histopatologiska utlåtanden över hudmelanom, portvaktskörtel och dysplastiskt nevus	18
1. Mall för utlåtande över hudmelanom	18
2. Mall för utlåtande över portvaktskörtel	18
3. Mall för utlåtande över dysplastiskt nevus	19
VII. Förslag till M-koder för melanocytära tumörer	20

I. Allmänna rekommendationer

Preparatet fixeras i formalin och skickas i sin helhet till patologilaboratoriet, där **hela förändringen bäddas för histopatologisk undersökning**. Vid svårvärderade eller oklara förändringar rekommenderas framställning av nya snittnivåer, immunhistokemiska färgningar samt intern och/eller extern konsultation.

II. Histopatologisk bedömning av hudmelanom

1. Tumörtjocklek

Tumörtjocklek är fortfarande den starkaste prognostiska faktorn vid malignt melanom och har en central roll i stadiindelning och behandling av patienten. Tumörtjocklek mäts på det ställe där tumören är som tjockast, från stratum granulosums översta del, vinkelrätt mot hudytan, till den djupast belägna tumörcellen [3, 6]. Om tumören är ulcererad i sin tjockaste del mäts tjockleken från botten av ulcerationen. Tjockleken anges i mm och med en decimal noggrannhet. Tumörceller eller aggregat i den periadnexala bindväven får inte tas med i tjockleksmätningen, inte heller eventuella tumörtromber eller mikroskopiska satelliter.

Riktlinjer för angivelse av tumörtjocklek:

Exempel: Uppmätt tumörtjocklek 0,71 mm anges som 0,7 mm
Uppmätt tumörtjocklek 0,75 mm anges som 0,8 mm
Uppmätt tumörtjocklek 0,99 mm anges som 1,0 mm
Uppmätt tumörtjocklek 1,01 mm anges som 1,1 mm (stadiegräns)

2. Ulceration

Ulceration innebär epiteldefekt omfattande epidermis hela tjocklek [1] med förekomst av reaktiva förändringar såsom neutrofila granulocyter, fibrindepotion och förtunning eller hyperplasi av anslutande epidermis. Endast krusta eller ytlig erosion är inte att betrakta som ulceration. Försiktighet krävs vid bedömningen av tidigare biopsade eller traumatiserade tumörer [2].

3. Mitosindex

Enligt senaste AJCC-klassifikationen är mitosindex relevant enbart för primära melanom ≤ 1 mm [3], och ska alltid anges i dessa tumörer. **Endast otvetydiga dermala mitoser i melanomceller räknas i 40 gångers förstoring (HPF) i hematoxylin-eosin-färgade snitt med s.k. "hot-spot-teknik" inom en yta på en kvadratmillimeter.**

Enligt van Diest [4] ska en mitosfigur uppfylla följande kriterier:

- avsaknad av kärnmembran indikerande slutet av profasen
- kondenserade kromosomer som antingen är aggregerade (början av metafasen), arrangerade i ett plan (metafasen eller anafasen) eller i separata aggregat (telofasen)

Hyperkromatiska och apoptotiska kärnor ska inte förväxlas med mitosfigurer.

Som melanomcell i mitos betraktas en cell som har samma utseende som övriga melanomceller t.ex. epitelioid morfologi eller pigmenterad cytoplasma, eller ligger i ett aggregat av melanomceller. HPF varierar mellan 0,2 och 0,3 mm² beroende på individuellt mikroskop, vilket innebär att mitoser räknas i 3–5 kontinuerliga HPF motsvarande 1 mm² [5]. 3-5 snittnivåer anses tillräckligt och extensiv

nedsnittning rekommenderas inte.

Om enbart en enda mitos identifieras i alla snitt, ligger denna mitos per definition i "hot-spot". En tumör utan påvisade mitoser rapporteras som 0 mitoser/mm². En tumör med en mitos i något av snitten rapporteras som 1 mitos/mm², även om den totala tumörytan upptar flera kvadratmillimeter [6]. Om den totala tumörytan upptar mindre än 1 mm² räknas antal mitoser i melanomceller i 1 mm² dermis. Antal mitoser ska alltid anges som ett helt tal. Det finns studier som visar att mitosindex har prognostiskt värde för tjockare melanom [8] och kan därför anges även i dessa tumörer.

Minimikravet är att mitosförekomst i den dermala komponenten skall anges eller negeras (ja eller nej).

Det finns evidens för att påvisande av Ki-67 i mer än 20 procent av dermala melanomceller är förknippat med ökad risk för regionala lymfkörtelmetastaser [7]. Om immunohistokemisk färgning med proliferationsmarkören Ki-67 har utförts kan resultatet rapporteras som andelen inmärkta dermala tumörceller med ett gränsvärde på 20 procent.

Kvastgruppens uppfattning är att proliferativ aktivitet kan kommenteras i utlåtandet om utfallet har diagnostisk relevans i svårvärderade fall.

Riktlinjer för utvärdering av mitoser i primära hudmelanom efter uppdatering av AJCC-klassifikation 2011 [6]

- ***3–5 snittnivåer är tillräckligt för bedömning***
- ***Bedöms i hematoxylin-eosin-färgade snitt***
- ***Om det bara finns en mitos, rapportera som 1/ja.***
- ***Om inga mitoser identifieras, rapportera som 0/nej.***

Kvastgruppens uppfattning är att minimikravet är undersökning av 2 snittnivåer.

4. Invasionsnivå enligt Clark

Utvärderingen av AJCC:s senaste melanom-patientdata resulterade i att invasionsnivån enligt Clark ersattes av mitosindex för patienter med tunna primära tumörer (≤ 1 mm).

Vid tunna melanom används i AJCC 2009-klassifikationen invasionsnivå IV för att definiera T1b-melanom enbart om det inte går att bedöma om det finns mitoser. Bedömningen av invasionsnivå är subjektiv, framför allt för nivå III och IV eftersom gränsen mellan papillära och retikulära dermis kan vara svår att definiera. Kärlen i det ytliga kärlplexat antyder gränsen mellan papillära och retikulära dermis.

- ***Nivå I: tumörceller finns endast i epidermis och hudadnexepitelet (melanom in situ).***
- ***Nivå II: tumörceller/aggregat finns i papillära dermis men fyller inte ut papillära dermis.***
- ***Nivå III: tumörceller/aggregat fyller ut papillära dermis som ofta är breddökad, men infiltrerar inte i retikulära dermis.***
- ***Nivå IV: tumörceller/aggregat infiltrerar i retikulära dermis.***
- ***Nivå V: tumören engagerar subkutan fettvävnad.***

5. Mikroskopisk marginal

Hela tumören bäddas i form av tvärskivor och resektionskanterna undersöks avseende förekomst av tumör. Marginalen till närmaste laterala resektionskant anges i mm.

6. Mikroskopiska satelliter

Förekomst av mikroskopiska satelliter är sällsynt. Satelliter definieras som diskontinuerliga aggregat av melanomceller > 0,05 mm i diameter, lokaliserade minst 0,3 mm från huvudtumören och separerade från denna av normal dermis (utan sekundär fibros eller inflammation). Överlevnad för patienter med mikroskopiska satelliter är jämförbar med patienter med kliniskt detekterbara satellitmetastaser eller in transit-metastaser. Mikroskopiska satelliter och in transit-metastaser är prediktiva för regionala lymfkörtelmetastaser, vilket reflekteras av stadium N2c [6].

7. Vaskulär invasion

Vaskulär invasion innebär att det finns melanomceller i lumina av blodkärl eller lymfkärl. Om det finns vaskulär invasion innebär det en signifikant ökad risk för återfall och minskad överlevnad i samband med melanom [9].

8. Angiotropism

Angiotropism innebär infiltration av melanomceller längs med kärl. Angiotropism har föreslagits som ett sätt för tumorspridning och kan vara en viktig prognostisk faktor [10].

9. Desmoplasi

Desmoplasi innebär att det finns ett rikligt fibröst stroma inom tumören, och kännetecknar desmoplastiska melanom. Mängden desmoplasi i desmoplastiska melanom har prognostisk betydelse. Det finns rapporter om att patienter med rent desmoplastiskt melanom har längre sjukdomsfri överlevnad än patienter med kombinerade desmoplastiska melanom [11].

10. Neurotropism

Neurotropism innebär infiltration av melanomceller längs med nervgrenar. Förekomst av neurotropism bör anges eftersom det innebär ökad risk för lokala återfall [12]. Neurotropism är vanligast i desmoplastiska melanom, men kan även förekomma i andra typer av melanom.

11. Associerad benign melanocytär lesion

Förekomst av preexisterande benign melanocytär lesion talar för att melanomet är primärt i lokalen och sannolikt utgången från denna. Det bör därför anges och kodas med en separat kod.

Exempel: *M87203+M87200*
M87203+M87270

12. Histopatologisk subtyp

Bedömningen av histologisk subtyp är subjektiv eftersom det finns överlappande morfologi mellan de olika subtyperna och dessa saknar prognostisk betydelse. De historiska histologiska subtyperna superficiellt spridande melanom (SSM), lentigo maligna melanom (LMM), akralt lentiginöst melanom (ALM) och nodulärt melanom NM [13] har dock klinisk-patologisk korrelation och det finns ett visst diagnostiskt värde i att känna igen deras olika växtmönster. Melanom in situ med lentiginöst växtmönster har diffus perifer avgränsning vilket försvårar bedömning av radikalitet. Tumörtyp ska tills vidare anges, men torde på sikt ersättas av typning baserad på molekylärpatologiska analyser.

SSM: Malignt melanom där den intraepidermala komponenten visar Pagetoitt-mönster, vilket innebär infiltration av atypiska melanocyter i epidermis övre hälft, enstaka eller i små cellaggregat, över den infiltrativa tumörkomponenten med utsträckning tre retelister perifert härom (suprabasal intraepidermal uppvandring enbart över den infiltrativa komponenten kan representera överväxt från denna). Mutationer i BRAF-genen har påvisats i cirka 60 procent av alla SSM [14].

LMM: Malignt melanom utvecklat i solskadad hud med ofta förtunnad epidermis där den intraepidermala komponenten visar lentiginöst mönster, vilket innebär proliferation av atypiska melanocyter i epidermis basalcellslager, huvudsakligen enskilt liggande men också i nästen, och likartad proliferation längs med hudadnexa. Den perifera avgränsningen av den horisontella växtfasen i LMM är diffus med avtagande atypi, vilket gör att bedömning av radikalitet och angivelse av marginal är svår. Mutationer i CKIT-genen har påvisats i cirka 26 procent av alla LMM [15].

ALM: Malignt melanom utvecklat i akral, palmar respektive plantar hud, inklusive subunguallt, där den intraepidermala komponenten visar lentiginöst mönster. Den perifera avgränsningen av den horisontella växtfasen i ALM är diffus, vilket gör att bedömning av radikalitet och angivelse av marginal är svår. Mutationer i CKIT-genen har påvisats i cirka 36 procent av alla ALM [15].

NM: Malignt melanom karakteriseras av dominerande intradermal komponent med liten intraepidermal komponent vanligen begränsad till epidermis över den intradermala komponenten, även om man accepterar förekomst av en intraepidermal komponent engagerande mindre än tre retelister perifert om den intradermala komponenten. Inga specifika kliniska eller genetiska egenskaper har hittills påvisats i NM och det har föreslagits att NM inte representerar en specifik subtyp av melanom utan snarare en variant med snabb progress [14].

Desmoplastiskt melanom (DM): En ovanlig variant av spolcellsmelanom, som karaktäriseras av ett rikligt fibröst stroma och därför kan feltolkas som benign förändring som till exempel dermatofibrom, neurofibrom eller ärr. Desmoplastiskt melanom är i cirka 85 procent av fallen associerat till en intraepidermal melanocytär proliferation, som vanligen beskrivs som atypisk lentiginös melanocytär proliferation eller malignt melanom in situ av typ lentigo maligna. Cirka 15 procent av alla DM saknar intraepidermal komponent och betraktas som DM som har uppstått *de novo*. Desmoplastiskt melanom har varierande histopatologiskt utseende med avseende på mängden desmoplasia, cellrikedom och cellbild och klassificeras som "rena" desmoplastiska melanom om desmoplasin finns genomgående i hela tumören eller "kombinerade" desmoplastiska melanom om desmoplasin utgör en del av ett annars icke desmoplastiskt melanom. I desmoplastiska melanom finns ofta nodulära lymfoida infiltrat med plasmaceller och follikelcenterbildning. Patienter med rent desmoplastiskt melanom har längre överlevnad än patienter med kombinerade desmoplastiska melanom [11, 12].

Nevoitt melanom: En ovanlig men mycket viktig histopatologisk variant av melanom, som är mycket svårdiagnostiserad eftersom den liknar melanocytära nevi. Påvisande av mitoser och proliferativ aktivitet skiljer nevoida melanom från nevi. Nevoida melanom diagnostiseras ofta retrospektivt efter att recidiv eller metastaser har uppstått.

Spitzoitt melanom: En variant av melanom som histopatologiskt liknar Spitznevi. Spitzoitt melanom är mycket svårdiagnostiserat, främst eftersom det är svårt att dra gränsen mot atypiska Spitztumörer (AST). Påvisande av multipla kromosomala avvikelser talar för malignt melanom [16] och genetiska analyser kan därför vara av värde vid bedömningen av malignitetspotentialen i atypiska Spitztumörer

[17]. Spitznevus, atypiska Spitztumörer och Spitzoida melanom har lägre kombinerad BRAF- och NRAS-mutationsfrekvens jämfört med vanliga förvärvade nevi och de vanligaste typerna av melanom. HRAS- mutationer har påvisats i upp till 15 procent av Spitznevi, men sällan i Spitzoida melanom och har därför föreslagits som en potentiell diskrimineringsmarkör mellan Spitznevus och Spitzoitt melanom [18]. Det finns en nyligen beskriven subtyp av familjära såväl som sporadiska atypiska Spitz tumörer med BRAF mutation och BAP1 förlust [19].

Oklassificerbart melanom: Malignt melanom som inte kan klassificeras, antingen p.g.a. att materialet inte medger klassificering eller att morfologin inte överensstämmer med någon bestämd tumörtyp.

13. Markerade regressionsfenomen

Markerade regressionsfenomen innebär partiell eller total avsaknad av tumör, ofta med avplaning av ovanliggande epidermis, breddökad papillära dermis med fibros, melanofager och ökad vaskularitet. Det bör rapporteras om det finns markerade regressionsfenomen. Förekomst av regression i resektionskanten innebär att tumören inte är säkert radikalt borttagen och motiverar ytterligare excision. Rapporterna om den prognostiska betydelsen av regression är motstridiga.

14. Tumörinfiltrerande lymfocyter

Bedömningen av tumörinfiltrerande lymfocyter (TILs), dess fördelning och täthet är mycket subjektiv och det finns variation mellan bedömare. Som TILs betraktas endast lymfocyter som interagerar med den invasiva tumörkomponenten vilket innebär att lymfocyter infiltrerar melanomcellsaggregat. Enbart perivaskulära lymfocytinfiltrat i tumörstromat eller lymfocytinfiltrat i anslutande dermis betraktas inte som TILs. Om TILs infiltrerar diffust genom den invasiva tumörkomponenten eller längs hela dess bas betraktas infiltratet som kraftigt [20]. Rapporterna om den prognostiska effekten av TILs har varierat [20, 21]. Förekomst och omfattning av TILs har visst diagnostiskt värde, eftersom förekomst av kraftiga lymfocytinfiltrat med inslag av plasmaceller i atypiska melanocytära tumörer kan ge stöd för melanomdiagnos [22].

15. Solar elastos

Sambandet mellan solexponering och melanomutveckling är fundamentalt för patogenesen vid melanom. Förekomst av uttalad solar elastos är en förutsättning för diagnos av lentigo maligna melanom.

Det finns förslag på klassifikation av melanom som grundas på relationen till solskada och genetiska avvikelser. Det gäller

- melanom som uppstår i kroniskt solskadad hud och har mutationer i CKIT (motsvarande LMM)
- melanom som uppstår i intermittent solbelyst hud och har mutationer i BRAF (motsvarande SSM)
- melanom som uppstår i akral hud och har mutationer i CKIT (motsvarande ALM) [23].

16. Konsumtion av epidermis

Konsumtion av epidermis är ett fenomen, som förekommer i ca 43–86 procent av alla invasiva melanom och kan identifieras i ca 10 procent av Spitz nevi och i ca 2 procent av gravt dysplastiska nevi, men är ovanlig i lätt eller måttligt dysplastiska nevi, vanliga nevi och kongenitala nevi [24].

Konsumtion av epidermis beskrivs som förtunning av epidermis med förlust av basalcellslagret och retelisterna i anslutning till aggregat av atypiska melanocyter och är ett viktigt diagnostiskt kriterium när man ska skilja melanom från nevi, inklusive gravt dysplastiska nevi och Spitznevi [25]. Subepidermal spaltbildning har visats vara ett tillförlitligt diagnostiskt kriterium till stöd för melanomdiagnos [26].

II. Portvaktskörtelbiopsi vid malignt melanom

1. Portvaktskörtel

Portvaktskörteln (sentinel node, SLN) definieras teoretiskt som den lymfkörtel som dränerar kärl som har sitt ursprung i tumörområdet [27]. Rapporterat antal SLN i en lymfkörtelregion varierar, medelantal är 2,3 (28). Förutom SLN kan det finnas en lymfkörtel mellan tumören och den lymfkörtelregion som dränerar tumörområdet, en s.k. intervallymfkörtel (ITN) och även denna betraktas som SLN. ITN skickas lämpligast separat. En mindre andel av patienterna med melanom, främst de med melanom som är lokaliserade på bålen, har SLN i flera lymfkörtelregioner och medelantalet av SLN per patient är cirka 2,4-2,9.

Om fler än 2 lymfkörtlar avlägsnas från en lymfkörtelregion ska de lymfkörtlar som betraktas som SLN skickas separat.

2. Preparation av portvaktskörtel för histopatologisk undersökning

Det finns tidiga studier som visat att melanomceller först invaderar subkapsulärt sinus vid ingången av ett lymfkärl [29] och därför rekommenderas delning av lymfkörteln i centralplanet i de flesta studier (se nedan). Varje halva av SLN kan därefter skivas i cirka 2-3 mm tjocka skivor. Det har senare visats att mikrometastaser också förekommer utanför centralplanet [30, 31]. Om centralplanet inte kan identifieras (t.ex. vid runda lymfkörtlar) ska lymfkörteln skivas.

Alla SLN ska undersökas. Måtten ska anges (längd x bredd x tjocklek).

3. Immunhistokemiska färgningar

Cirka 12 procent av alla positiva portvaktskörtlar (SLN) missas om man enbart använder färgning med H & E [29]. Många patologilaboratorier använder två immunhistokemiska markörer, vanligtvis antikroppar mot protein S100 och antikroppar mot HMB-45. Vid vissa laboratorier har användningen av antikroppar mot protein S100 ersatts med antikroppar mot Melan A/MART1. Antikroppar mot protein S100 uttrycks i kärnan och cytoplasman och har den högsta känsligheten, men märker också in dendritiska celler och små nervgrenar, vilket resulterar i dålig specificitet. Antikroppar mot Melan A/MART1 uttrycks i cytoplasma och har en hög specificitet och en högre känslighet för detektering av melanomceller än HMB-45, som uttrycks i cytoplasma och huvudsakligen märker in epiteloidcellsformer.

En annan användbar specifik melanocytmarkör är MITF med starkt kärnuttryck [38] (svag ospecifik inmärkning i fibroblaster och histiocyter förekommer). Kombination av S100 och Melan A/MART1 är säkrast för att detektera melanometastaser inklusive individuella tumörceller (ITC). S100 och Melan A/MART1 liksom MITF märker även in s.k. nodala nevi, som påvisas i cirka 21 procent av alla SLN från melanompatienter [32].

För att skilja melanometastaser från nodala nevi måste cellmorfologi och lokalisering i lymfkörteln bedömas i H & E-färgade parallellsnitt. Bedömning av kärnmorfologi på snitt färgade med Melan A/MART1 eller MITF är också till stor hjälp liksom HMB-45, med reservation för att den sistnämnda inte uttrycks i alla melanomceller.

4. Protokoll för undersökning av portvaktscörtel

Det finns i dag inget allmänt accepterat protokoll för undersökning av SLN. Nedan anges de protokoll som använts i olika studier.

European Organisation for Research and Treatment of Cancers (EORTC:s) protokoll

Varje SLN delas i centralplanet och 6 nivåer med 50 µm-intervall framställs från varje halva. Konsekutiva snitt från varje nivå färgas med H & E samt för S-100 protein. Ett ofärgat snitt sparas, förutom på nivå 2 där 4 ofärgade snitt sparas för eventuella kompletterande färgningar [33]. Större distans mellan nivåerna än 50 µm rekommenderas inte.

Sammantaget undersöks cirka 600 µm av centralplanet av varje SLN och metastaser upptäcks hos cirka 34 procent av de patienter som har melanom med medeltjocklek på 2 mm [32].

En nyligen genomförd dansk nationell multicenterstudie har visat att användning av EORTC-protokollet detekterar metastaser hos enbart 15,8 procent av de patienter som har melanom med medeltjocklek på 1,4 mm, jämfört med 21,8 procent om ett EORTC-protokoll kombineras med snittning +IHC av resterande lymfkörtelvävnad med 250 µm-intervall. EORTC-protokollet missade 28 procent av alla metastaser som var lokaliserade utanför centralplanet. Andelen falskt negativa SLN var 6 procent. Ingen av patienterna med falskt negativ SLN fick återfall i regionala lymfkörtlar under en uppföljningsperiod på 24 månader [31].

Multicenter Selected Lymphadenectomy Trials (MSLT:s) protokoll

Varje SLN delas i centralplanet och 10 konsekutiva snitt framställs från varje halva. Snitt 1, 3, 5 och 10 färgas med H & E, snitt 2 färgas för S100, snitt 4 färgas med HMB-45, snitt 6 och 7 används som negativa kontroller för IHC, snitt 8 och 9 sparas för eventuella kompletterande färgningar [34]. Sammantaget undersöktes cirka 80 µm av centralplanet av varje SLN och metastaser upptäcktes hos cirka 16–18,7 procent av patienterna i MSLT-studien. 3,4 procent av patienterna med negativa SLN i MSLT-studien fick återfall vid en uppföljningsperiod på 60 månader [35].

Sydney Melanoma Units (SMU:s) protokoll:

Varje SLN delas i centralplanet och 4 konsekutiva snitt framställs från varje halva. Det första och fjärde snittet färgas med H & E, det andra snittet färgas för S100-protein, och det tredje snittet färgas för HMB-45. Sammantaget undersöktes cirka 30 µm av centralplanet av varje SLN och metastaser upptäcktes hos 15,3 procent av patienterna i SMU-studien. Trots användningen av det mycket begränsade protokollet fick endast 2,6–3,2 procent av patienterna återfall i regionala lymfkörtlar i SMU-studien vid en uppföljningsperiod på 36–42 månader [36]. Rapporterad andel falskt negativa SLN var cirka 13 procent [37].

Nationell dansk multicenterstudies (NDMS:s) protokoll [31]

Varje SLN delas i centralplanet. 6 nivåer med 50 µm distans framställs från varje halva, resten av lymfkörteln snittas med 250 µm distans. Snitt från nivå 1–5 färgas med H & E, S100 och Melan A/MART1. Snitt från övriga nivåer färgas med H & E och Melan A/MART1. Hela SLN

undersöktes med fokus på cirka 600 µm av centralplanet och metastaser upptäcktes hos 21 procent av patienterna med melanom med medeltjocklek på 1,4 mm. Inga falskt negativa SLN eller återfall i regionala lymfkörtlar rapporterades vid en uppföljningsperiod på 24 månader.

En tidigare dansk studie har visat att användningen av ett extensivt protokoll med fördel kan tillämpas på enbart den SLN som ger det högsta radioaktiva utfallet. Protokollet innebär att en delad SLN snittas i nivåer med 250 µm tills vävnaden är slut, jämna nivåer färgas med H & E, Melan A/MART1 och S100, ojämna nivåer färgas med H & E och Melan A/MART1. Hela SLN undersöktes och metastaser upptäcktes hos cirka 29 procent av patienterna. Rapporterad andel falskt negativa SLN var då cirka 6 procent. [28].

Massachusetts General Hospitals (MGH:s) protokoll

Varje SLN delas i centralplanet. 3 nivåer med 80 µm distans framställs från varje halva. Varje nivå färgas med Melan A/MART1, H & E och S100. Cirka 400 µm av centralplanet undersöktes och metastaser upptäcktes hos cirka 19 procent av patienterna [38].

Jämförelse av olika studieprotokoll

Studie	Antal* snitt/ nivåer/distans	Melanomets medeltjocklek/ tjocklek	Andel positiva SLN	Andel återfall i regionala lymfkörtlar	Referens
EORTC	18/6/50 µm	1,77 mm ¹	34 %	Inte undersökt	31
EORTC	18/6/50 µm	1,4 mm	15,8 %	0 ²	30
MSLT	10/-/-	2,4 mm <0,75 mm 0,75–1,5 mm 1,51–4 mm > 4mm	18,7 % 0 10,5 % 23,4 % 28,3 %	Inte undersökt	33
MSLT	10/-/-	2 mm 1,2–1,79 mm 1,8–3,5 mm	16 % 9,9 % 20,7 %	3,4 % ³	34
SMU	4/-/-	-	15,3 %	2,6 % ⁴	35
SMU	4/-/-	2,2 mm	14,6 %	3,2 % ⁵	36
NDMS	18/6/50 µm + x/x/250 µm	1,4 mm	21 %	0 ²	30
MGH	9/3/80 µm	- ⁶	19 %	Inte undersökt	37

*Från ena halvan av SLN = antal preparatglas om båda halvorna bäddas tillsammans

¹ Endast 74 patienter (protokoll 3), ²Uppföljning 24 månader, ³Uppföljning 60 månader, ⁴Uppföljning 36 månader, ⁵ uppföljning 42 månader, ⁶475 patienter

Det är svårt att jämföra olika protokoll eftersom melanomtjockleken varierar i olika studier, vilket påverkar resultaten. Om samtliga SLN undersöks med nivåsnittning med 50 µm distans av hela lymfkörteln och IHC kan metastaser detekteras hos 51 procent av patienterna. Om samtliga SLN undersöks med nivåsnittning med 250 µm distans kan metastaser detekteras hos 21 procent av patienterna [30, 31].

Andelen metastaser som detekteras med det extensiva EORTC-protokollet varierar mellan 15,8 och 34 procent [30, 31] jämfört med cirka 15,3 procent i det minst extensiva SMU-protokollet, med 4 snitt [34]. EORTC-protokollet missar cirka 28 procent av metastaserna lokaliserade utanför cirka 600 µm av centralplanet och andelen falskt negativa SLN är cirka 6 procent [31] jämfört med cirka 13 procent falskt negativa SLN med SMU-protokollet [37]. Trots 13 procent falskt negativa SLN är andelen lokala återfall i regionala lymfkörtlar bara 2,7 procent med SMU-protokollet [36].

Generell användning av det extensiva EORTC-protokollet är i dag inte allmänt accepterat och kan inte motiveras mot bakgrund av att det medför avsevärt högre kostnad och arbetsbelastning på patologilaboratorier utan att ge mycket bättre slutresultat än det enkla SMU-protokollet.

Riktlinjer för histopatologisk undersökning av SLN:

Minimikravet för histopatologisk undersökning av SLN är SMU-protokollet [34] som innebär att 4 konsekutiva snitt framställs från varje halva av lymfkörteln. Snitt 1 färgas med H & E, snitt 2 med S100, snitt 3 med Melan A/MART1 och, snitt 4 med H & E (kan ersättas med HMB45).

MGH-protokollet [38] är ett alternativ som ger bättre resultat men innebär ökad arbetsbelastning och kostnad. Protokollet innebär att 3 nivåer framställs från varje halva av den delade lymfkörteln med ca 80 µm distans och att 3 konsekutiva snitt i varje nivå färgas med H & E, S100 och Melan A/MART1 .

5. Histopatologisk bedömning och rapportering av portvaktsskörtel

Enligt den senaste AJCC-klassifikationen innebär en enda melanomcell i en portvaktsskörtel att det finns mikrometastaser [3]. Signifikansen av isolerade tumörceller är dock fortfarande oklar. I dessa fall rekommenderas en jämförelse med ursprungstumören samt framställning av ytterligare nivåer med cirka 80 µm distans och immunohistokemiska färgningar.

Det finns i dag ingen allmänt accepterad klassifikation av mikrometastaser i portvaktsskörteln. Enligt Rotterdam-klassifikationen mäts diametern av det största aggregatet av melanomceller och anges som ≤ 0,1 mm, > 0,1–1 mm och > 1 mm [39]. Enligt Dewar-klassifikationen anges lokalisering av mikrometastasen (subkapsulär eller parenchymal) [40] och enligt Starz-klassifikationen anges invasionsdjup från lymfkörtelkapseln [41]. Diametern av det största tumörcellsaggregatet är den bästa enskilda prognostiska faktorn och ska alltid anges. En kombination av samtliga klassifikationer (största tumörcellsaggregat, lokalisering av mikrometastasen och invasionsdjup) har visat sig ha bäst prognostiskt värde [42, 43].

Riktlinjer för rapportering av SLN:

Diameter av det största aggregatet av melanomceller och infiltration i perikapsulärt fett ska alltid anges.

IV. Histopatologisk bedömning av dysplastiskt nevus

Dysplastiska nevi är intraepidermala eller sammansatta. Det finns i dag ingen konsensus beträffande histologiska kriterier för bedömning av dysplasi i melanocytära nevi.

Det finns studier som visar att förekomst av melanocytär atypi är det starkaste oberoende kriteriet vid bedömning av dysplasi i melanocytära nevi [44]. De flesta experter är överens om att diagnosen dysplastiskt nevus kräver både påvisande av atypi i delar av melanocytpopulationen ("random" atypi) och lentiginös melanocytär proliferation, som i sammansatta dysplastiska nevi vanligtvis når perifert om den dermala komponenten (skulderfenomen) [45]. Diagnosen kräver också strukturella avvikelser i den nästbildande delen, såsom olikstora, ojämnt distribuerade, överbryggande nästen.

Den melanocytära atypin liksom begreppet "random" är dåligt definierade och ger utrymme för subjektiv tolkning. Ytterligare parametrar av betydelse vid bedömning av dysplastiska nevi är reaktiva epidermala förändringar (elongerade och oregelbundna retelister) och reaktiva dermala förändringar (lamellärfibroplasi, ökad vaskularisering och små till måttliga lymfocytinfiltrat).

Avvikande melanocytära nevi med lentiginös melanocytär proliferation och/eller reaktiva epidermala eller dermala förändringar men utan cellulär atypi kan benämnas som "melanocytär nevus med arkitektoniska/strukturella avvikelser".

Epidemiologiska studier av dysplastiska nevi är baserade på kliniska kriterier och visar dålig korrelation mellan klinisk och histopatologisk dysplasi. Histopatologisk dysplasi påvisas i 15–54 procent av alla kliniskt dysplastiska nevi [46, 47]. Överensstämmelsen mellan klinisk och histologisk dysplasi är 69 procent i nevi större än 5 mm men bara 27 procent i nevi mindre än 5 mm [48]. Rest av nevus, inklusive dysplastiskt nevus, påvisas i 22–65 procent av alla melanom [49-51].

Gradering av dysplasi i melanocytära nevi är kontroversiell och ifrågasätts av vissa experter, främst p.g.a. att det i dag inte finns några standardiserade graderingssystem och att reproducerbarheten varierar. Dock finns studier som visar god individuell reproducerbarhet, god reproducerbarhet mellan olika patologer på samma laboratorium [52] och 99,5 procent reproducerbarhet vid bedömning av grav dysplasi [53].

Det finns evidens för att förekomsten av gravt dysplastiska nevi är en signifikant riskfaktor för utveckling av melanom, medan lätt dysplastiska nevi är mycket vanliga och saknar signifikans för utveckling av melanom [54]. En retrospektiv studie av 20 275 nevi visade att totalt 6 275 av dessa var diagnostiserade som dysplastiska hos sammanlagt 4 481 patienter. Dessa patienter delades in i tre grupper med dysplasi grad lätt (2 504), måttlig (1 657) och grav (320). Översyn av data visade att melanom diagnostiserats hos 5,7 procent av patienter med lätt dysplasi, hos 8,1 procent med måttlig dysplasi och hos 19,7 med grav dysplasi [55].

Gravt dysplastiska nevi kan vara svåra att skilja från melanom in situ, speciellt de lentiginösa varianterna som lentigo maligna melanom och lentiginöst melanom [56, 57]. Gravt atypiska melanocytära proliferationer i svårt aktiniskt skadad hud (t.ex. i ansiktet) hos äldre personer kan benämnas som "melanom i solskadad hud" (synonymt med lentigo maligna/ lentigo maligna melanom).

I gruppen dysplastiska nevi ingår en subtyp som benämns "dysplastiskt lentiginöst nevus hos äldre". Mycket talar för att detta är en klart premalign lesion, vilket skiljer ut den från övriga dysplastiska nevi [58].

Mutationer i BRAF har påvisats i cirka 80 procent benigna nevi, inklusive dysplastiska nevi [59], vilket talar för att förekomsten av dessa mutationer inte är tillräcklig för malign transformation.

Den generellt rekommenderade excisionsmarginalen vid gravt dysplastisk nevus är 5 mm, som för melanom in situ [60].

Uppgifter om förändringar av typ grav atypi/dysplasi ska anmälas till cancerregistret enligt Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret vid Socialstyrelsen (SOSFS 2003:13.§6.3), beslut från 6 juni 2003. Frågan om anmälningsplikt har utretts av Socialstyrelsen under 2014 och anmälningsplikten kvarstår tills vidare.

V. Referenser

1. Balch, C.M., et al., A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer*, 2000. 88(6): p. 1484-91.
2. Piris, A. and M.C. Mihm, Jr., Progress in melanoma histopathology and diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009. 23(3): p. 467-80, viii.
3. Balch, C.M., et al., Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009. 27(36): p. 6199-206.
4. van Diest, P.J., et al., Reproducibility of mitosis counting in 2,469 breast cancer specimens: results from the Multicenter Morphometric Mammary Carcinoma Project. *Hum Pathol* 1992. 23: p. 603–7.
5. Garbe, C., et al., Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: Review of the literature and recommendations for general practice. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011. 9(9): p. 690-9.
6. Piris, A., M.C. Mihm, Jr., and L.M. Duncan, AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *J Cutan Pathol*, 2011. 38(5): p. 394-400.
7. Gimotty, P.A., et al., Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(31): p. 8048-56.
8. Azzola, M.F., 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): p. 1488-98.
9. Kashani-Sabet, M., et al., Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*, 2001. 137(9): p. 1169-73.
10. Barnhill, R.L. and C. Lugassy, Angiotropic malignant melanoma and extravascular migratory metastasis: description of 36 cases with emphasis on a new mechanism of tumour spread. *Pathology*, 2004. 36(5): p. 485-90.
11. Busam, K.J., et al., Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(11): p. 1518-25.
12. Quinn, M.J., et al., Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer*, 1998. 83(6): p. 1128-35.
13. Clark, W.H., Jr., et al., The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*, 1969. 29(3): p. 705-27.
14. Broekaert, S.M., et al., Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2010. 23(6): p. 763-70.
15. Curtin, J.A., et al., Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*, 2006. 24(26): p. 4340-6.

16. Bastian, B.C., et al., Molecular cytogenetic analysis of Spitz nevi shows clear differences to melanoma. *J Invest Dermatol*, 1999. 113(6): p. 1065-9.
17. Vergier, B., et al., Fluorescence in situ hybridization, a diagnostic aid in ambiguous melanocytic tumors: European study of 113 cases. *Mod Pathol*, 2011. 24(5): p. 613-23.
18. Da Forno, P.D., et al., BRAF, NRAS and HRAS mutations in spitzoid tumours and their possible pathogenetic significance. *Br J Dermatol*, 2009. 161(2): p. 364-72.
19. Wiesner T. et al, A distinct subset of atypical Spitz tumors is characterized by BRAF mutation and loss of BAP1 expression. *Am J Surg Pathol* 2012. 37(2): p. 193-9.
20. Mihm M.C. Jr., et al., Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Lab Invest*. 1996. 74(1): p. 43-7.
21. Clark W.H., et al., Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989. 81(24): p. 1893-904.
22. Mascaro, J.M., et al., Plasma cells within the infiltrate of primary cutaneous malignant melanoma of the skin. A confirmation of its histoprognostic value. *Am J Dermatopathol*, 1987. 9(6): p. 497-9.
23. Curtin, J.A., et al., Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*, 2005. 353(20): p. 2135-47.
24. Walters, R.F., et al., Consumption of the epidermis: a criterion in the differential diagnosis of melanoma and dysplastic nevi that is associated with increasing breslow depth and ulceration. *Am J Dermatopathol*, 2007. 29(6): p. 527-33.
25. Hantschke, M., B.C. Bastian, and P.E. LeBoit, Consumption of the epidermis: a diagnostic criterion for the differential diagnosis of melanoma and Spitz nevus. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(12): p. 1621-5.
26. Braun-Falco, M., E. Friedrichson, and J. Ring, Subepidermal cleft formation as a diagnostic marker for cutaneous malignant melanoma. *Hum Pathol*, 2005. 36(4): p. 412-5.
27. Morton, D.L., Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992. 127(4): p. 392-9.
28. Riber-Hansen, R., et al., Extensive pathological analysis of selected melanoma sentinel lymph nodes: high metastasis detection rates at reduced workload. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(5): p. 1492-501.
29. Cochran, A.J., D.R. Wen, and H.R. Herschman, Occult melanoma in lymph nodes detected by antiserum to S-100 protein. *Int J Cancer*, 1984. 34(2): p. 159-63.
30. Spanknebel, K., et al., Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(3): p. 305-17.

31. Riber-Hansen, R., et al., Treatment influencing down-staging in EORTC Melanoma Group sentinel node histological protocol compared with complete step-sectioning: A national multicentre study. *Eur J Cancer*, 2012. 48(3): p. 347-52.
32. Cook, M.G., et al., The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol*, 2003. 200(3): p. 314-9.
33. van Akkooi, A.C., 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*, 2009. 45(16): p. 2736-42.
34. Morton, D.L., et al., Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg*, 1999. 230(4): p. 453-63; discussion 463-5.
35. Morton, D.L., et al., Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2006. 355(13): p. 1307-17.
36. Scolyer, R.A., et al., The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg Oncol*, 2008. 17(3): p. 165-74.
37. Yee, V.S., et al., Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2005. 12(6): p. 429-39.
38. Lobo, A.Z., The distribution of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes: implications for pathology protocols. *Am J Surg Pathol*. 2012. 36(12): p. 1841-8.
39. van Akkooi, A.C., et al., Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*, 2008. 248(6): p. 949-55.
40. Dewar, D.J., et al., The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol*, 2004. 22(16): p. 3345-9.
41. Starz, H., et al., A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer*, 2001. 91(11): p. 2110-21.
42. van der Ploeg, I.M., et al., Comparison of three micromorphometric pathology classifications of melanoma metastases in the sentinel node. *Ann Surg*, 2009. 250(2): p. 301-4.
43. van der Ploeg, A.P., et al., Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol*, 2011. 29(16): p. 2206-14.
44. Balkau, D., et al., Architectural features in melanocytic lesions with cellular atypia. *Dermatologica*, 1988. 177(3): p. 129-37.

45. Clemente, C., et al., Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the World Health Organization Melanoma Programme. *Hum Pathol*, 1991. 22(4): p. 313-9.
46. Roush, G.C., N. Dubin, and R.L. Barnhill, Prediction of histologic melanocytic dysplasia from clinical observation. *J Am Acad Dermatol*, 1993. 29(4): p. 555-62.
47. Black, W.C. and W.C. Hunt, Histologic correlations with the clinical diagnosis of dysplastic nevus. *Am J Surg Pathol*, 1990. 14(1): p. 44-52.
48. Annessi, G., et al., Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*, 2001. 45(1): p. 77-85.
49. Cruciola, V. and J. Stilwell, The histogenesis of malignant melanoma in relation to pre-existing pigmented lesions. *J Cutan Pathol*, 1982. 9(6): p. 396-404.
50. Sagebiel, R.W., Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol*, 1993. 100(3): p. 322S-325S.
51. Stolz, W., et al., Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer*, 1989. 63(3): p. 550-5.
52. Duncan, L.M., et al., Histopathologic recognition and grading of dysplastic melanocytic nevi: an interobserver agreement study. *J Invest Dermatol*, 1993. 100(3): p. 318S-321S.
53. Pozo, L., et al., Critical analysis of histologic criteria for grading atypical (dysplastic) melanocytic nevi. *Am J Clin Pathol*, 2001. 115(2): p. 194-204.
54. Shors, A.R., et al., Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. *Br J Dermatol*, 2006. 155(5): p. 988-93.
55. Arumi-Uria, M., N.S. McNutt, and B. Finnerty, Grading of atypia in nevi: correlation with melanoma risk. *Mod Pathol*, 2003. 16(8): p. 764-71.
56. King, R., et al., Lentiginous melanoma: a histologic pattern of melanoma to be distinguished from lentiginous nevus. *Mod Pathol*, 2005. 18(10): p. 1397-401.
57. King, R., Lentiginous melanoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2011. 135(3): p. 337-41.
58. Kossard, S., Atypical lentiginous junctional naevi of the elderly and melanoma. *Australas J Dermatol*, 2002. 43(2): p. 93-101.
59. Pollock, P.M., et al., High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*, 2003. 33(1): p. 19-20.
60. Barnhill, R.L., ed. *Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma*. Second ed. 2004, Springer.

VI. Förslag till mallar för histopatologiska utlåtanden över hudmelanom, portvaktskörtelbiopsi och dysplastiskt nevus

1. Mall för utlåtande över hudmelanom

MAKROSKOPISK BESKRIVNING

Provets lokalisation¹:

Preparatets typ:

Preparatets mått:

Förändringens mått:

Förändringens utseende²:

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Beskrivning³:

Diagnos:

Tumörtjocklek:

Ulceration:

Mitoser:

T-stadium:

Clarknivå:

Histopatologisk typ:

Tumörväxt i resektionskanter:

Marginal i mm:

2. Mall för utlåtande över portvaktskörtelbiopsi

MAKROSKOPISK BESKRIVNING

Provets lokalisation¹:

Antal lymfkörtlar:

Lymfkörtlarnas mått:

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Antal lymfkörtlar med metastaser:

Diameter av största metastasen⁴:

Perikapsulär infiltration:

3. Mall för utlåtande över dysplastiskt nevus

MAKROSKOPISK BESKRIVNING

Provets lokalisation¹:

Preparatets typ:

Preparatets mått:

Förändringens mått:

Förändringens utseende ²:

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Beskrivning ⁵:

Diagnos:

Dysplasigrad:

Tumörväxt i resektionskanter:

Marginal ⁶:

¹ Enligt uppgift på remiss och preparatburk. Om provets lokalisation inte framgår av remissen skriv: ej angiven.

² Form, färg, avgränsning, symmetri, yta m.m. Kan ersättas av skiss.

³ **Det är mycket viktigt att kort beskriva de egenskaper som ligger till grund för bedömning av lesionen som melanom, inklusive diagnostiska överväganden vid bedömning av problemfall.** Förekomst av mikroskopiska satelliter, vaskulär invasion, angiotropism, neurotropism, desmoplasi, förekomst av preexisterande melanocytär lesion, uttalade regressiva förändringar, tumörinfiltrerande lymfocyter (TILs) bör anges.

⁴ Lokalisation av mikrometastasen (subkapsulär eller parenchymal), invasionsdjup från lymfkörtelkapseln eller andra relevanta fynd kan eventuellt anges.

⁵ **Det är mycket viktigt att kort beskriva de egenskaper som ligger till grund för bedömning av lesionen som dysplastiskt nevus och gradering, inklusive diagnostiska överväganden vid bedömning av problemfall.**

⁶ Anges vid grav dysplasi.

VII. Förslag till M-koder för melanocytära tumörer

Melanocytärt nevus inklusive varianter som junction, sammansatt, intradermal, kongenital, akral m fl:	M87200
Dysplastiskt nevus:	M87270
Dysplastiskt nevus med grav dysplasi:	M87270 ¹ + M74008 ²
Spitz nevus:	M87700
Blått nevus:	M87800
Malignt melanom in situ:	M87202
Malignt melanom in situ med rest av ett dysplastiskt nevus:	M87202 + M87270
Malignt melanom in situ med rest av melanocytärt nevus:	M87202 + M87200
Malignt melanom:	M87203
Malignt melanom med rest av ett dysplastiskt nevus:	M87203 + M87270
Malignt melanom med rest av ett melanocytärt nevus:	M87203 + M87200
Atypisk Spitz Tumör:	M87701 eller M87700 + M69700
Melanocytär tumör med oklar malignitets potential:	M87201 ³
Malignt melanom misstanke:	M87201
Malignt melanom lokalrecidiv:	M87207
Malignt melanom metastas:	M87206

¹M87270 rekommenderas enligt Socialstyrelsens kodnings handledning 2012-2013 för "melanocytär nevus/dysplastiskt nevus med grav/stark atypi/dysplasi", används tills vidare även vid lågradig dysplasi med tillägg M74000

²M74008 används så länge registreringsplikten kvarstår

³M87201 används tills vidare