

Mukosala melanom

Tillhörande nationellt vårdprogram för malignt
melanom

2020-10-13

Version: 4.0

Detta är en bilaga som tillhör Nationella vårdprogrammet för Malignt melanom

Versionshantering

Daum	Förändring
2013	Version 1
November 2016	Version 2
Januari 2018	Version 3, ny mall
Oktober 2020	Version 4 revidering av hela dokumentet

Innehåll

BAKGRUND	1
INCIDENS	2
MMM i huvud- och halsregionen	2
Ano-rektala maligna melanom (ARMM) inklusive perianala melanom.....	2
MMM i vulva.....	2
MMM i cervix, vagina och uretra.....	3
MMM i manliga genitalia.....	3
UTREDNING	3
Bild- och funktionsdiagnostik	3
HISTOPATOLOGI	3
Immunohistokemiska färgningar.....	4
Stadieindelning	4
Molekylär klassifikation	5
TNM	5
PROGNOS	6
MMM i huvud- och halsregionen	6
ARMM inklusive perianala melanom	7
Vulva MMM.....	7
Vaginala MMM.....	7
MMM i de manliga genito-urinvägarna	7
BEHANDLING	7
Primär kirurgisk behandling	7
Primär handläggning och behandling av MMM:	8
MMM i huvud- och halsregionen.....	8
Portvaktsskörtelbiopsi vid nasala och orala MMM	8
Adjuvant strålbehandling	8
Ano-rektala MM.....	9
Vulvo-vaginala MMM.....	9
SYSTEMISK ONKOLOGISK BEHANDLING	9
UPPFÖLJNING	10
FRAMTIDEN	10
REFERENSER	10

Bakgrund

Evidensgrad

För samtliga mukosala melanom är evidensgraden låg på grund av att Mukosala melanom är en ovanlig form av melanom, och studierna är därför begränsade och vanligen retrospektiva

Primära mukosala maligna melanom (MMM) utgår från melanocyter som finns i slemhinnorna i luftvägar, magtarmkanal och urogenitalorgan [1]. Majoriteten av MMM uppstår i huvud- och halsområdet (sinonasala mukosala melanoma (SNMM) och orala MMM), anorektalt eller vulvovaginalt. Melanom som uppkommer i intilliggande hårlös icke solexponerad hud ("glabrous skin"), till exempel i vulva, läppar (vermilion), glans penis och distala delen av analkanalen klassificeras vanligen som MMM. Många MMM är amelanotiska och liknar ofta lymfom eller angiosarkom.

Primära MMM är sällsynta. Under åren 1960–2009 utgjorde MMM endast 2 % av samtliga melanom i Sverige [2]. Den vanligaste lokaliseringen för primärtumören under dessa år var vulva (Tabell 1). I andra länder rapporteras näs- och bihålor vara den vanligaste lokaliseringen för primära MMM [3-7].

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

Lokalisation	Totalt antal	Varav %	Män	Kvinnor
Kutant	58 706	-	28 722	29 984
Mukosalt	1 240	-	276	923
Vulva	441	35,6	–	441
Ano-rektalt	320	25,8	125	195
Sino-nasalt	244	19,7	104	140
Cervix uteri	97	7,8	–	97
Oralt	76	6,1	42	34
Penis	41	3,3	41	–
Uretralt	21	1,7	5	16

Incidens

Incidensen av MMM ökar med stigande ålder med en medianålder vid diagnos omkring 70 år [4, 6, 8]. Över 70 % av MMM uppkommer hos kvinnor, vilket delvis beror på den stora andelen MMM lokaliserade till vulva [2, 4, 6, 8]. Riskfaktorerna för att insjukna i MMM är inte kända [9].

MMM i huvud- och halsregionen

Incidensen av MMM i huvud- och halsregionen ökar i många länder, däribland Sverige [2, 10-13]. Denna form av MMM är extremt ovanlig före 30 års ålder men kan förekomma i alla åldersgrupper [14, 15]. SNMM är vanligast, följt av oral lokalisation, men MMM kan även förekomma i svalg, larynx, mellanöra och örontrumpet [16-19].

SNMM är sällsynt form av cancer med ett 10-tal patienter som insjuknar årligen. Primära SNMM utgör cirka 15 % av all sinonasal cancer i Sverige [20]. SNMM drabbar framförallt äldre individer och medianåldern vid diagnos är 70 år [2, 21, 22]. Fördelningen mellan män och kvinnor är lika [7]. Det finns inga säkra fastställda etiologiska faktorer, även om exponering för formaldehyd och rökning verkar öka risken [21, 23, 24]. Primärtumören utgår vanligen från näshålan följt av paranasala bihålor [4, 17, 25]. Multipla bihålor inklusive skallbasen är ofta involverade vid lokalt avancerade tumörer. I en svensk serie av 186 patienter mellan åren 1960–2000, fanns 44 % av MMM i näshålan, 23 % i sinus och cirka 20 % både i näshålan och sinus (okänd primär lokalisation: 13 %) [2]. Nästäppa och epistaxis (näsblood) var de vanligaste debutsymtomen [2, 7]. Majoriteten av tumörerna var amelanotiska (71 %) och/eller 35 % polypösa vilket primärt försvårade den kliniska diagnosen [2].

Orala mukosala melanom är mer sällsynta än SNMM (Tabell 1). Medianåldern vid diagnos är cirka 60 år [2, 21, 22, 26]. Orala MMM är vanligare hos patienter med asiatisk bakgrund [4, 13, 14, 26]. Lokalisation i gommen är vanligast, men de uppkommer även i gingiva (framför allt överkäke), läppar, kindslemhinnan, tunga och munbotten [7, 26, 27]. De flesta patienterna är asymtomatiska vid diagnos, men smärta och svullnad kan vara debutsymtom. Lesionerna är oftast stora, makulära eller nodulära och bruna till svarta i färgen.

Ano-rektala maligna melanom (ARMM) inklusive perianala melanom

ARMM är sällsynta med en uppskattad årlig incidens om 1–2 nya fall per miljon med en något ökad risk hos kvinnor [28]. Medianålder vid diagnos är omkring 70 år. I en jämförelsevis stor svensk kohort omfattande 251 patienter under 40 år noterades att omkring hälften av tumörerna bedömdes utgå från analkanalen, en fjärdedel anorektalt och en tiondel perianalt (11 % kunde ej klassificeras avseende primärlokal) [29]. Symptombilden för ARMM är densamma som för tumörer med annan histologi på samma lokal, dvs blödning, ändrade avföringsvanor, palpabel resistens och smärta. Amelanotiska tumörer förekommer varför ARMM emellanåt är ett överraskningsfynd efter resektion av vad som bedömts som hemorrojd eller analpolyp.

MMM i vulva

MMM i vulva är mycket sällsynta och utgör enbart cirka 5–10 % av alla tumörer i vulva [28, 29]. Medelålder vid insjuknandet är yngre än vid skivepitelcancer i vulva och ligger mellan 60 och 68 års ålder [30, 31]. I en svensk undersökning av 219 patienter med MMM i vulva var första symptom oftast blödningar, en knöl eller klåda och smärta. Endast 1,5 % saknade symptom [32].

Vanligaste lokalisationer är labia majora, labia minora och klitoris [30, 33]. Cirka 9–23 % har lymfkörtelmetastaser vid diagnos, vanligen i ljumskar [34-37].

MMM i cervix, vagina och uretra

MMM i vagina, cervix uteri och uretra är mycket sällsynt. Av dessa lokalisationer är vagina vanligast [30, 38, 39]. Omkring 70–80 procent av tumörerna växer i nedre tredjedelen av vagina [30].

MMM i manliga genitalia

MMM är nästan alltid lokaliserade till glans penis, det vill säga, ”glabrous skin” och beter sig på liknande sätt som vulvamelanom. Prognosen skiljer sig ej från hudmelanom med motsvarande tumörtjocklek [40].

Utredning

På grund av den låga incidensen av MMM bör i oklara fall metastasering från okulärt och/ eller kutant melanom uteslutas för att diagnostisera ett primärt MMM.

Utredning

- Biopsi med PAD – inklusive immunhistokemi och mutationsanalys avseende *BRAF* och *c-KIT*.
- Fjärrmetastasutredning enligt nedan.
- Blodprover (blod-, elektrolyt-, leverstatus inklusive serum laktatdehydrogenas, LD).
- TNM-stadieindelning
- Portvaktskörtelbiopsi (sentinel nodebiopsi, SNB) rekommenderas vid särskilda fall och bör diskuteras vid multidisciplinär konferens (MDK).

Bild- och funktionsdiagnostik

MMM bör preoperativt utredas med MR och/eller DT över primärtumörområdet i syfte att bättre beskriva lokalt tumörstatus samt för att utesluta eller bekräfta förekomst av metastaser inför kirurgi [41]. Fjärrmetastasutredningen bör även inkludera helkroppss FDG-PET-DT med diagnostisk DT hjärna, alternativt DT hjärna, ansikte/hals thorax, buk.

Histopatologi

Mukosala melanom har vissa gemensamma histopatologiska egenskaper: de har ofta en intramukosal in situ komponent och en submukosal stromal invasiv komponent. In situ komponenten har vanligtvis lentiginöst växtmönster, ibland nästbildande och/eller pagetoitt växtmönster. Nodulärt växtmönster är sällsynt. Desmoplastiskt växtmönster har rapporterats i munslemhinnan, analkanalen och vulva [42, 43]. Cellbilden i den invasiva komponenten domineras av epitelioida och/eller spolfornade melanocyter med amfofil eller eosinofil cytoplasma och ovoida kärnor, ofta med framträdande nukleoler; små/nevoida melanocyter förekommer sällan. Mukosala melanom kan vara amelanotiska eller innehålla varierande mängd pigment. Ulceration är vanlig liksom multifokalitet, kärlinvasion och perineural växt.

Immunohistokemiska färgningar

Melanomcellerna uttrycker vanligtvis melanocytära markörer S-100B, MelanA, HMB45, SOX10, MITF och tyrosinas, vilket bekräftar deras melanocytära ursprung och visualiserar utbredningen.

Stadieindelning

Tjockleksmätning av mukosala huvud- och halsmelanom är ofta problematisk på grund av artefakter (tangentialsnittning och fragmentering), rapportering av invasionsnivå/engagerad ordinär struktur anses mer reproducerbar än tjockleksmätning [44]. (Mukosala huvud- och halsmelanom börjar med stadium T3 enligt AJCC8/TNM8) [45]. Se även Tabell 2.

Det finns inga kriterier för stadieindelning av mukosala anorektala, gastrointestinala, vaginala eller uretrala melanom, vid rapportering kan samma princip tillämpas som för mukosala huvud- och halsmelanom.

Vulvamelanom stadieindelas identiskt som kutana melanom enligt AJCC8/UICC8. Tumörtjocklek och mitosindex har störst prognostiskt värde [46].

PAD-utlåtande angående mukosala huvud-hals melanom bör innehålla information om:

- histopatologiskt växtmönster (lentiginöst, nästbildande, pagetoitt, nodulärt, desmoplastiskt)
- invasionsnivå (pT3: melanom in situ och/eller endast invasion i submukosa; pT4a: invasion i **underliggande mjukvävnad, ben, brosk eller hud; pT4b: invasion i dura, hjärna, skallbas**, nedre kraniala nerver, carotis, prevertebralt eller mediastinum.)
- radikalitetsbedömning med angivelse av marginal till närmaste resektionskant.

PAD-svaret för anorektala, gastrointestinala, vaginala och uretrala melanom bör innehålla information om:

- histopatologiskt växtmönster (lentiginöst, nästbildande, pagetoitt, nodulärt, desmoplastiskt)
- invasionsnivå (nivå I: melanom in situ, utan invasion eller endast med mikroinvasion; nivå II: invasion i lamina propria; nivå III: invasion i underliggande vävnad.
- radikalitetsbedömning med angivelse av marginal till närmaste resektionskant.

PAD svaret för vulvamelanom och penismelanom bör innehålla information om:

- histopatologiskt växtmönster (lentiginöst, pagetoitt, nästbildande, nodulärt, desmoplastiskt)
- tumörtjocklek enligt Breslow
- förekomst av ulceration
- mitosindex (antal mitoser/mm²)
- radikalitetsbedömning med angivelse av marginal till närmaste resektionskant.

Övrig information:

Vaskulär invasion, perivaskulär infiltration, perineural infiltration och mikrosatelliter bör anges om förekommande.

Molekylär klassifikation

Ett antal studier har genomförts avseende analyser av somatiska genmutationer i MMM [11, 47-49]. Rapporterade frekvenser av mutationer varierar mellan olika studier, men det är tydligt att mutationsmönstret skiljer sig från det som ses vid hudmelanom. *BRAF* V600E mutationen som är den vanligaste förekommande mutationen i hudmelanom (cirka 50 %) är betydligt mer ovanlig i SNMM. ([11, 47-50]. Mutationer och amplifikationer i *c-KIT* påvisas oftare i MMM (cirka 16–39 %) jämfört med endast 5–10 % i hudmelanom [47, 51-53]. Frekvensen och typen av mutationer i MMM tycks variera beroende på lokal och till exempel finns högst frekvens av *c-KIT*-mutationer rapporterade för vulvamelanom (upp till 35 %) medan *BRAF*-mutationer är mer ovanliga [47, 51, 54, 55]. MMM i sinus (bihålor) har högre frekvens av *c-KIT*, *NRAS* och *BRAF*-mutationer än de i näshålan [11]. Även antalet mutationer i *TERT*-promotorn är lägre vid MMM än vid hudmelanom [50]. Analys av *c-KIT*- och *BRAF*-generna bör därför utföras på MMM inför behandling vid icke resektabel eller metastaserad sjukdom.

Uttryck av Programmed death-ligand 1 (PD-L1) är mindre frekvent hos patienter med MMM. Skälen till detta är oklart, men en hypotes är att MMM är mindre immunogena pga lägre mutationsbörda [56].

TNM

Flera olika system för stadiindelningen av MMM har föreslagits. MMM i huvud- och halsregionen har pga. sin dåliga prognos sedan januari 2010 en speciell TNM (Tumör Node Metastases)-klassifikation som skiljer sig från annan sinonasal- och oral huvud-halscancer [1, 14, 45, 57]. Lägsta stadium för SNMM är således kliniskt stadium III, trots att dessa tumörer bara växer i slemhinnan (Tabell 2).

TNM-klassifikationen för anala tumörer används som regel ej vid ARMM då denna klassifikation huvudsakligen utarbetats avseende analcancer av skivepiteltyp. Det finns inte heller någon separat stadiindelning för vulvovaginala MMM. FIGO's (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) stadiindelning för vulvacancer har ett litet prognostiskt värde vid vulvamelanom och rekommenderas därför inte.

En modifierad version av AJCC 8 används vanligen för MMM utanför huvud-halsområdet (Tabell 3). I viss litteratur omfattar stadium I även tumör med satellittumör(er) inom 2 cm från primärtumören och stadium II satellittumör(er) mer än 2 cm från primärtumören men inom primärt lymfdränageområde.

Tabell 2. Klassifikation för slemhinne melanom i huvud- och halsregionen (ICD-0-3 C00-06, 10-14, 30-32) enligt AJCC 8/UICC8.

Primärtumör (T)	
Tx	Förekomst av primärtumör kan inte bedömas
T0	Ingen påvisbar primärtumör
T3	Engagerar endast slemhinna (mucosa/submucosa)
T4a	Måttligt lokalt avancerad sjukdom – tumören involverar djup mjukvävnad, brosk, ben eller överliggande hud
T4b	Mycket lokalt avancerad sjukdom – tumören involverar hjärna, dura, skallbas, lägre kranialnerverna (IX, X, XI, XII), mastikatoriska rummet, karotisartären, prevertebrala utrymmet eller mediastinala strukturer

Regionala lymfkörtlar (N)	
NX	Metastasering till regionala lymfkörtlar kan inte bedömas
N0	Ingen metastasering till regionala lymfkörtlar
N1	Förekomst av regionala lymfkörtelmetastaser
Fjärrmetastaser (M)	
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Förekomst av fjärrmetastaser
Stadium indelning	
Stadium III	T3 N0 M0
Stadium IVA	T4a N0 M0 eller T3 - 4a N1 M0
Stadium IVB	T4b och alla N och M0
Stadium IVC	Alla T och N om M1

Tabell 3. Modifierad klassifikation för ano-rektala och vaginala MMM

Stadium indelning	
Stadium I	Lokaliserad sjukdom
Stadium II	Regionala lymfkörtelmetastaser
Stadium III	Fjärrmetastaser

Prognos

MMM i huvud- och halsregionen

Oberoende av att MMM som härrör från de respiratoriska slemhinnorna i näsa och bihålor har annorlunda kliniska och patologiska egenskaper än de som involverar munslemhinnorna, har båda entiteterna dålig prognos [5, 14, 18, 58-63]. En skillnad är att MMM som uppkommer i munhålan har en högre risk för regional metastasering än de i näsa och bihålor. Regional metastasering förekommer vid diagnos hos omkring 25–43 % av patienterna med orala MMM [4, 7, 64, 65].

De allra flesta patienter med SNMM har ett avancerat tumörstadium vid diagnos där 70–80 % av patienterna endast har lokal sjukdom, medan 3–20 % har regional metastasering och cirka 10 % fjärrmetastaser [2, 7, 13, 18, 64]. SNMM har mycket hög risk för hematogen spridning och många patienter diagnostiseras med fjärrmetastasering redan inom ett år efter diagnos. [4, 64]. Detta skulle kunna tala för en mer frekvent hematogen mikrometastasering.

Trots aggressiv kirurgisk behandling, ofta med efterföljande strålbehandling, har patienter med MMM i huvud- och halsregionen dålig prognos. Lokala recidiv, trots radikal primär kirurgi, är mycket vanligt (67–92 %) vid SNMM [21]. Under sjukdomsförloppet kommer ytterligare cirka 16–20 % att utveckla lymfkörtelmetastasering och cirka 50 % fjärrmetastasering (lungor, hjärna, ben och/eller lever [1, 13, 21, 49, 64, 66]. Ett antal prognostiska faktorer så som ålder, kön, anatomisk lokalisering, tumörstorlek, pigmentering, mutationer, lymfkörtel- och fjärrmetastasering har föreslagits [22, 60, 64, 67-69]. Kvinnor med SNMM anses ha en bättre

prognos än män och patienter med intranasal lokalisering av primärtumören en bättre prognos än när tumören engagerar bihålorna [2, 63, 70].

Prognos: Femårsöverlevnaden är låg vid SNMM och har rapporterats till 20–30 procent [2, 5, 14, 58-62, 71, 72].

Prognos: Femårsöverlevnaden är låg vid orala MMM och har rapporterats till 15–45 procent [7, 26, 73].

ARMM inklusive perianala melanom

Det har rapporterats att omkring 40 % av patienterna har fjärrmetastaser vid diagnos och lika stor andel har regionala lymfkörtelmetastaser, varför endast omkring 20 % har enbart lokaliserad tumör vid diagnos [28]. Vanligaste fjärrmetastaslokaliseringarna är lunga, lever och skelett.

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

Vulva MMM

Retrospektiva undersökningar har påvisat delvis liknande prognosfaktorer som vid hudmelanom såsom lymfkörtelmetastaser, tumörtjocklek, ulceration, ålder, stadium, LVSI (Lymfovaskulär invasion) [31, 32, 34, 43]. Jämfört med hudmelanom är prognosen för MMM i vulva sämre, även efter justering för stadium och ålder [74], men MMM i vulva har en bättre prognos än vaginala MMM [37] och en bättre prognos än andra former av MMM [75]. Femårsöverlevnaden har rapporterats ligga mellan 37–65 % för vulva MM [38, 43]. En aktuell europeisk studie från 2016 på 42 patienter redovisade en 5-års-överlevnad på 78,6 % [31, 75].

Prognos: Femårsöverlevnaden är rapporterad till 30–80 procent.

Vaginala MMM.

Majoriteten av patienterna med vaginala MMM i det svenska materialet har lokalt avancerad sjukdom vid diagnostillfället.

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

MMM i de manliga genito-urinvägarna

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

Behandling

Primär kirurgisk behandling

Handläggningen av patienter med MMM bör diskuteras vid MDK.

Rekommendationerna kring primär kirurgisk behandling av MMM bygger främst på retrospektiva studier samt en liten prospektiv studie av vulvamelanom [76]. Det finns dessutom mycket få internationella behandlingsriktlinjer sannolikt på grund av att MMM är en ovanlig diagnos [76]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i USA och Cancer Council in Australia (CCA) har publicerat specificerade riktlinjer som fokuserar på MMM i huvud- och halsregionen.

Således baseras nuvarande rekommendationer på kunskap från relativt små retrospektiva serier eller ”case reports” där patienterna inte är systematiskt behandlade och uppföljda. Radikal kirurgi

är grunden för behandlingen.

Primär handläggning och behandling av MMM:

MMM i huvud- och halsregionen

I första hand rekommenderas makro- och mikroskopiskt radikal kirurgisk resektion vid behandling med kurativ behandlingsintention [14, 60, 69, 76-79]. Detta är dock ibland inte möjligt, speciellt inte vid mer avancerad sjukdom (stadium IVB-C) pga. inväxt i hjärna, dura, skallbas, kranialnerv, mm [60]. Mutilerande kirurgiska ingrepp rekommenderas inte [48]. En studie har visat att patienter med icke-radikal kirurgisk excision MMM i huvud- och halsregionen har en 21-faldig ökad risk att dö av sjukdomen men det finns inga fastställda rekommendationer för hur ”säkra” fria kirurgiska marginaler ska definieras [14].

Vad gäller behandlingen av SNMM har öppen transfasciell approach ansetts vara ”golden standard” [80]. För utvalda patienter med mindre avancerade SNMM (\leq stadium IVA) har flera studier visat att endoskopisk resektion kan användas med jämförbara resultat, men belyser samtidigt vikten av stor endoskopisk kirurgisk erfarenhet [18, 22, 59, 81-83]. Endoskopisk kirurgi kan också övervägas vid extirpation av mindre avancerade lokala recidiv och vid palliation av exempelvis näsblödningar, smärta, hotande blindhet, mm [84].

Halslymfkörtelutrymning är indicerad hos alla patienter med lymfkörtelmetastaser och kan övervägas profylaktiskt hos patienter med orala MMM och utan klinisk misstanke om lymfkörtelmetastasering. Detta pga hög frekvens av mikroskopisk påvisbar lymfkörtelmetastasering (cirka 25–43 %) hos denna patientgrupp [7, 18, 85].

Portvaktskörtelbiopsi vid nasala och orala MMM

Kartläggning med portvaktskörtelbiopsi kan övervägas hos utvalda patienter med kliniskt N0 lymfkörtelstatus då metoden använts med framgång på enstaka patienter med primära MMM lesioner i mun- och näshåla [86-88].

Adjuvant strålbehandling

Flera studier som talar för att adjuvant radioterapi förbättrar den lokoregionala kontrollen, men inte total överlevnad, för patienter med MMM i huvud- och halsregionen [14, 18, 67, 77, 78, 89]. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) rekommenderar adjuvant postoperativ radioterapi till stadium III och IVA efter radikal kirurgi, medan CCA (Cancer Council Australia) rekommenderar postoperativ strålbehandling endast vid icke-radikal kirurgi [76]. Det finns således anledning att överväga postoperativ strålbehandling när kontroll av den lokala tumörbördan är viktig för patienternas livskvalitet, vilket ofta är fallet vid tumör i huvud-halsområdet [22, 90]. En svensk studie talar för att patienter med SNMM stadium IVA som fått trippelbehandling med neoadjuvant hyperfraktionerad RT och Cisplatinum i veckodos innan radikal kirurgi hade en 5-års total överlevnad (overall survival, OS) på 70% och 10-års OS på 20% (n=10). Mediantiden för sjukdomsfri överlevnad (disease-free survival, DFS) för dessa patienter var signifikant längre (51 månader) än för de 4 patienter (9 månader) som inte erhölet trippelbehandlingen [90].

Se [Nationellt vårdprogram för malignt melanom](#)

Ano-rektala MM

Vid lokaliserad sjukdom eller begränsad lymfkörtelmetastasering är kirurgi förstahandsalternativ. En mångårig debatt har förts inom kirurgkollektivet huruvida en vid lokal excision är tillfyllest eller om man ska rekommendera abdominoperineal rektumresektion ("rektumamputation"). Svenska data indikerar att val av operationsmetod har begränsat värde så länge en R0 ("radikal") operation kan utföras [91]. Mot denna bakgrund är MR av god kvalitet liksom klinisk ano-rektal undersökning av stor betydelse inför operationsplanering. Portvaktsskörtelbiopsi har inte visats påverka handläggning eller överlevnad vid ARMM men används vid en del centra [92]. I enstaka utvalda fall med metakron solitär metastas kan indikation för metastaskirurgi föreligga.

Patienter med avancerad ARMM och lokala symptom kan emellanåt behöva palliativ kirurgi i form av stomi eller lokal terapi i syfte att minska blödningsproblem.

Vulvo-vaginala MMM

Behandlingen av maligna melanom i vulva ingår i nationella vårduppdraget för behandling av vulvacancer och alla nydiagnostiserade fall bör behandlas i ett av de fyra nationella centra (universitetssjukhusen Linköping, Lund, Göteborg, Stockholm). Med tanke på den låga förekomsten och begränsade evidensen kring behandling bör alla vulvamelanom diskuteras vid nationell multidisciplinär konferens för vulvacancer och i samråd med kollegor på onkologisk enhet med specialkunskap kring maligna melanom.

Vid lokaliserad sjukdom är primärbehandlingen i regel kirurgisk och omfattar borttagning av primärtumören. En prospektiv och flera retrospektiva studier kunde inte visa att mer radikal kirurgi leder till bättre överlevnad [33-35, 43, 93]. Likaså saknas evidens för optimal marginal, men flera författare förslår en kirurgisk marginal mellan 1 och 2 cm [30, 31, 93]. Dock kan i enlighet med skivepitelcancer i vulva en marginal på 5 mm accepteras, i synnerhet om utökad radikalitet skulle leda till större morbiditet.

Tidigare retrospektiva studier kunde inte visa en överlevnadsfördel med elektiv lymfkörtelutrymning, vilket inte rekommenderas, särskilt med hänsyn till den höga morbiditeten av ingreppet [35]. Vid misstänkta metastaser rekommenderas radikal kirurgi (inguinal/pelvin lymfkörtelutrymning). Värdet av SNB vid MM i vulva är oklart, men förfarandet är väl beprövat vid skivepitelcancer i vulva [94, 95]. Det finns en retrospektiv studie på 33 patienter med MM i vulva varav 9 genomgick portvaktsskörtelbiopsi och där man redovisade en detektionsfrekvens på 100 %, men 2 av 9 patienter utvecklade ett inguinalt recidiv, båda efter en negativ sentinel lymfkörtel och vid avancerade melanom med tumörtjocklek > 4 mm [96]. I avsaknad av randomiserade studier rekommenderas användning analog till hudmelanom med en möjlig positiv effekt på återfall och överlevnad särskilt i gruppen med 1–4 mm tumörtjocklek. Utöver den eventuella terapeutiska effekten blir information om lymfogen spridning allt viktigare för beslut om eventuell adjuvant behandling. Huruvida man ska utföra kompletterade lymfkörtelutrymning vid metastas i portvaktsskörtel är likaså oklart och beslut får tas för varje enskild patient på MDK. I första hand bör rekommendationer från hudmelanom följas.

Systemisk onkologisk behandling

Systemisk onkologisk terapi bör övervägas för patienter med icke resektabelt lokalt och regionalt metastaserat MMM samt vid fjärrmetastaserat MMM, se [Nationellt vårdprogram för malignt melanom](#). Man bör dock beakta att alla patienter med MMM riskerar lymfogen spridning och har hög risk för hematogen spridning [49]. För systemisk onkologisk behandling och palliativ

strålbehandling vid generaliserat MMM hänvisas till avsnittet om Systemisk onkologisk behandling i Nationellt vårdprogram för malignt melanom.

Uppföljning

Det finns inget vetenskapligt underlag eller konsensus om hur man bör följa MMM-patienter efter initial diagnos och behandling. Patienter som genomgått kurativt syftande kirurgi för MMM löper en stor risk för återfall (lokalt och/eller systemiskt) men kan också lida av sekvele efter utförd kirurgi

På grund av den höga risken för återfall rekommenderas individuell uppföljning utifrån tumörlokalisering och efter diskussion på MDK.

Vid icke-metastaserad sjukdom rekommenderas kontroll minst tre gånger per år under de 2 första åren och sedan var sjätte månad i ytterligare 3 år på opererande klinik.

Vid lokoregionalt metastaserad sjukdom rekommenderas varannan kontroll på opererande klinik och varannan på onkologklinik, två gånger om året på respektive klinik, under de 2 första åren och sedan var sjätte månad i ytterligare 3 år.

Helkroppss FDG-PET/DT med diagnostisk DT hjärna eller DT hjärna/hals/thorax/buk kan övervägas var sjätte månad, åtminstone de första två åren.

Patienter som behandlas för avancerad sjukdom kräver individualiserad uppföljning beroende av terapivar och allmäntillstånd., se [Nationellt vårdprogram för malignt melanom](#).

Framtiden

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

Referenser

1. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2012;5(8):739-53.
2. 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.
3. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83(8):1664-78.
4. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(5):828-34.
5. Gal TJ, Silver N, Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *The Laryngoscope*. 2011;121(9):2026-33.
6. Spencer KR, Mehnert JM. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Biology and Treatment. *Cancer treatment and research*. 2016;167:295-320.

7. Yde SS, Sjoegren P, Heje M, Stolle LB. Mucosal Melanoma: a Literature Review. *Current oncology reports*. 2018;20(3):28.
8. 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.
9. Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. *The oncologist*. 2010;15(7):772-81.
10. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, Owonikoko TK, Lawson DH, Switchenko J, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *Journal of skin cancer*. 2012;2012:231693.
11. 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.
12. Youssef D, Vasani S, Marquess J, Cervin A. Rising incidence of head and neck mucosal melanoma in Australia. *The Journal of laryngology and otology*. 2017;131(S2):S25-s8.
13. Lourenco SV, Fernandes JD, Hsieh R, Coutinho-Camillo CM, Bologna S, Sanguenza M, et al. Head and neck mucosal melanoma: a review. *The American Journal of dermatopathology*. 2014;36(7):578-87.
14. Lopez F, Rodrigo JP, Cardesa A, Triantafyllou A, Devaney KO, Mendenhall WM, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head & neck*. 2016;38(1):147-55.
15. Wong CW, Fan YS, Chan TL, Chan AS, Ho LC, Ma TK, et al. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *Journal of clinical pathology*. 2005;58(6):640-4.
16. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral oncology*. 2000;36(2):152-69.
17. Lourenco SV, A MS, Sotto MN, Bologna SB, Giacomo TB, Buim ME, et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *The American Journal of dermatopathology*. 2009;31(4):323-30.
18. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer*. 2010;116(9):2215-23.
19. Maxwell AK, Takeda H, Gubbels SP. Primary Middle Ear Mucosal Melanoma: Case Report and Comprehensive Literature Review of 21 Cases of Primary Middle Ear and Eustachian Tube Melanoma. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2018;127(11):856-63.
20. Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer - Swedish Head and Neck Cancer Register (SweHNCR). . Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/huvud-och-hals/kvalitetsregister/>.
21. Prasad ML. Update on pigmented lesions of the sinonasal tract. *Head and neck pathology*. 2007;1(1):50-4.
22. Lazarev S, Gupta V, Hu K, Harrison LB, Bakst R. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;90(5):1108-18.
23. Holmstrom M, Lund VJ. Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *British journal of industrial medicine*. 1991;48(1):9-11.
24. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000-7.

25. Clifton N, Harrison L, Bradley PJ, Jones NS. Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review. *The Journal of laryngology and otology*. 2011;125(5):479-85.
26. Wushou A, Zhao YJ. The management and site-specific prognostic factors of primary oral mucosal malignant melanoma. *The Journal of craniofacial surgery*. 2015;26(2):430-4.
27. Jing G, Wu Y, Song H, Ren G, Wang R, Guo W. Primary Malignant Melanoma of the Lip: A Report of 48 Cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015;73(11):2232-40.
28. Weinstock MA. Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma. *Gastroenterology*. 1993;104(1):174-8.
29. 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.
30. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *The Lancet Oncology*. 2008;9(10):973-81.
31. Sanchez A, Rodriguez D, Allard CB, Bechis SK, Sullivan RJ, Boeke CE, et al. Primary genitourinary melanoma: Epidemiology and disease-specific survival in a large population-based cohort. *Urologic oncology*. 2016;34(4):166.e7-14.
32. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlof B, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival. *Cancer*. 1999;86(7):1285-93.
33. Irvin WP, Jr., Legallo RL, Stoler MH, Rice LW, Taylor PT, Jr., Andersen WA. Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review. *Gynecologic oncology*. 2001;83(3):457-65.
34. Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, Berek JS, Osann K, Kapp DS. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(2 Pt 1):296-301.
35. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1994;73(10):2626-32.
36. Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakarapongkul W, Levy LB, Ross M, Atkinson EN, et al. Vulvar melanoma at the M. D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2001;11(5):359-64.
37. Ditto A, Bogani G, Martinelli F, Di Donato V, Laufer J, Scasso S, et al. Surgical Management and Prognostic Factors of Vulvovaginal Melanoma. *Journal of lower genital tract disease*. 2016;20(3):e24-9.
38. Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, Aletti GD. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities. *Gynecologic oncology*. 2018;150(1):180-9.
39. Nobbenhuis MA, Lalondrelle S, Larkin J, Banerjee S. Management of melanomas of the gynaecological tract. *Current opinion in oncology*. 2014;26(5):508-13.
40. Papes D, Altarac S, Arslani N, Rajkovic Z, Antabak A, Cacic M. Melanoma of the glans penis and urethra. *Urology*. 2014;83(1):6-11.
41. Lamarre ED, Batra PS, Lorenz RR, Citardi MJ, Adelstein DJ, Srinivas SM, et al. Role of positron emission tomography in management of sinonasal neoplasms--a single institution's experience. *American journal of otolaryngology*. 2012;33(3):289-95.
42. Ackermann DM, Polk HC, Schrodt GR. Desmoplastic melanoma of the anus. *Human Pathology*. 1985;16(12):1277-9.

43. 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.
44. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, Shah JP, Busam KJ. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer*. 2004;100(8):1657-64.
45. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours 2017.
46. Nagarajan P, Curry JL, Ning J, Piao J, Torres-Cabala CA, Aung PP, et al. Tumor Thickness and Mitotic Rate Robustly Predict Melanoma-Specific Survival in Patients with Primary Vulvar Melanoma: A Retrospective Review of 100 Cases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(8):2093-104.
47. 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.
48. Papaspyrou G, Garbe C, Schadendorf D, Werner JA, Hauschild A, Egberts F. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma research*. 2011;21(6):475-82.
49. Amit M, Na'ara S, Hanna EY. Contemporary Treatment Approaches to Sinonasal Mucosal Melanoma. *Current oncology reports*. 2018;20(2):10.
50. 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.
51. 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.
52. Rivera RS, Nagatsuka H, Gunduz M, Cengiz B, Gunduz E, Siar CH, et al. C-kit protein expression correlated with activating mutations in KIT gene in oral mucosal melanoma. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2008;452(1):27-32.
53. Si L, Wang X, Guo J. Genotyping of mucosal melanoma. *Chinese clinical oncology*. 2014;3(3):34.
54. 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.
55. 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.
56. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbe C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(2):226-35.
57. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
58. Koivunen P, Back L, Pukkila M, Laranne J, Kinnunen I, Grenman R, et al. Accuracy of the current TNM classification in predicting survival in patients with sinonasal mucosal melanoma. *The Laryngoscope*. 2012;122(8):1734-8.

59. Lund VJ, Chisholm EJ, Howard DJ, Wei WI. Sinonasal malignant melanoma: an analysis of 115 cases assessing outcomes of surgery, postoperative radiotherapy and endoscopic resection. *Rhinology*. 2012;50(2):203-10.
60. 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.
61. Letievant JC, Poupart M, Ambrun A, Colin C, Pignat JC. Single-center retrospective series of fourteen patients with mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2016;133(6):387-91.
62. Robin TP, Jones BL, Gordon OM, Phan A, Abbott D, McDermott JD, et al. A comprehensive comparative analysis of treatment modalities for sinonasal malignancies. *Cancer*. 2017;123(16):3040-9.
63. Schmidt MQ, David J, Yoshida EJ, Scher K, Mita A, Shiao SL, et al. Predictors of survival in head and neck mucosal melanoma. *Oral oncology*. 2017;73:36-42.
64. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DH, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head & neck*. 2002;24(3):247-57.
65. Yang X, Ren GX, Zhang CP, Zhou GY, Hu YJ, Yang WJ, et al. Neck dissection and post-operative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma. *BMC cancer*. 2010;10:623.
66. Frakes JM, Strom TJ, Naghavi AO, Trotti A, Rao NG, McCaffrey JC, et al. Outcomes of mucosal melanoma of the head and neck. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2016;60(2):268-73.
67. Krenqli M, Masini L, Kaanders JH, Maingon P, Oei SB, Zouhair A, et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(3):751-9.
68. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LG. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(10):2748-56.
69. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, Burtness B, Cmelak AJ, Colevas AD, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2012;10(3):320-38.
70. Khan MN, Kanumuri VV, Raikundalia MD, Vazquez A, Govindaraj S, Baredes S, et al. Sinonasal melanoma: survival and prognostic implications based on site of involvement. *International forum of allergy & rhinology*. 2014;4(2):151-5.
71. Lietin B, Montalban A, Louvrier C, Kemeny JL, Mom T, Gilain L. Sinonasal mucosal melanomas. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2010;127(2):70-6.
72. Michel J, Perret-Court A, Fakhry N, Braustein D, Monestier S, Richard MA, et al. Sinonasal mucosal melanomas: the prognostic value of tumor classifications. *Head & neck*. 2014;36(3):311-6.
73. Mohan M, Sukhadia VY, Pai D, Bhat S. Oral malignant melanoma: systematic review of literature and report of two cases. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013;116(4):e247-54.
74. Dunton CJ, Kautzky M, Hanau C. Malignant melanoma of the vulva: a review. *Obstetrical & gynecological survey*. 1995;50(10):739-46.

75. 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.
76. Pittaka M, Kardamakis D, Spyropoulou D. Comparison of International Guidelines on Mucosal Melanoma of the Head and Neck: A Comprehensive Review of the Role of Radiation Therapy. *In vivo (Athens, Greece)*. 2016;30(3):165-70.
77. Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005;103(2):313-9.
78. Benlyazid A, Thariat J, Temam S, Malard O, Florescu C, Choussy O, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2010;136(12):1219-25.
79. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE, Dett TK, Ballo MT, Myers JN, et al. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head & neck*. 2008;30(12):1592-8.
80. Lee G, Baek CH, Choi NY, Chung MK. The Prognostic Role of the Surgical Approach and Adjuvant Therapy in Operable Mucosal Melanoma of the Head and Neck. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2017;10(1):97-103.
81. Crippen MM, Kilic S, Eloy JA. Updates in the management of sinonasal mucosal melanoma. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2018;26(1):52-7.
82. Miglani A, Patel SH, Kosiorek HE, Hinni ML, Hayden RE, Lal D. Endoscopic resection of sinonasal mucosal melanoma has comparable outcomes to open approaches. *American journal of rhinology & allergy*. 2017;31(3):200-4.
83. Cao W, Guan B, Yu A, Xu L, Wang Y, Kafle S, et al. Treatment and outcomes of endoscopic surgery and traditional open resection in sinonasal mucosal melanoma. *Acta oto-laryngologica*. 2017;137(8):862-7.
84. Tabaei A, Nyquist G, Anand VK, Singh A, Kacker A, Schwartz TH. Palliative endoscopic surgery in advanced sinonasal and anterior skull base neoplasms. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010;142(1):126-8.
85. McLean N, Tighiouart M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral oncology*. 2008;44(11):1039-46.
86. Starek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma research*. 2006;16(5):423-7.
87. Baptista P, Garcia Velloso MJ, Salvinelli F, Casale M. Radioguided surgical strategy in mucosal melanoma of the nasal cavity. *Clinical nuclear medicine*. 2008;33(1):14-8.
88. Oldenburg MS, Price DL. The Utility of Sentinel Node Biopsy for Sinonasal Melanoma. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. 2017;78(5):425-9.
89. Li W, Yu Y, Wang H, Yan A, Jiang X. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. *BMC cancer*. 2015;15:758.
90. Hafstrom A, Brun E, Persson S, Sjovall J, Wahlberg P, Greiff L. Survival benefits from concomitant chemoradiotherapy before radical surgery in stage IVA sinonasal mucosal melanoma? *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019;4(6):624-31.
91. Nilsson PJ, Ragnarsson-Olding BK. Importance of clear resection margins in anorectal malignant melanoma. *The British journal of surgery*. 2010;97(1):98-103.

92. Malaguarnera G, Madeddu R, Catania VE, Bertino G, Morelli L, Perrotta RE, et al. Anorectal mucosal melanoma. *Oncotarget*. 2018;9(9):8785-800.
93. Suwandinata FS, Bohle RM, Omwandho CA, Tinneberg HR, Gruessner SE. Management of vulvar melanoma and review of the literature. *European journal of gynaecological oncology*. 2007;28(3):220-4.
94. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(31):3786-91.
95. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(6):884-9.
96. de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers DA, Mourits MJ, Aalders JG, et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer*. 2002;94(2):486-91.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancer vården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancer vård.
www.cancercentrum.se