

# TWEEDE HERZIENE CONSENSUS MELANOOM VAN DE HUID

B.B.R. Kroon, W. Bergman, J.W.W. Coebergh, D.J. Ruiter\*

In 1985 en in 1990 werd in het Nederlandse Tijdschrift voor Geneeskunde gerapporteerd over de eerste en tweede consensus-bijeenkomst betreffende het melanoom van de huid (1,2). Sindsdien is het inzicht in het ontstaan van het melanoom verdiept en is de kennis van het biologische gedrag van deze tumor toegenomen. Hierop gebaseerd prospectief gerandomiseerd onderzoek heeft het klinisch beleid aangescherpt, hetgeen resulteerde in een vaak minder mutilerende en meer op de individuele patiënt toegesneden behandeling. Om deze reden was een tweede herziening van de consensustekst noodzakelijk. Deze werd voorbereid door leden van de Nederlandse Melanoom Werkgroep, waarin specialisten zitting hebben die mede namens hun wetenschappelijke verenigingen waren gevraagd deze taak op zich te nemen. Hierna volgde onder auspiciën van de Vereniging van Integrale Kankercentra op 11 september 1996 een bijeenkomst in Utrecht, waar medisch specialisten van de Integrale Kankercentra gevraagd werd commentaar te leveren op de concepttekst. In de definitieve consensustekst is dit commentaar verwerkt, zodat er sprake is van een breed draagvlak.

Onderstaande tekst is een aanvulling op het verslag uit 1990, waarbij de belangrijkste veranderingen worden aangegeven.

## EPIDEMIOLOGIE

### Frequentie.

In Nederland worden momenteel per jaar ruim 1600 nieuwe melanomen gediagnosticeerd (3). Dit aantal is in de jaren '80 vermoedelijk met ongeveer 50% toegenomen. De stijging van de mortaliteit t.g.v. melanoom is echter beduidend geringer, daar deze tumor in een steeds vroegere fase wordt gediagnosticeerd (4). De gemiddelde 5-jaarsoverleving bedraagt inmiddels meer dan 80%; bij patiënten met melanomen dunner dan 1,5 mm volgens Breslow ligt deze zelfs rond 95%. Dikke melanomen met een slechte prognose worden in Nederland beduidend vaker ontdekt bij ouderen, vooral mannen (5).

### Risicofactoren.

Hierbij moet onderscheid gemaakt worden tussen endogene en exogene factoren. De eerste behelzen gastheerkenmerken, zoals de aanwezigheid van drie of meer atypische (dysplastische) naevi, het behoren tot een familie met het Dysplastische Naevus Syndroom, het vóórkomen van melanoom bij familieleden en, ten dele hiermee samenhangend, een blanke of sproeterige huid en blonde/rossige haarkleur (6). De exogene factoren bestaan vooral uit excessieve blootstelling aan ultraviolette straling van zonlicht en zonnebanken. Hierbij treden de hoogste risico's op in geval de blootstelling (verbranding) zich voordoet bij de genoemde "gevoelige" personen, vooral op jongere leeftijd (7).

### Vroege opsporing.

Periodieke screening van de totale bevol-

king op melanoom wordt niet zinvol geacht, vanwege de relatief lage frequentie van de aandoening en de overwegend gunstige stadiumindeling ten tijde van de diagnose vooral bij jongeren. Daarentegen is publieksvoorlichting en bijscholing van artsen in het herkennen van verdachte moedervlekken wel de moeite waard, evenals het definiëren van risicogroepen. Bij mensen die hiertoe behoren kan, op hun verzoek, een schatting van het risico worden gemaakt, vergezeld van een controleadvies.

## ANAMNESE EN ONDERZOEK

Bij het onderzoek van een gepigmenteerde laesie wordt het voordeel van het gebruik van de dermatoscoop (epiluminoscopie) benadrukt.

Van elke laesie waarbij op klinische gronden tenminste enige vermoeden bestaat op de diagnose melanoom (fig 1), dient histologisch onderzoek verricht te worden. Na histologische bevestiging van de diagnose melanoom is er geen indicatie voor screeningsonderzoek naar metastasen op afstand.

## DIAGNOSTISCHE EN DEFINITIEVE EXCISIE

De marge van de diagnostische excisie is teruggebracht van 5 mm naar 2 mm, op het oog normale huid rondom de laesie. Er dient hierbij steeds rekening te worden gehouden met het kunnen sluiten van een eventuele latere re-excisiewond. Bij tumoren op de extremiteiten is het daarom wenselijk de ellipsvormige excisiebiopsie in de lengterichting van de extremititeit te verrich-

ten, behalve ter plaatse van de gewrichten, waar een excisiebiopsie in de richting van de huidlijnen wordt geadviseerd. Op localisaties in de nabijheid van klierstations dient men rekening te houden met de mogelijkheid van een re-excisie met "en bloc" klierdissectie. De diagnostische excisie geschiedt tot in de subcutis, waarbij de onderliggende (spier-) fascie of andere structuren niet onnodig à vue komen. Bij de definitieve excisie worden als marges geadviseerd: Breslow dikte t/m 2 mm: 1 cm, Breslow dikte 2 t/m 4 mm: 2 cm (8,9). Voor de marge bij melanomen dikker dan 4 mm volgens Breslow zijn geen resultaten van gerandomiseerde studies voorhanden. Bij deze dikke melanomen is er veelal tevens sprake van hematogene disseminatie en wordt de prognose veel meer daardoor bepaald dan door de kans op een lokaal recidief. Om onnodige mutilatie te voorkomen lijkt een marge van tenminste 2 cm adequaat voor deze patiënten. Voor het (niet infiltrerende) in-situ melanoom wordt een excisie met een marge van 0,5 cm geadviseerd.

De definitieve excisie geschiedt tot aan de onderliggende fascie. Wanneer de subcutis dun is wordt de fascie ge-excideerd. Ook indien bij de diagnostische excisie de fascie à vue is geweest zal men deze mee verwijderen.

Vanuit cosmetisch en functioneel oogpunt verdient primair sluiten van het defect de voorkeur. Meestal is dat mogelijk. Zonodig wordt de huid over enige afstand ondermijnd om dit te bewerkstelligen. Men dient er hierbij wel rekening mee te houden dat

bij het optreden van een lokaal recidief een nog ruimere excisie nodig is. Indien primaire sluiting niet mogelijk is kan gebruik worden gemaakt van een weefselverplaat-sing om het defect te bedekken.

#### KLINISCH-PATHOLOGISCH ONDERZOEK

Een in-situ melanoom wordt niet als melanoom beschouwd, aangezien er geen sprake is van invasieve groei. Wel dient ook van deze vorm registratie plaats te vinden en wel als aparte entiteit.

In de conclusie van het pathologisch verslag dienen behalve het type melanoom en de dikte volgens Breslow ook het invasie-niveau volgens Clark, eventueel aanwezige ulceratie, regressie, microsattelieten, een mogelijk aanwezige pre-existente (eventueel dysplastische) naevus- component en de radicaliteit te worden vermeld (10,11). Indien twijfel bestaat over de diagnose moet dit worden toegelicht. De aard hiervan kan driedig zijn:

- Het betreft weliswaar een melanocyttaire

afwijking, maar het is niet zeker of deze goedaardig, pre-maligne, in-situ maligne of maligne is. In deze gevallen wordt aangeraden om het geval voor te leggen aan het pathologenpanel van de Nederlandse Melanoom Werkgroep.

- Het betreft weliswaar een maligne huid-tumor, maar deze is amelanotisch en kan niet met zekerheid worden onderscheiden van een weinig gedifferentieerd carcinoom, sarcoom of lymfoom. In deze gevallen wordt aangeraden om aanvullend immunohistologisch en eventueel electronenmicroscopisch onderzoek te verrichten.
- Het betreft weliswaar een melanoom, maar een uitspraak over de classificatie (histologische type) en/of de microstadiëring (Breslow, Clark) kan slechts onder voorbehoud worden gedaan. Meestal betreft het hier partiële biopten of recidieven na voorafgaande maltraitering (excochleatie, electrocoagulatie, etc.). Ook bij aanwezigheid van regres-

sie of van een pre-existente naevus kan het microstadiëren moeilijk zijn. In dergelijke gevallen worden twee microstadiëring aangegeven wanneer het regressiegebied of de naevus duidelijk dieper reiken dan het melanoomweefsel.

#### LYMFKLIERDISSECTIE

##### Electief.

Electieve (profylactische) regionale lymfklierdissectie wordt ontraden daar prospectief gerandomiseerde studies tot op heden geen duidelijk overlevingsvoordeel van deze ingreep hebben aangetoond (12,13). Dit geldt des te meer daar de recent ingevoerde methode van "sentinel node" (schildwachtklier- of eerste-echelonklier) biopsie veelbelovend lijkt om betrouwbaar occulte metastasering in de regionale lymfklieren aan te tonen, waarna selectieve behandeling kan volgen (14,15,16). Het definitieve nut van deze methode moet echter nog in onderzoeksverband worden bewezen.

##### Therapeutisch.

Indien er sprake is van regionale lymfkliermetastasering moet een (therapeutische) lymfklierdissectie worden uitgevoerd, waarbij het regionale kliergebied in toto moet worden verwijderd. Dit is ook van toepassing wanneer het primaire melanoom onbekend is (17). Het onderzoek naar hematogene metastasering zal bij lymfkliermetastasen in de regel beperkt kunnen zijn. Immers, ook bij haematogene metastasen zal het aangetaste kliergebied vaak worden verwijderd om lokale problemen, zoals ulceratie, bloedingen of zenuw-ingroei te voorkomen.

#### REGIONALE GEÏSOLEERDE PERFUSIE

Als belangrijkste indicatie voor perfusie geldt lokaal inoperabele tumorgroei in een extremiteit, zoals satellitosis en in-transit-metastasering (fig. 2). In 1997 is bij deze patiëntengroep een gerandomiseerde studie van start gegaan, waarbij de effectiviteit van Melphalan, tot nu het standaardcytostaticum bij perfusie, wordt vergeleken met de combinatie Melphalan en Tumor Necrose Factor alfa (18). Perfusie als adjuvante behandeling bij diep gegroeide primaire melanomen heeft waarschijnlijk geen zin, daar de voordelen ervan (vermindering van loco-regionale recidivering) niet gepaard lijken te gaan met een verbeterde overleving en daarom niet opwegen tegen de morbiditeit van de ingreep (19).

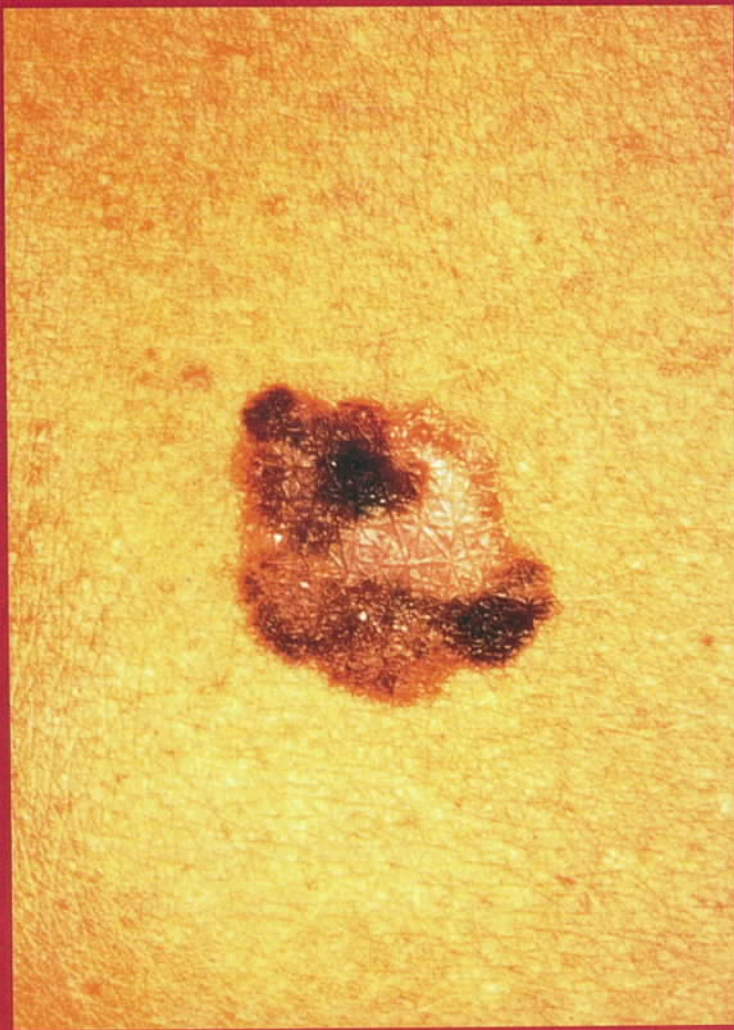


Fig.1 Typisch melanoom (superficial spreading variant). Doorsnede van de laesie ongeveer 1,5 cm. Kenmerkend voor melanoom zijn de kleurschakeringen en de grillige begrenzing.

**RADIODIETHERAPIE**

In een beperkt aantal gevallen bestaat er een indicatie voor in opzet curatieve radiotherapie. Te denken valt hierbij aan een primair melanoom, een lokaal recidief, satellieten, in-transit metastasen en regionale lymfkliermetastasen, wanneer een andere therapie (chirurgie, perfusie) niet mogelijk of wenselijk is of door de patiënt wordt geweigerd. Palliatieve radiotherapie kan geïndiceerd zijn bij klachtgevend inoperabele recidieven in de huid of ter plaatse van lymfklierstations, bij hersenmetastasen, etc. Indien langdurige palliatie wordt vereïst kan de combinatie van radiotherapie met hyperthermie een goede optie zijn (20). Postoperatieve radiotherapie kan overwogen worden bij twijfel over de radicaliteit van een lymfklier-dissectie, zoals bijvoorbeeld in geval van tumorgroei door de klierkapsel of krappe resectiemarges.

**SYSTEMISCHE BEHANDELING**

Adjuvante systemische therapie bij melanoompatiënten is nog in een experimenteel stadium. De eerste resultaten van hoge doses Interferon- $\alpha$  zijn hoopgevend en vormen de basis voor verdere studies (21). Bij patiënten met een op afstand gemetastaseerd melanoom moet systemische (chemo-, immuno-) therapie worden overwogen. Deze behandeling is steeds palliatief. Daar er nog geen sprake is van een standaardtherapie dienen deze patiënten zo veel mogelijk voor klinische studies te worden aangemeld. Bij een aantal patiënten met hematogene metastasen komt metastasectomie in aanmerking. Te denken valt hierbij aan (sub-) cutane metastasen, extra-regionale lymfkliermetastasen, klachtgevend uitzaaiingen in de tractus digestivus en één of enkele dicht bij elkaar gelegen hersenmetastasen. De resultaten van longmetastasectomie vallen vaak tegen. Metastasectomie heeft geen plaats bij uit-

zaaiingen van melanoom in de lever, daar deze nagenoeg steeds multipel zijn en gepaard gaan met een zeer korte overlevingsduur.

**PRECURSOR-LAESIES**

De aanwezigheid van atypische (dysplastische) naevi vormt één van de belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van een melanoom (6). Door de Nederlandse Melanoom Werkgroep werd een Richtlijn opgesteld voor patiëntenzorg ten aanzien van deze atypische naevi. Deze Richtlijn en het commentaar hierop zijn elders in dit tijdschrift te vinden.

Een andere precursor-laesie voor het krijgen van een melanoom is de congenitale naevus. Over het profylactisch verwijderen van alle congenitale naevi bestaat geen overeenstemming. Naast het melanoomrisico spelen chirurgisch-technische problemen en cosmetische consequenties een rol. De ouders en later de patiënt dienen



Fig. 2 Links: uitgebreide in-transitmetastasering van melanoom op linker bovenbeen.

Rechts: ongeveer 6 weken na perfusie met melphalan, er is reeds een sterke teruggang van de metastasen zichtbaar, die uiteindelijk geheel zullen verdwijnen.

geïnstreerd te worden tot zelfonderzoek, doch soms is jaarlijkse controle door een dermatoloog aan te bevelen. Bij "reuzen" congenitale naevi doet het melanoom zich vaak al voor op de kinderleeftijd (50% voor het derde levensjaar), zodat verwijdering zo snel mogelijk moet plaatsvinden en wel - mede om chirurgisch-technische redenen (neo-natale curettage) - in de eerste twee levensweken (22). Geadviseerd wordt direct na de geboorte contact op te nemen met een kinderziekenhuis voor interdisciplinair overleg.

#### FOLLOW-UP

Als duur van de follow-up periode bij patiënten met een melanoom dunner of gelijk aan 1,5 mm volgens Breslow is in principe vijf jaar voldoende, tenzij er histologisch tekenen van regressie zijn. In dat geval wordt aangeraden de follow-up langer te laten duren. Regressie kan namelijk een ongunstig prognostisch kenmerk zijn. Bij patiënten met melanomen dikker dan 1,5 mm volgens Breslow, wordt een follow-up periode van tien jaar aangeraden. Melanoompatiënten met het sporadische of familiale Dysplastische Naevus Syndroom dienen levenslang gecontroleerd te worden, omdat de kans op het ontstaan van meer dan één melanoom bij hen sterk verhoogd is. Een patiënt met een in-situ melanoom behoeft geen nacontrole, tenzij risicofactoren voor het krijgen van melanoom dit noodzakelijk maken. De patiënt dient actief te worden betrokken bij de follow-up, met name wanneer de tijd tussen de controles langer wordt. De patiënt wordt hierbij geïnstreerd op veranderingen te letten in het gebied tussen het litteken en de regionale klieren, alsook zelf regelmatig (eenmaal per maand) het regionale klierstation te palperen. Het routinematig doen van bloedonderzoek, röntgenonderzoek of echografieën heeft geen zin (23). De consequenties van het vinden van een symptoomloze metastase buiten het locoregionale gebied zijn immers gering, zolang er geen curatieve systemische therapie is. Gericht orgaanonderzoek vindt alleen plaats op geleide van het klachtenpatroon.

#### ADVIEZEN

##### Zwangerschap en pilgebruik.

De adviezen bij kinderwens van een patiënt (vrouw zowel als man) met een behandeld melanoom wijken niet af van die, welke men zou geven bij andere maligniteiten. Ze

berusten op het overlijdensrisico dat de patiënt of het echtpaar zelf wenst te dragen. Hierbij is als prognostische parameter met name het (micro)stadium van het melanoom van belang. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat ten gevolge van hormonale veranderingen tijdens de zwangerschap mogelijk aanwezige micro-uitzaaiingen in hun groei worden gestimuleerd. Om deze reden hoeft zwangerschap, met inachtneming van het bovengenoemde, dan ook niet te worden ontraden (24). Datzelfde geldt voor het gebruik van hormonale anticonceptiva.

##### Blootstelling aan zonlicht.

Ter voorkoming van het ontstaan van eventuele nieuwe melanomen bij een patiënt is overmatige blootstelling aan ultraviolette straling ongewenst (vermijden van zonlicht tijdens de warmste uren van de dag; geen zonnebanken) (7). Dit geldt ook voor andere personen, met name wanneer er sprake is van jeugdige leeftijd en (een combinatie van) endogene risicofactoren (6). Dergelijke adviezen kunnen een ruimere strekking krijgen dan alleen huidkankerpreventie: de nadelige effecten van overdagig zonlicht betreffen ook versnelde veroudering van de huid, gestoorde functie van het afweerapparaat en cataractvorming. Indien excessieve beroepsmatige of recreatieve blootstelling aan zonlicht niet vermeden kan worden of men niet anders wil, is een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor aan te bevelen. Hierbij moet men zich echter bedenken dat deze middelen weliswaar kunnen beschermen tegen veroudering van de huid, tegen het ontstaan van keratosis actinica en wellicht ook tegen het plaveiselcelcarcinoom: een preventief effect ervan bij het melanoom is echter niet bewezen. Bovendien kan het effect van deze middelen worden verminderd door een meer langdurige en intensieve blootstelling bij een vermeend gevoel van veiligheid.

#### SAMENVATTING

In maart 1997 is de 'Richtlijn Melanoom van de huid, tweede herziene consensus', verschenen. Enkele elementen daaruit zijn:

- Per jaar worden in Nederland ruim 1600 nieuwe melanomen gediagnostiseerd; de gemiddelde 5-jaarsoverleving bedraagt inmiddels meer dan 80%.
- Onderzoek van een gepigmenteerde afwijking wordt vergemakkelijkt door het gebruik van een dermatoscoop.
- De aanbevolen marge van de diagnosti-

sche excisie is teruggebracht van 5 mm naar 2 mm op het oog normale huid rondom de afwijking; de marges bij definitieve excisie zijn: 1 cm normale huid bij een Breslow-dikte  $\leq 2$  mm; 2 cm bij een Breslow-dikte  $> 2$  en  $\leq 4$  mm. Een marge van tenminste 2 cm lijkt ook verantwoord bij dikkere melanomen.

- Electieve (profylactische) regionale lymfklierdissectie wordt ontraden. Schildwachtklier ('sentinel node')-biopsie lijkt een veelbelovende methode om occulte metastasering in de regionale lymfklieren aan te tonen. Bij regionale lymfkliermetastasering moet een (therapeutische) formele lymfklierdissectie worden uitgevoerd.
- Bij inoperabele tumorgroei aan een extremitet is regionale geïsoleerde perfusie geïndiceerd.
- Radiotherapie kan curatief (bijvoorbeeld als chirurgie niet mogelijk is), palliatief (eventueel in combinatie met hyperthermie) of postoperatief (bij vermoeden van niet-radicaal resectie) worden toegepast.
- Adjuvante systemische therapie bij melanoompatiënten is nog experimenteel; de eerste resultaten van hoge doses interferon alfa zijn hoopgevend.
- Atypische (dysplastische) naevi en congenitale naevi zijn belangrijke risicofactoren voor een melanoom. Over het profylactisch verwijderen van alle congenitale naevi bestaat geen overeenstemming.
- Als de duur van de follow-upperiode bij patiënten met een melanoom met Breslow-dikte  $\leq 1,5$  mm is 5 jaar voldoende (mits er geen histologische tekenen van regressie zijn), bij melanomen met een Breslow-dikte  $> 1,5$  mm is deze periode 10 jaar. De patiënt dient actief te worden betrokken bij de follow-up (inspectie, palpatie). Routinematig bloedonderzoek, röntgenonderzoek of echografie heeft geen zin.
- Er zijn geen aanwijzingen dat micro-uitzaaiingen in hun groei worden gestimuleerd ten gevolge van hormonale veranderingen tijdens zwangerschap of pilgebruik.
- Overmatige blootstelling aan ultraviolette straling wordt ontraden.

\* B.B.R. Kroon, W. Bergman, J.W.W. Coebergh, D.J. Ruiter

Rapporteurs namens de Nederlandse Melanoom Werkgroep, die de herziening van de consensus tekst voorbereidde.

Het Nederlands Kanker Instituut (Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis), afdeling Chirurgie, Amsterdam

dr B.B.R. Kroon, chirurg Academisch

Ziekenhuis, afdeling Dermatologie, Leiden

dr W. Bergman, dermatoloog Erasmus

Universiteit, Instituut Epidemiologie en

Biostatistiek, Rotterdam

dr J.W.W. Coebergh, epidemioloog Academisch

Ziekenhuis, afdeling Pathologie, Nijmegen

Prof. dr D.J. Ruiter, patholoog

#### CORRESPONDENTIEADRES:

dr J.J.E. van Everdingen, stafmedewerker Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad.

Postbus 20064

3502 LB Utrecht

#### IN DE VOORBEREIDINGSWERKGROEP HAD- DEN ZITTING:

dr W. Bergman, dermatoloog; dr J.W.W. Coebergh, epidemioloog; dr A.M.M. Eggermont, chirurg; dr J.J.E. van Everdingen, stafmedewerker CBO; dr S.H. Goey, internist; Prof.dr D. Gonzalez Gonzalez, radiotherapeut; dr G. Groenevegen, internist; dr E.R. de Gruij, dermatoloog; N.G. van Hasselt, radiotherapeut; dr S.C. Henzen-Logmans, patholoog; S.P. Israëls, internist; Prof.dr J.E.E. Keunen, oogarts; dr C.C.E. Koning, radiotherapeut; dr B.B.R. Kroon, chirurg; dr K.W. Marck, plastisch chirurg; Prof.dr W.J. Mooi, patholoog; dr O.E. Nieweg, chirurg; dr S. Osanto, internist; dr C.J.A. Punt, internist; dr E.M. Rankin, internist; dr H.J. van der Rhee, dermatoloog; Prof.dr D.J. Ruiter, patholoog; Prof.dr E. Scheffer, patholoog; Prof.dr H. Schraffordt Koops, chirurg; Prof.dr W.A. van Vloten, dermatoloog; Prof.dr A. Vermey, chirurg; dr P.C. van Voorst Vader, dermatoloog; Prof.dr K. Welvaart, chirurg; P.E.J. de Wit, patholoog.

De "Richtlijn melanoom van de huid, tweede herziene consensus" maart 1997, is verkrijgbaar bij de Vereniging van Integrale Kankercentra, Postbus 19001, 3501 DA Utrecht; de hiervan afgeleide volledige consensus tekst is verkrijgbaar bij het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, Postbus 20064, 3502 LB Utrecht

## LITERATUUR

- Rampen FHJ, Rümke Ph. Consensus melanoom van de huid. Ned Tijdschr Geneesk 1985;129:785-8.
- Rampen FHJ, Ruiter DJ, Kroon BBR, Rümke Ph. Herziene consensus melanoom van de huid. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:2031-3.
- Netherlands Cancer Registry. Incidence of Cancer in the Netherlands, 1993. Utrecht: Vereniging Integrale Kankercentra, 1996.
- Coebergh JWW, Heijden LH van der, Janssen-Heijnen MLG (eds). Cancer incidence and survival in the South-east of the Netherlands 1955-1994. A report from the Eindhoven Cancer Registry. Comprehensive Cancer Center South; 1995:48-53.
- Tersmette AC, Coebergh JWW, Casparie-van Velsen IJA, Ruiter DJ, Rhee HJ van der, Welvaart K. Invasive cutaneous melanoma in The Netherlands, 1989-1990. Eur J Cancer Prevention 1996; 5: 69-74.
- MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk factors chart for cutaneous melanoma. Lancet 1989; II: 487-90.
- Whiteman D, Green A. Melanoma and sunburn. Cancer Causes Control 1994; 5: 564-72.
- Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin): A safe procedure for thin cutaneous melanoma. Results of an international randomized trial. Arch Surg 1991; 126: 438-41.
- Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993; 218: 262-9.
- Elder DE, Murphy GF. Melanocytic tumors of the skin. Atlas of tumor pathology. Third series. Fascicle 2, 1991.
- Mooi WJ, Krausz T. Biopsy pathology of melanocytic disorders. Biopsy pathology series 17, 1992.
- Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. Cancer 1982; 49: 2420-30.
- Balch CM, Soong S-J, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. Ann Surg 1996; 224: 255-66.
- Morton DL, Wen-Dee R, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127: 392-9.
- Meijer S, Pijpers HJ, Veen H van der, Paul MA, Hattum AH van, Hoekstra OS. Schildwachtklieronderzoek om melanoompatiënten te selecteren voor regionale lymfklierdissectie. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:2491-5.
- Kapteijn BAE, Nieweg OE, Liem IH, Mooi WJ, Balm AJM, Muller SH, et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. Ann Surg Oncol 1997; 4: 156-60.
- Jonk A, Kroon BBR, Rümke Ph, Mooi WJ, Hart AAM, Dongen JA van. Lymph node metastasis from melanoma with an unknown primary site. Br J Surg 1990;77:665-8.
- Liénard D, Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Kroon BBR, Rosenkaimer F, Autier P et al. Isolated perfusion of the limb with high dose TNF-alpha, IFN-gamma and melphalan for melanoma stage III: results of a multicentre pilot study. Melanoma Research 1994; 4, suppl 1: 21-6.
- Schraffordt Koops H, Vaglini M, Kroon BBR, Thompson JE, Göhl J, Eggermont AMM, et al. Value of prophylactic isolated limb perfusion (ILP) for stage I high risk malignant melanoma: A randomized phase III trial. 4th World Conference on Melanoma, Sydney 1997, Melanoma Research 1997; 7, suppl 1: S34.
- Overgaard J, Gonzalez-Gonzalez D, Hulshof MCCM, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic melanoma. Lancet 1995; 345: 540-3.
- Kirkwood JM, Hunt Strawderman M, Ernsstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the eastern cooperative oncology group trial EST1684. J Clin Oncol 1996; 14: 7-17.
- Raevé L de, Coninck AL de, Dierickx PR, Roseeuw DL. Neonatal curettage of giant congenital melanocytic nevi. Arch Dermatol 1996; 132: 20-2.
- Shumate CR, Urist MM, Maddox WA. Melanoma recurrence surveillance. Patient or physician based? Ann Surg 1995; 221: 566-71.
- MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, Sutherland C, Cascinelli N. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. Lancet 1991; 1: 653-5.

Met toestemming overgenomen uit het Nederlandse Tijdschrift voor Geneeskunde 1997; 141: 2015-20.