

# Maligne melanomer på gastrointestinale og urogenitale organers slimhinder

Mustafa Bashir M. Jawad & Kristian Kofoed

## STATUSARTIKEL

Hud- og allergi-afdelingen, Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V09160679

Melanomer opstår sjældent i slimhinder [1]. Primære slimhindemelanomer (SM) dannes i melanocytter, som er placeret i organernes slimhinder, i gastrointestinkanalen, urogenitalkanalen og hoved-hals-regionen. Femårsoverlevelsen for patienter med SM er blot 25% [2, 3]. Formålet med denne artikel er at gennemgå den nyeste viden inden for ætiologi, patogenese og behandling af maligne melanomer, der udvikler sig i gastrointestinale og urogenitale organers slimhinder.

## ÆTIOLOGI

Melanocytter er derivet fra crista neuralis og indeholder normalt pigmentet melanin. Melanocytterne findes overvejende i huden, men kan ligeledes findes i slimhinder og øjne. Funktionen af melanocytter i slimhinder er uklar. Ved fysiologiske tilstande producerer melanocytter i slimhinderne ikke melanin, men de kan producere væsentlige mængder af melanin under patologiske tilstande, såsom Addisons sygdom og neoplasmer.

SM's ætiologi er ukendt. Kutane melanomer (KM) opstår på overflader, hvor sollys kan ramme, mens SM udvikles på overflader, der ikke udsættes for sollys [4]. I et prospektivt studie, hvor man i perioden 1978-2011 inkluderede 81 patienter med SM på kønsorganerne og i analkanal og 293 patienter med KM, fandt man, at en familiehistorie med modermærkekræft var hyppigere blandt patienter med SM end blandt patienter med KM (18% vs. 7,5%). Blandt de 14 familier til patienter med SM, var der en familier forekomst af melanomer, 13 havde to melanomtilfælde, og en familie havde tre tilfælde. Øjenfarve og forekomsten af fregner var ikke signifikant forskellig for patienter med KM og patienter med SM. Derimod viste det sig, at patienter med rødt hår havde 1,9 gange øget risiko for at få SM end for at få KM [5]. Dette stemmer overens med, at det er påvist, at der er en ultraviolet strålingsafhængig

vej til melanomkarcinogenese hos rødhårede [6]. SM adskiller sig fra KM ved, at de er sjældnere og mere aggressive, der er højere forekomst af KIT-mutationer og mindre/ingen forekomst af BRAF-mutationer [7].

Patogenesis for SM er endnu ikke klarlagt. En undersøgelse af patienter med SM viste, at 39% havde en mutation i KIT (receptortyrosinkinase) [8]. De fire væsentligste proteiner i KIT-kinasen er KIT, NRAS, BRAF og MITF: MITF fosforyleres af MAPK-ERK og RSK. Ekspressionen af MITF reguleres af MSH, som er et melanocytstimulerende hormon. Aktivering af MITF medfører differentiering, pigmentering og overlevelse af melanocytter [9].

Undersøgelser viser, at GNAQ- og GNA11-mutationer forekommer hyppigt i SM. I en undersøgelse af 284 patienter med SM var hyppigheden af mutationer i GNAQ og GNA11 i alt 27 (9,5%). Hyppigheden af en af disse mutationer var højest blandt patienter med SM i urogenitalia (10,1%), lidt lavere blandt patienter med SM i hoved-hals-regionen (9,7%) og anorektalt (9,2%) og lavest blandt patienter med SM i øsofagus (6,7%) [10].

## FOREKOMST

### Generelt om slimhindemelanomer

SM er sjældne og udgør 1,4% af alle melanomer [1]. Forekomsten af SM menes at være stabil [3], hvorimod KM-forekomsten er stigende [11]. I USA er incidensraten for SM 2,2 pr. million pr. år, mens den er 153,5 for KM. Kvinder har en højere incidenrate af SM, end mænd har [1].

Risikoen for at udvikle SM stiger med alderen, således er 65% af patienterne ældre end 60 år og kun 3% er yngre end 30 år [1].

### Melanomer i gastrointestinale organers slimhinder

SM forekommer oftest i analkanal (31%) og rectum (22%), øsofagus (5,9%), ventriklen (2,7%) og sjældnere i tyndtarmen (2,3%), galdeblæren (1,3%) og tyktarmen (0,9%) [2]. SM i øsofagus udgør 0,1-0,2% af alle øsofageale maligniteter [12]. SM sidder hyppigst i midten eller nederste del af øsofagus. Kun 10% af tilfældene er lokaliseret i den øverste tredjedel af øsofagus. SM opstår hyppigere hos mænd end hos kvinder i forholdet 2:1 [13].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Slimhindemelanomer er sjældne og aggressive tumorer, som kan forekomme i alle kroppens slimhinder. I USA udgør slimhindemelanomer 1,4% af alle melanomer.
- ▶ Ætiologien og patogenesen er uklar.
- ▶ Kirurgi er den bedste behandlingsmulighed.

Normalt forekommer metastaser fra KM i ventrikkelen, tyndtarmen og tyktarmen, hvorfor man skal være opmærksom på, om tumoren primært er udviklet fra slimhinden eller fra et andet sted [14]. Der er i litteraturen rapporteret om mindre end 20 tilfælde af SM i ventrikkelen [2]. SM i galdevejene er ekstremt sjældent og kan opstå i galdeblæren/galdegangen. Der er rapporteret om ni tilfælde i galdegangen og 30 tilfælde i galdeblæren [15, 16].

Primære maligne melanomer i tyndtarmen forekommer meget sjældent. I de seneste 25 år er der blevet registreret 18 tilfælde af primærmelanom i tyndtarmen [17].

Melanomer i tyktarmen er ligeledes sjældent forekommende. I litteraturen er der beskrevet 12 tilfælde. Patienternes gennemsnitsalder var 60 år, og de oftest forekommende symptomer var mavegener og vægttab [18].

Anorektale SM er de hyppigst forekommende [2] med en incidensrate på 0,4 pr. million i USA [1]. Anorektale melanomer opstår hyppigst i alderen 65-70 år, særligt blandt overvægtige kvinder, og der ses endvidere en raceforskel (1,7 gange højere blandt hvide end sorte) [1, 19] (Tabel 1).

### Melanomer i urogenitale organers slimhinder

Melanomer kan opstå i næsten alle dele af urinvejene. SM forekommer hyppigere blandt kvinder end blandt mænd, og SM på de kvindelige kønsorganer udgør 18% af alle SM, mens SM i urinvejene udgør 3% af alle SM [3]. Melanomer på vulva og vagina er de mest almindelige (hhv. 77% og 20%) [1]. Selvom vulvamelanomer er de mest almindelige, er deres forekomst kun 0,1 pr. 100.000 kvinder [24]. Patienternes gennemsnitsalder er 68 år, og 90% procent er af kaukasid oprindelse [20]. Klitoris samt de store og små kønslæber er de hyppigste steder, hvor melanomer kan forekomme, hvorimod indgangen til vagina er mindre sandsynlig [25]. Symptomerne er blødning, smerte og kløe [25].

Den distale del af urinrøret er det sted, hvor man ofte ser urogenitale SM. Det forekommer mest hos ældre og oftere hos kvinder end hos mænd. Der er stor risiko for, at urinrørmelanom bliver fejldiagnosticeret som uretral polyp, karunkel eller slimhindeprolaps [26]. Urinblæremelanomer er meget sjældne. Der er i litteraturen blot rapporteret om 20 tilfælde [21]. De fleste patienter er over 50 år, og de mest almindelige symptomer er hæmaturi og dysuri [21]. Melanomer på penis er ligeledes sjældne. I Sydney Melanoma Unit blev der i perioden 1956-1997 diagnosticeret 14.000 patienter med maligne melanomer, herunder 69 med SM på penis. Gennemsnitsalderen var 64 år. Melanomer udgør 0,6-1,4% af alle maligniteter på penis [22].

Melanomer, der udvikler sig på glans, meatus urethra, corona glandis og det indre blad af forhuden, hø-

**TABEL 1**

Forekomst af slimhindemelanomer i gastrointestinalkanal og urogenitalia.

Reference	Anatomisk lokalisation	Alder, år, median (gennemsnit)	5-årsoverlevelse, %
<i>Cheung et al, 2008</i> [2]	Øsofagus	-	14
	Tyndtarm	50% > 70, 14% < 50	10
<i>Khalid et al, 2011</i> [18]	Tyktarm	(60,4)	21
<i>Coté &amp; Sobin, 2009</i> [19]	Anorektalt	65-70	26,7
<i>Sugiyama et al, 2007</i> [20]	Vulva	68	68,3
	Vagina	68	68,3
<i>Pacella et al, 2006</i> [21]	Urinblære	(61,5)	-
<i>Larsson et al, 1999</i> [22]	Penis	(64)	-
<i>Papes et al, 2014</i> [23]	Urinrør	66	10

rer under SM. Ifølge American Cancer Society opstår der 1.500 tilfælde af peniskræft hvert år, under 2% udgøres af melanomer [27]. I perioden 1962-2012 er der registeret 220 patienter med melanom på penis og urinrør: Af disse havde 28% udviklet sig i meatus, 9% i corona og resten, 63%, på den ventrale del af glans [23] (Tabel 1).

### BEHANDLING

Kirurgi er den eneste kurative behandling af SM [28]. Der findes ingen kliniske retningslinjer for behandling af SM i mave-tarm-kanalen og urogenitalia. Ej heller er der international konsensus for stadietildeling af SM, som forekommer i gastrointestinale og urogenitale organers slimhinder.

I de seneste år har man oplevet et stort gennembrud i behandling af metastaserende malignt melanom vha. immunregulerende antistoffer (checkpointinhibitorer), såsom PD1-hæmmerne pembrolizumab og nivolumab samt CTLA-4-blokkeren ipilimumab. Derudover er der introduceret såkaldte targeterede behandlinger med BRAF-hæmmer til patienter med BRAF-mutationer såsom trametinib og vemurafenib [7,28]. Disse behandlingsroller ved primær SM er ikke klarlagt, men det er nærliggende at antage, at checkpointinhibitorer kan anvendes ved behandling af metastaserende SM. Imidlertid adskiller SM sig fra KM ved have mindre/ingen forekomst af BRAF-mutationer, hvorfor de targeterede behandlinger med BRAF-hæmmer sjældent vil kunne anvendes ved metastaserende SM. Imidlertid har SM en højere forekomst af KIT-mutationer end KM, hvorfor behandling med KIT-hæmmerne imatinib og inlotinib kan have en effekt ved behandling af SM med KIT-mutationer, men der findes ingen kliniske studier.

### Strålebehandling

I et studie undersøgte man SM i hoved-hals-regionen hos 74 patienter. Sytten fik udelukkende kirurgisk be-

handling, 42 fik kirurgisk behandling og strålebehandling, og 11 fik udelukkende strålebehandling. Af de 74 var 51 patienter (69%) fri for sygdommen seks måneder efter den primære behandling. Dette svarede til 59% (n = 10), 91% (n = 38) og 27% (n = 3) i grupperne, der blev behandlet med henholdsvis udelukkende kirurgi, kombination af kirurgi og stråling samt udelukkende stråling. Lokalrecidivfrekvensen var på 43% for de patienter, der kun var blevet behandlet med kirurgi, hvorimod de patienter, der var blevet behandlet med både kirurgi og stråling havde en recidivfrekvens på 29% efter tre år [29].

### FOREBYGGELSE

Forebyggelsen af SM er endnu ikke klarlagt, da man ikke kender de ætiologiske faktorer.

### DISKUSSION

SM er sjældnere end KM. SM forekommer oftest i analkanalen (31%) og rectum (22%) [2], og vulvamelanomer (77%) er de mest almindelige i urogenitale organers slimhinder [1]. Der er ikke publiceret retningslinjer for behandling af SM. Forklaringen kan være, at der ikke er lavet store prospektive undersøgelser med langtidsofølgning, hvilket formentlig skyldes den lave hyppighed. I mange tilfælde kan diagnosticeringen være vanskelig, og melanomer kan blive fejl-diagnosticeret.

Da tidlig diagnostik er altafgørende for optimal behandling, er det først og fremmest vigtigt, at der foregår et generelt oplysningsarbejde om klinikken ved disse sjældne former. I denne sammenhæng vil det være interessant at se, om tarmkræftscreeningen har medvirket til påvisning af SM i et tidligt stadie. Efter histopatologien at dømmes vil de tarmforekommende melanomer sikkert allerede ulcerere på et tidligt stadie, og der vil således også være mulighed for at kunne påvise den slags tumorer foruden de langt mere hyppige colonkarcinomer i et sådant screeningsprojekt.

I diagnostikken og behandlingen af langt størstedelen af SM følges et forløb, som ikke adskiller sig fra forløbet ved de øvrige former for melanomer i huden: Der foretages en PET-CT, der giver information om tumorens udbredelse, hvorefter der udføres kirurgisk behandling med fjernelse af tumoren og bred excitation af det omkringliggende væv sammen med fjernelse af regionale lymfeknuder.

National Cancer Institute har lanceret et studie, The Molecular Profiling-Based Assignment of Cancer Therapeutics, hvor man vil screene 180 patienter for mutationer i 20 gener for at fremme behandlingsmulighederne. Halvdelen af patienterne får behandlingen *customized for their specific mutations*, og den anden halvdel får *non-customized* behandling. Undersøgelsen startede i januar 2014, og de første resultater forventes

at være klar i 2017. Studiets resultater vil forhåbentlig være med til at klarlægge, hvorledes patienter, der har SM med KIT-mutation, skal behandles [30].

### KONKLUSION

SM er sjældne og aggressive tumorer. Patienter med SM har i forhold til patienter med alle typer melanomer den laveste procentvise overlevelse på 25%. Ætiologien og patogenesen er ukendt. På nuværende tidspunkt er den bedste behandlingsmulighed kirurgi. Strålebehandling giver en lokal kontrol, men forlænger ikke overlevelsestiden.

### SUMMARY

Mustafa Bashir M. Jawad & Kristian Kofoed:

Mucosal malignant melanomas in the gastrointestinal tract and urogenital organs

Ugeskr Læger 2017;179:V09160679

The aim of this article is to investigate the latest knowledge of the aetiology, pathogenesis and treatment of mucosal malignant melanomas (MMM) in the gastrointestinal tract (GIT) and urogenital organs. MMM constitute 1.4% of all melanomas with an incidence rate in USA of 2.2 per million a year. MMM in the GIT occur mostly in the anal canal and rectum, but can also occur in the small intestine, gallbladder and the large intestine, though very rarely. Melanomas can occur in almost any part of the urinary tract. The aetiology and pathogenesis are unknown. Surgery appears to be the most effective treatment.

**KORRESPONDANCE:** Mustafa Bashir M. Jawad.  
E-mail: mustafa\_888\_2@hotmail.com

**ANTAGET:** 6. januar 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. februar 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005;103:1000-7.
- Cheung MC, Perez EA, Molina MA et al. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12:731-8.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on Cutaneous and Noncutaneous Melanoma. *Cancer* 1998;83:1664-78.
- Dahlgren L, Schedvins K, Kanter-Lewensohn L et al. Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. *Acta Oncol* 2005;44:694-9.
- Cazenave H, Maubec E, Mohamdi H et al. Genital and anorectal mucosal melanoma is associated with cutaneous melanoma in patients and in families. *Br J Dermatol* 2013;169:594-9.
- Mitra D, Luo X, Morgan A et al. An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. *Nature* 2012;491:449-53.
- Dominiak NR, Wick MR, Smith MT. Mucosal melanomas: site-specific information, comparisons with cutaneous tumors, and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2016;33:191-7.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-6.
- Flaherty KT, Hodi FS, Fisher DE. From genes to drugs: targeted strategies for melanoma. *Nat Rev Cancer* 2012;12:349-61.
- Sheng X, Kong Y, Li Y et al. GNAQ and GNA11 mutations occur in 9.5% of mucosal melanoma and are associated with poor prognosis. *Eur J Cancer* 2016;65:156-63.
- Simard EP, Ward EM, Siegel R et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012;62:118-28.

12. Bisceglia M, Perri F, Tucci A et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv Anat Pathol* 2011;18:235-52.
13. Sabanathan S, Eng J, Pradhan GN. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1475-81.
14. Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D et al. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Surg Oncol* 1995;4:105-10.
15. Smith NE, Taube JM, Warczynski TM et al. Primary biliary tract melanoma: report of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2012;3:441-4.
16. Gligorijevic J, Zivkovic V, Djordjevic B et al. Primary gallbladder melanoma in dysplastic nevus syndrome: report of case and literature review. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:626-30.
17. Krüger S, Noack F, Blochle C et al. Primary malignant melanoma of the small bowel: a case report and review of the literature. *Tumori* 2005; 91:73-6.
18. Khalid U, Saleem T, Imam AM et al. Pathogenesis, diagnosis and management of primary melanoma of the colon. *World J Surg Oncol* 2011; 9:14.
19. Côté TR, Sobin LH. Primary melanomas of the esophagus and anorectum: epidemiologic comparison with melanoma of the skin. *Melanoma Res* 2009;19:58-60.
20. Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY et al. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol* 2007;110:296-301.
21. Pacella M, Gallo F, Gastaldi C et al. Primary malignant melanoma of the bladder. *Int J Urol* 2006;13:635-7.
22. Larsson KB, Shaw HM, Thompson JF et al. Primary mucosal and glans penis melanomas: the sydney melanoma unit experience. *Aust N Z J Surg* 1999;69:121-6.
23. Papes D, Altarac S, Arslani N et al. Melanoma of the glans penis and urethra. *Urology* 2014;83:6-11.
24. Weinstock MA. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1225-30.
25. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: clinical observations and histopathologic features. *Cancer* 1999;86:1285-93.
26. Nakamoto T, Inoue Y, Ueki T et al. Primary amelanotic malignant melanoma of the female urethra. *Int J Urol* 2007;14:153-5.
27. [www.cancer.org/cancer/penilecancer/detailedguide/penile-cancer-what-is-penile-cancer](http://www.cancer.org/cancer/penilecancer/detailedguide/penile-cancer-what-is-penile-cancer) (20. nov 2016).
28. Kirchoff DD, Deutsch GB, Foshag LJ et al. Evolving therapeutic strategies in mucosal melanoma have not improved survival over five decades. *Am Surg* 2016;82:1-5.
29. Krengli M, Masini L, Kaanders JH et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. *J Int Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:751-9.
30. [www.cancer.gov/news-events/press-releases/2014/MPACTlaunch](http://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2014/MPACTlaunch) (20. nov 2016).