

# Mukosala melanom

Tillhörande nationellt vårdprogram för malignt melanom

2018-05-15

Detta är en bilaga som tillhör Nationella vårdprogrammet för Malignt melanom

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2013	Version 1
November 2016	Version 2
Januari 2018	Version 3, ny mall

# Innehållsförteckning

<b>Bilaga 4</b>	
<b>Mukosala melanom .....</b>	<b>4</b>
Bakgrund .....	4
MMM vid olika lokalisation .....	5
MMM i huvud- och halsregionen .....	5
Ano-rektala melanom (ARM) inklusive perianala melanom .....	5
Vulvamelanom .....	5
Vaginala melanom .....	5
Melanom i de manliga genito-urinvägarna .....	5
Prognos .....	6
Molekylär klassifikation .....	6
Behandling.....	6
Primärbehandling.....	6
Behandling av lymfkörtelmetastaser .....	6
Generaliserad sjukdom .....	6
Uppföljning.....	7
Framtiden.....	7
Referenser.....	8

## BILAGA 4

# Mukosala melanom

## Bakgrund

### Evidens och rekommendationer

För samtliga mukosala melanom är evidensnivåerna låga: III-IV.  
Rekommendationsgrad (C–D) bör användas med försiktighet.

Mukosala maligna melanom (MMM) är definitionsmässigt tumörer som utgår från slemhinnor men oftast inkluderas även intilliggande yta, det vill säga, hårlös icke solexponerad hud ("glabrous skin"), till exempel i vulva, delar av näshålan, glans penis och distala delen av analkanalen. MMM utgjorde 2,1 procent av samtliga melanom i Sverige under åren 1960–2009. MMM är generellt sett sällsynta (tabell 1).

Tabell 1. Kutana och mukosala melanom i Sverige 1960–2009.

Lokalisation	Totalt antal	Varav %	Män	Kvinnor
<b>Kutana</b>	58 706		28 722	29 984
<b>Mukosala</b>	1 240		276	923
<b>Vulva</b>	441	35,6	-	441
<b>Anus-rektum</b>	320	25,8	125	195
<b>Näshåla</b>	244	19,7	104	140
<b>Vagina eller cervix uteri</b>	97	7,8	-	97
<b>Munhåla</b>	76	6,1	42	34
<b>Penis</b>	41	3,3	41	-
<b>Uretra</b>	21	1,7	5	16

## MMM vid olika lokalisation

### MMM i huvud- och halsregionen

I en svensk serie av 156 patienter 1960–2000 fanns 44 procent av MMM i näshålan, 23 procent i sinus och cirka 20 procent i både näshålan och sinus (okänd primär lokalisation: 13 procent) (1). Majoriteten av dessa sino-nasala melanom var amelanotiska (71 procent) och 35 procent polypösa vilket primärt försvårade den kliniska diagnosen. Första symtomen var nästäppa eller näsblödning.

*Prognos: Femårsöverlevnaden är låg och har rapporterats till 20–31 procent.*

### Ano-rektala melanom (ARM) inklusive perianala melanom

I en svensk serie av 251 patienter 1960–1999 fanns 54 procent av MMM i analkanalen, 24 procent i både analkanalen och distala rektum och 10 procent i anus och perianal hud (okänd primär lokalisation: 11 procent) (2). Första symtomet var ofta en blödning. Kliniska fyndet var ofta en amelanotisk polyp, hemorrojdlignande förändring eller amelanotisk tumör vilket tillsammans med tumörens ovanlighet primärt försvårade den kliniska diagnosen.

*Prognos: Femårsöverlevnad är låg och har rapporterats till 15–22 procent.*

### Vulvamelanom

I en svensk undersökning av 219 patienter 1960–1984 fanns 31 procent av MMM i labia majora varav majoriteten i den mediala hårlösa delen, 19 procent i labia minora, 31 procent i klitoris, 11 procent periuretralt och 5 procent i introitus vaginae (3). Första symtomet var oftast en blödning och fyndet en amelanotisk polyp eller ”knöl” vilket primärt försvårade rätt klinisk diagnos.

*Prognos: Femårsöverlevnaden är rapporterad till 27–60 procent.*

### Vaginala melanom

MMM i vagina, cervix uteri och uretra är mycket sällsynt. Av dessa lokalisationer är vagina vanligast. 70–80 procent av tumörerna växer i nedre tredjedelen av vagina och majoriteten av patienterna i det svenska materialet har lokalt avancerad sjukdom vid diagnostillfället.

*Prognos: Den observerade femårsöverlevnaden i Sverige 1960–2005 var drygt 13 procent.*

### Melanom i de manliga genito-urinvägarna

MMM är nästan alltid lokaliserade till glans penis, det vill säga, ”glabrous skin” och betar sig på liknande sätt som vulvamelanom.

*Prognos: Den observerade femårsöverlevnaden i Sverige 1960–1999 var 45 procent.*

## Prognos

Prognosen vid MMM är generellt sämre än vid hudmelanom, enligt ovan, och är beroende av hur avancerad primärtumören är (T-klassifikation), ålder vid diagnos samt av lokalisation (4). Vulvamelanom tycks ha bättre prognos än övriga MMM; i en tysk studie rapporterades en 10-årsöverlevnad på 65 procent vid vulvamelanom jämfört med 22 procent hos övriga (5).

## Molekylär klassifikation

Ett antal studier har genomförts avseende analyser av somatiska genmutationer i MMM. Mutationsmönstret skiljer sig från det som ses vid hudmelanom och varierar även mellan MMM på olika lokaler. Medan *BRAFV600* mutationer är betydligt mer sällsynta än i hudmelanom (under 5 procent), är aktiverande *CKIT*-mutationer betydligt vanligare (6-8). Frekvensen *CKIT*-mutationer tycks variera beroende på lokal och är rapporterade i högst frekvens i vulvamelanom (upp till 35 procent) (9). Detta är av intresse för behandling av avancerad sjukdom. Även antal mutationer i *TERT*-promotorn är lägre vid MMM än vid hudmelanom (10). Testning för onkogenmutationer, i första hand *CKIT* och *BRAF*, bör företas före behandlingsbeslut vid avancerad sjukdom.

## Behandling

### Primärbehandling

Handläggningen av patienter med mukosala melanom bör diskuteras vid multidisciplinär konferens: Primär behandling av MMM finns publicerad i retrospektiva studier samt en liten prospektiv studie (vulvamelanom). Den viktigaste primärbehandlingen är kirurgisk. Det saknas randomiserade studier på grund av sjukdomens sällsynthet. Patienterna är oftast inte systematiskt behandlade och uppföljda. Strålbehandling kan övervägas för inoperabla tumörer och postoperativ strålbehandling kan vara av värde för förbättrad lokal kontroll men har inte visats påverka överlevnaden.

### Behandling av lymfkörtelmetastaser

För MMM saknas data för behandling av lokoregionala lymfkörtlar. Elektiv lymfkörtelutrymning har inte visat sig förbättra överlevnaden. Portvaktskörtelbiopsi (SNB) har rapporterats i mycket små MMM-grupper men det finns ingen publicerad utvärdering av större material i fråga om värdet av SNB. I väntan på en sådan utvärdering rekommenderas därför för närvarande enbart terapeutisk lymfkörtelutrymning vid MMM.

### Generaliserad sjukdom

Det finns sparsamt med specifika data om behandlingen av generaliserade MMM och då det finns likheter med metastaserande hudmelanom blir behandlingen likartad vid bägge tumörtyperna. En skillnad är att det finns en högre frekvens av mutationer i *CKIT*-genen och ett ökat antal genkopior i MMM, framför allt i vulvamelanom jämfört med hudmelanom, medan *BRAF*-mutationer är mer ovanliga (9, 11-13). Analys av *CKIT*- och *BRAF*-generna bör därför utföras på vulvamelanom för behandlingsstudie med tyrosinkinashämmare. Det finns ett antal fas 2-studier som visat effekt av tyrosinkinashämmaren imatinib vid *CKIT*-muterat MMM, med objektiva responser hos 23–40 procent, dock med kort progressionsfri överlevnad på cirka 3–4 månader (14-16). En studie har visat effekter av den nyare kinashämmaren nilotinib hos en

mindre andel patienter med *CKIT*-muterat MMM som progredierat på behandling med imatinib (17). Moderna immun-checkpoint-hämmare mot CTLA-4 och PD-1/PDL-1 har ännu inte utvärderats i några prospektiva kliniska prövningar. En retrospektiv multicenterstudie av ipilimumab hos 33 patienter med MMM visade två responser och en kort medianöverlevnad på cirka 6 månader (18). Det finns enstaka rapporter om effekter av PD-1-hämmare vid MMM (19).

## Uppföljning

Det finns inget vetenskapligt underlag eller konsensus om hur man bör följa MMM-patienter efter initial diagnos och behandling. Förslag till uppföljning av samtliga MMM-patienter: På grund av den höga risken för återfall rekommenderas efter multidisciplinär konferens individuell uppföljning, i regel med varannan kontroll på opererande klinik och varannan på onkologklinik under 5 år.

## Framtiden

Det finns goda skäl att prospektivt och konsekutivt samla nationella data om MMM, genomförda behandlingar och SNB. På samma sätt bör tumörmaterial sparas för molekylärgenetiska studier för att bättre klargöra spektrum av mutationer vid MMM. För att få god kunskap om de sällsynta mukosala melanomen krävs gemensamma prospektiva registreringar och studier på nordisk, helst europeisk, nivå.

Se även kapitel 10 i vårdprogrammet om Systemisk behandling.

## Referenser

1. Jangard M, Hansson J, Ragnarsson-Olding B. Primary sinonasal malignant melanoma: a nationwide study of the Swedish population, 1960-2000. *Rhinology*. 2013;51(1):22-30.
2. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson PJ, Olding LB, Nilsson BR. Primary ano-rectal malignant melanomas within a population-based national patient series in Sweden during 40 years. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2009;48(1):125-31.
3. Ragnarsson-Olding BK, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlof B, Nilsson BR, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: clinical observations and histopathologic features. *Cancer*. 1999;86(7):1273-84.
4. Lawaetz M, Birch-Johansen F, Friis S, Eriksen JG, Kiss K, Gade S, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck in Denmark, 1982-2012: Demographic and clinical aspects. A retrospective DAHANCA study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;55(8):1001-8.
5. Mehra T, Grozinger G, Mann S, Guenova E, Moos R, Rocken M, et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma. *PloS one*. 2014;9(11):e112535.
6. Zebary A, Jangard M, Omholt K, Ragnarsson-Olding B, Hansson J. KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. *British journal of cancer*. 2013;109(3):559-64.
7. Santi R, Simi L, Fucci R, Paglierani M, Pepi M, Pinzani P, et al. KIT genetic alterations in anorectal melanomas. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(2):130-4.
8. Lyu J, Wu Y, Li C, Wang R, Song H, Ren G, et al. Mutation scanning of BRAF, NRAS, KIT, and GNAQ/GNA11 in oral mucosal melanoma: a study of 57 cases. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2016;45(4):295-301.
9. Omholt K, Grafstrom E, Kanter-Lewensohn L, Hansson J, Ragnarsson-Olding BK. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(12):3933-42.
10. Jangard M, Zebary A, Ragnarsson-Olding B, Hansson J. TERT promoter mutations in sinonasal malignant melanoma: a study of 49 cases. *Melanoma research*. 2015;25(3):185-8.
11. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(26):4340-6.
12. Antonescu CR, Busam KJ, Francone TD, Wong GC, Guo T, Agaram NP, et al. L576P KIT mutation in anal melanomas correlates with KIT protein expression and is sensitive to specific kinase inhibition. *International journal of cancer*. 2007;121(2):257-64.
13. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(21):6821-8.
14. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *Jama*. 2011;305(22):2327-34.
15. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3182-90.



16. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(21):2904-9.
17. Carvajal RD, Lawrence DP, Weber JS, Gajewski TF, Gonzalez R, Lutzky J, et al. Phase II Study of Nilotinib in Melanoma Harboring KIT Alterations Following Progression to Prior KIT Inhibition. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(10):2289-96.
18. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, Ramaiya N, Panageas KS, Lawrence DP, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *The oncologist*. 2013;18(6):726-32.
19. Min L, Hodi FS. Anti-PD1 following ipilimumab for mucosal melanoma: durable tumor response associated with severe hypothyroidism and rhabdomyolysis. *Cancer immunology research*. 2014;2(1):15-8.



Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.  
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)