

Het cutaan hoofd-halsmelanoom: diagnostiek en behandeling

W.M.C. Klop, A.J.M. Balm, J.P.W. van der Veen, O.E. Nieweg, J.A. van der Hage, P.J.F.M. Lohuis

Samenvatting

De incidentie van melanomen vertoont een duidelijk toename. Het melanoom is van alle huidtumoren de meest kwaadaardige; toch is curatie in een vroeg stadium van de ziekte zeer goed mogelijk. Vroege diagnostiek en behandeling is daarom belangrijk. De breslowdikte en de aan- of afwezigheid van ulceratie van het primaire melanoom zijn nog altijd zeer bepalend voor de prognose en worden via een diagnostische excisie bepaald. De behandeling is momenteel protocollair geregeld, alhoewel voor het hoofd-halsgebied uitzonderingen gelden. Gezien de relatief hoge incidentie van melanomen is het voor de KNO-arts, als poortwachter van het hoofd-halsgebied, van belang om van de huidige stand van zaken op het gebied van diagnostiek en behandeling van het cutaan hoofd-halsmelanoom kennis te nemen.

Trefwoorden

Diagnostiek, behandeling, melanoom, huid, hoofd-halsgebied

Inleiding

Het melanoom is de meest kwaadaardige vorm van huidkanker. In 2009 overleden in Nederland 794 patiënten aan de gevolgen van deze ziekte.¹ De verwachting is dat de incidentie van cutane melanomen in 2015 zal zijn toegenomen van de huidige 4000 naar ongeveer 4800.² Van de cutane melanomen is ongeveer 15% gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied. Zoals dit geldt voor nagenoeg alle kwaadaardige aandoeningen, blijft vroegdiagnostiek prognostisch zeer relevant. In de meeste gevallen zal de dermatoloog als eerste in het diagnostisch traject betrokken raken. Als poortwachter van het hoofd-halsgebied mag van de KNO-arts en van de KNO-arts/hoofd-halschirurg worden verwacht dat hij/zij op de hoogte is van de diagnostiek van regionale metastasering en van de lokale en regionale behandelingsmogelijkheden.

Tabel 1. Risicofactoren voor het ontstaan van melanomen: het ABCDE-systeem.

Asymmetry	Grilligheid van vorm en oppervlak
Border	Vage begrenzing
Color	Onregelmatige pigmentaties
Diameter	Meer dan 6 mm
Evolving	Veranderingen van bovenstaande, alsmede bloedend, jeukend en korstend

Daarbij is het niet uitgesloten dat een melanoom zich presenteert als halskliermetastase van onbekende primaire origine, waardoor patiënten zich dikwijls in het diagnostisch traject juist als eerste bij de KNO-arts zullen melden. Ten slotte kan de KNO-arts worden geconfronteerd met de nazorg van gecompliceerde chirurgische of systemische behandelingen van verder gevorderde stadia van het melanoom.

Etiologie en pathologie

Bekende risicofactoren voor het ontstaan van een melanoom zijn haarkleur (rood en blond), een lichte huidskleur, aanwezigheid van meer dan 50 gewone moedervlekken, eerdere melanomen, zonverbrandingen op jonge leeftijd en de aanwezigheid van atypisch naevi.^{3,5} Van oudsher wordt voor de beoordeling van atypisch naevi het ABCDE-systeem gehanteerd (tabel 1). De ABCDE-criteria kunnen helpen een klinisch onderscheid te maken tussen een niet-verdachte en een verdachte naevus. *Figuur 1* laat zien hoe een aanvankelijk als atypische naevus geduide huidafwijking in de hals zich in een periode van acht jaar tot melanoom ontwikkelt.

In circa 5% van de gevallen is het melanoom onderdeel van een familiale aandoening. De diagnose van het zogenaamde FAMMM-syndroom (*Familial Atypical Multiple Mole/Melanoma syndrome*) kan op klinische gronden worden gesteld als melanoom voor-

Dr. W.M.C. Klop,
afdeling Hoofd-hals-
chirurgie en -oncologie,
NKI-AvL/AMC

Prof. Dr. A.J.M. Balm,
afdeling Hoofd-hals-
chirurgie en -oncologie,
NKI-AvL/AMC

Dr. J.P.W. van der Veen,
afdeling Dermatologie,
NKI-AvL/AMC

Dr. O.E. Nieweg,
afdeling Oncologische
Chirurgie NKI-AvL/
AMC

Dr. J.A. van der Hage,
afdeling Oncologische
Chirurgie NKI-AvL/
AMC

Dr. P.J.F.M. Lohuis,
afdeling Hoofd-hals-
chirurgie en -oncologie,
NKI-AvL/AMC en
Diakonessenhuis
Utrecht/Zeist

Alle auteurs
participeren actief in het
Huid- en Melanoom
Centrum NKI/AvL

Correspondentieadres:
Dr. W.M.C. Klop
afdeling Hoofd-hals-
chirurgie en -oncologie
NKI-AvL, Amsterdam
Plesmanlaan 121
1066CX Amsterdam.
e-mail: m.klop@nki.nl



Figuur 1a. Een 34-jarige patiënte met een atypische naevus in de hals.



Figuur 1b. Dezelfde patiënte acht jaar later met een cutaan melanoom, breslowdikte 0,8 mm.

komt bij twee eerstegraadsfamilieleden of bij drie familieleden ongeacht de graad. Het belangrijkste met FAMMM geassocieerde gen is het CDKN2A (p16)-gen op chromosoom 9p.⁶

Melanomen worden ingedeeld naar groeipatroon. Bij het maligne melanoom *in situ* is de verspreiding van kwaadaardige melanocyten beperkt tot de epidermis en heeft nog geen verdere dieptegroei plaatsgevonden. Het is het laatste voorstadium van een infiltrerend melanoom. Het cutaan melanoom is onder te verdelen in vier belangrijke subtypen: het superficieel spreidend melanoom (70%), het nodulair melanoom (20%), lentigo maligna melanoma (5%) en het acrolentigineus melanoom (5%). Daarnaast bestaan nog het amelanotisch en desmoplastisch melanoom. Deze laatste melanomen zijn vaak lastiger te herkennen door de afwezigheid van pigment. In zeldzame gevallen kan een melanoom ontstaan op het slijmvlies (mond, neus en keelholte, vagina en anus) of in het oog. Deze varianten van melanoom worden in dit artikel buiten beschouwing gelaten. Het superficieel spreidend melanoom is het meest voorkomende subtype melanoom. Het kenmerkt zich door een horizontale groei en ontstaat in 25% van de gevallen uit een reeds langer bestaande naevus. Het nodulair melanoom is de meest agressieve vorm van melanoom. Het presenteert zich als een

donkere, gepigmenteerde, licht verheven afwijking. De groeiwijze is meer verticaal georiënteerd, met infiltratie van de diepere huidlagen. Het lentigo maligna melanoom komt met name voor in het gelaat en op oudere leeftijd en ontwikkelt zich uit een al langer bestaand lentigo maligna (M. Dubreuilh). Een lentigo maligna melanoom kenmerkt zich door een zeer trage ontstaanswijze, maar kan uiteindelijk wel metastaseren en moet derhalve net zo worden behandeld als andere vormen van melanoom. Het acrolentigineus melanoom behoort tot de minst voorkomende melanomen en ontstaat op de acra van het lichaam, namelijk de handen of de voeten.

Stadiëring

Een belangrijk doel van stadiëring van het melanoom is om tot een onderverdeling te komen in prognostische subgroepen. Belangrijke prognostische factoren van het melanoom zijn de aan- of afwezigheid van ulceratie en de breslowdikte. De breslowdikte meet in millimeters de afstand van de bovenzijde van de laatste levende laag (stratum granulosum) van de epidermis tot aan het diepste punt van de tumorinfiltratie van het melanoom (tabel 2). Het belang van de breslowdikte voor de prognose wordt ook onderkend in de in 2009 verschenen versie van de stadi-

Tabel 2. T-stadium volgens het AJCC-stadiëringsysteem.⁶

Breslow-dikte	T-stadium
≤ 1,0 mm	T1
1,01-2,0 mm	T2
2,01-4,0 mm	T3
> 4 mm	T4

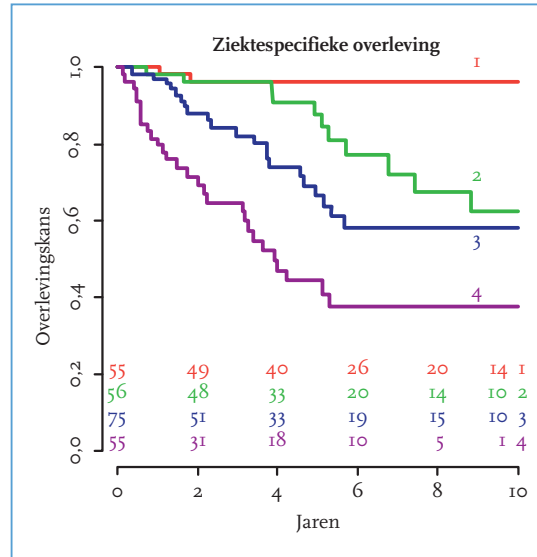
umclassificatie van de *American Joint Committee on Cancer Classification (AJCC)*, waarin de breslowdikte een bepalende factor is voor het T-stadium.⁷ Gebaseerd op gegevens van bijna 40.000 melanoompatiënten werd een 10-jaarsoverleving van 92% vastgesteld bij patiënten met een T1-melanoom, 80% in geval van een T2-melanoom, 63% in geval van een T3-melanoom en van 50% bij patiënten met een T4-melanoom. Een serie van 253 opeenvolgende hoofd-halsmelanoompatiënten (figuur 2) die in ons instituut zijn behandeld, toont een vergelijkbaar patroon.⁸

Stadiëren van het melanoom is ook van belang voor het vaststellen van het type behandeling. Grofweg kan er een indeling worden gemaakt in lokale ziekte (stadium I en II), regionale ziekte (stadium III) en gedissemineerde ziekte (stadium IV).

De Nederlandse Melanoom Werkgroep conformeert zich aan de 2010 AJCC-stadiëring en adviseert deze integraal en ongewijzigd in te voeren.⁹ De nieuwste en volledige melanoomstadiëring is te downloaden via <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html>.

Diagnostiek en behandeling bij stadium I en II

Iedere voor melanoom verdachte huidafwijking dient histologisch te worden onderzocht. Hiertoe wordt een diagnostische excisie tot in de subcutis met een huidmarge van 2 mm geadviseerd. Na bevestiging van de diagnose melanoom volgt een re-excisie. De huidmarge van de re-excisie wordt bepaald door de breslowdikte. Bij een breslowdikte tot en met 2 mm betreft de marge 1 cm, daarboven 2 cm. In het hoofd-halsgebied, waar een beperkter reservoir aan omliggende huid bestaat, bestaat er consensus over een eventueel beperktere resectiemarge van het primaire melanoom, met een minimum van 1 cm. Patiënten bij wie een melanoom is vastgesteld met een breslowdikte van 1 mm of meer krijgen een schildwacht-



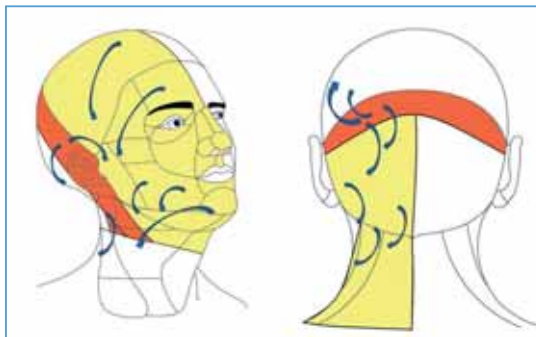
Figuur 2. Ziektespecifieke overleving naar breslowdikte van 253 patiënten behandeld voor een cutaan hoofd-halsmelanoom in het NKI-AvL in de periode 1988-2007. **1)** < 1,00 mm; **2)** 1,01-2,00 mm; **3)** 2,01 mm-4,00 mm; **4)** > 4,00 mm

klierprocedure aangeboden. Hiermee kunnen micro-metastasen in de regionale lymfeklieren worden aangetoond. Ondanks de complexe anatomie van het hoofd-halsgebied is gebleken dat met de huidige technieken bij bijna 100% van de patiënten de schildwachtklier kan worden gevonden met aanvaardbare morbiditeit. Bij ongeveer 20% van de patiënten die een schildwachtklierprocedure ondergaan, worden micrometastasen gevonden die met andere diagnostische methoden niet waren ontdekt.¹⁰ De vraag resteert echter wat deze tijdrovende procedure voor de overleving van de individuele patiënt betekent ten opzichte van een *wait and see*-beleid.

In de *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I)* werden in Australië, de Verenigde Staten en Europa 1269 patiënten met een melanoom gerandomiseerd tussen schildwachtklierbiopsie en een afwachtend beleid. Inclusie voor dit onderzoek was mogelijk voor alle locaties van huidmelanomen. Als bij de schildwachtklierprocedure een tumorpositieve klier werd gevonden, volgde regionale klierdissectie. Deze ingreep werd in de andere arm van het onderzoek pas verricht als de klieren klinisch of echografisch werden ontdekt.¹¹ Het onderzoek toonde geen significant verschil aan voor de melanoom gerelateerde vijfjaarsoverleving tussen de schildwachtklierbiopsiegroep (87,1%) en de groep met een afwachtend beleid (86,6%). Binnen de schildwachtklierbiopsiegroep bleek de vijfjaarsoverleving 72,3%



Figuur 3. Voorbeeld van een 65-jarige patiënt die zich presenteerde met een primair melanoom van de huid met rondom multiple satelliet en in-transit-metastasen in de huid.



Figuur 4. Schematische voorstelling van de lymfedrainagepatronen van de huid in het hoofd- halsgebied. De oranje band toont de waterscheiding. De gele vlakken tonen mogelijke primaire lokalisaties. De pijlen geven de te verwachten richting van de lymfedrainage aan.

voor patiënten met een tumorpositieve schildwachtklier en 90,2% voor patiënten met een tumor-negatieve schildwachtklier. Dit gerandomiseerde onderzoek toont overtuigend aan dat de schildwachtklierprocedure belangrijke prognostische informatie geeft. Een soortgelijke conclusie kan worden getrokken uit een recent onderzoek dat is verricht bij 65 opeenvolgende patiënten met een cutaan hoofd-halsmelanoom in het NKI-AvL [publicatie in voorbereiding]. Deze patiënten ondergingen een protocolaire re-excisie met de schildwachtklierprocedure. De driejaarsoverleving van 85% van de schildwachtklier-negatieve groep bleek significant te verschillen van de 35% driejaarsoverleving van de schildwacht-

klier-positieve groep. Of de schildwachtklierprocedure (en de mogelijk daaropvolgende eerder te starten regionale therapie) een gunstige bijdrage levert aan de uiteindelijke overlevingscijfers is op dit moment nog een punt van enige discussie, hoewel een aantal onderzoeken een overlevingswinst laat zien van ongeveer 20% bij klier-positieve patiënten.^{11,12}

Deze laatstgenoemde onderzoeken betroffen patiënten met melanomen op alle locaties van het lichaam, waarbij er na de schildwachtklierprocedure een completerende lymfeklierdissectie werd verricht. De prognostische waarde, de mogelijke overlevingswinst en de beperkte morbiditeit zijn in ons instituut voldoende reden om de schildwachtklierprocedure standaard aan te bieden bij patiënten met een primair melanoom met een breslowdikte van 1 mm of meer. Wanneer een schildwachtklier in de hals een melanoommetastase blijkt te bevatten, wordt in ons instituut conform de huidige richtlijnen een completerende halsklierdissectie verricht.

De noodzaak voor het uitvoeren van een aanvullende lymfeklierdissectie nadat een schildwachtklier met melanoommetastase is verwijderd, kan worden betwist. In minder dan 20% van de gevallen worden additionele melanoommetastasen gevonden in het dissectiepreparaat, ten koste van aanzienlijk meer morbiditeit.^{13,14} Daarnaast zal een deel van de patiënten ook kunnen worden gecureerd wanneer een regionale lymfeklierdissectie wordt verricht op het moment dat lymfekliermetastasen zich klinisch of echografisch manifesteren.

Om de noodzaak van een aanvullende regionale lymfeklierdissectie nader te onderzoeken is de *Multi-center Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II)* ontworpen. Deze wereldwijde MSLT-II randomiseert patiënten met een positieve schildwachtklier tussen regionale lymfeklierdissectie en observatie met echografie. In Nederland doen het UMC Groningen en het NKI-AvL aan dit onderzoek mee.

Diagnostiek en behandeling bij stadium III

Stadium-III-melanoom wordt gekenmerkt door satellieten, in-transit-metastasen en/of regionale lymfekliermetastasen. Satellieten worden veroorzaakt door verspreiding van tumorcellen via (sub)cutane lymfebanen, resulterend in subcutane laesies in de directe nabijheid van het primair melanoom (figuur 3). In-transit-metastasen zijn vergelijkbaar

met satellieten, maar bevinden zich per definitie op meer dan 2 cm afstand van de primaire laesie. Dit onderscheid wordt overigens in de recente AJCC-classificatie niet meer gemaakt. Regionale metastasen kunnen worden gevonden in de regionale lymfeklierbassins. Het is hierbij van belang te beseffen dat het melanoom een huidtumor is en dat daarom het regionale metastaseringspatroon aanzienlijk kan verschillen van dat van mucosale tumoren. *Figuur 4* laat schematisch zien dat de lymfedrainage wordt bepaald door de locatie van de primaire tumor ten opzichte van de zogenaamde ‘waterscheiding’. Als een melanoom posterieur is gelegen van deze waterscheiding, is er met name sprake van een posterolaterale drainage van lymfe richting niveau II-V inclusief de suboccipitale lymfeklierbassins. In geval van een anterieur gelegen melanoom, is de drainage meer antero-lateraal naar de glandula parotis en/of niveau I-V. Een melanoom op de waterscheiding kan zowel een anterieure als posterieure lymfedrainage vertonen.¹⁰

De behandeling van melanoommetastasen is overwegend chirurgisch. Satellieten en/of in-transitmetastasen worden bij voorkeur met een ruime marge verwijderd. Het ontstane huiddefect kan worden gesloten met behulp van een huidtransplantaat. In geval van regionale lymfekliermetastasering in afwezigheid van afstandmetastasen op de PET/CT en MRI van het brein wordt een (selectieve) halsklierdissectie toegepast. De uitgebreidheid van de (selectieve) halsklierdissectie wordt bepaald door het te verwachten lymfedrainagepatroon vanuit de primaire lokalisatie van het melanoom.¹⁰ Postoperatieve radiotherapie kan in geselecteerde gevallen de locoregionale controle verbeteren.¹⁵ Er is nooit aangetoond dat adjuvante therapie met interferon of andere medicamenten de langetermijnoverleving van stadium-III-melanoom verbetert.¹⁶

Diagnostiek en behandeling bij stadium IV

Stadium-IV-melanoom wordt gekenmerkt door op afstand gedissemineerde ziekte. Dit kan worden aangetoond met een PET-CT in combinatie met een MRI van de hersenen. Voor dit stadium van de ziekte is de langetermijnoverleving minder dan 10% en zijn de curatieve opties beperkt. In geselecteerde gevallen kan voor oligometastatische ziekte een chirurgische behandeling worden overwogen. In geval van klach-

Tabel 3. Follow-up na primair melanoom.

	Follow-upjaar					
	1 ^e	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6-10 ^e
* Frequentie standaardcontrole/jaar melanoom < 1 mm vgl's richtlijn	1	0	0	0	0	0
* Frequentie standaardcontrole/jaar melanoom < 2 mm vgl's richtlijn	4	3	2	2	2	0
* Frequentie standaardcontrole/jaar melanoom > 2 mm vgl's richtlijn	4	3	2	2	2	1
** Frequentie standaardcontrole/jaar melanoom < 1 mm vgl's richtlijn	4	3	2	1	1	1

* Aanbevelingen volgens de landelijke richtlijn, versie 1.4 van het melanoom van de huid.⁹

** Aanbevelingen volgens de NKI-AvL-richtlijn voor het hoofd-halsmelanoom; dit zijn over het algemeen stadium-II- en -III-melanomen.

ten kan palliatief worden behandeld met het chemotherapeuticum dacarbazine (DTIC) of het immuuntherapeuticum interferon- α . Deze middelen geven een beperkte respons met in geval van interferon- α een significante toxiciteit.

Follow-up en recidiefbehandeling

De reguliere follow-up (*tabel 3*) na behandeling van een hoofd-halsmelanoom bestaat uit een algemene lichaamsinspectie door de dermatoloog en een loco-regionale inspectie en palpatie door de KNO-arts/hoofd-halschirurg. Bij twijfel kan een echo van de hals en parotis met zo nodig een cytologische punctie worden verricht. In ons instituut wordt voor patiënten met stadium-III-melanoom gedurende de follow-up de tumormarker S-100B bepaald. Wanneer het serum S-100B initieel te hoog is ($\geq 0,15 \mu\text{g/l}$), of stijgt na behandeling, is dat een slecht prognostisch teken.¹⁷ In geval van een duidelijke stijging van het serum S-100B wordt gezocht naar metastasen met een PET/CT en MRI.

Een lokaal recidief, satellietmetastasen en in-transitmetastasen komen bij enkele procenten van eerdere behandelde patiënten voor (*figuur 5*). De behandeling van een lokaal recidief in het hoofd-halsgebied is bij voorkeur een radicale chirurgische resectie. Bij multiple satellietlaesies/in-transit-metastasen in het hoofd-halsgebied wordt om cosmetische en functionele redenen in de palliatieve situatie vaak gekozen voor een meer beperkte laserexcisie/-ablative.

De kans op lymfekliermetastasen na een primaire behandeling is ongeveer 20%. Bij reeds bewezen regionale metastasen wordt de aanwezigheid van



Figuur 5. Voorbeeld van een 78-jarige patiënt initieel behandeld met diagnostische excisie en therapeutische re-excisie voor een nodulair melanoom (breslowdikte 2,9 mm). Kort na de re-excisie ontwikkelde patiënt multiple in-transit-metastasen.

afstandmetastasen onderzocht. Uit recent onderzoek is gebleken dat een aanvullende PET/CT bij 37% van de patiënten met een regionale metastase tot een beleidsverandering leidt.¹⁸ In geval van regionale lymfekliermetastasering wordt een therapeutisch regionale lymfeklierdissectie verricht. Radiotherapie na een lymfeklierdissectie kan worden overwogen bij krappe resectiemarges, bij de aanwezigheid van multiple positieve klieren en bij extracapsulaire tumorgroei.^{15,19} Toevoeging van hyperthermie aan de radiotherapie verbetert de lokale controle bij een lokaal recidief of huidmetastasering.²⁰

Conclusie

De incidentie van het cutaan melanoom in het hoofd-halsgebied vertoont een duidelijke stijging. Curatiekansen zijn sterk gekoppeld aan het stadium van de ziekte. Vroege herkenning van deze aandoening is derhalve noodzaak, zowel wat betreft de primaire tumor als de regionale metastasering. De schildwachtklierprocedure heeft in dit verband een belangrijke voorspellende waarde voor de prognose. De behandeling van het primaire en regionaal gemetastaseerde melanoom is chirurgisch, waarbij voor primaire excisie vanwege cosmetische bezwaren in het hoofd-halsgebied beperktere marges mogen worden gehanteerd. Adjuvante radiotherapie heeft slechts betekenis voor het behoud van locoregionale controle zonder bewezen effect op overleving. Met DTIC en interferon- α kan slechts een beperkte respons worden bereikt bij patiënten met op afstand gemetastaseerde ziekte.

Abstract

The incidence of cutaneous melanoma of the head and neck is rising. Melanoma is a highly curable disease when diagnosed in an early phase. This means that early detection of a primary melanoma or metastases by the physician can have significant impact on the prospects of melanoma patients. The sentinel node procedure has an important prognostic value. Treatment of primary head and neck melanoma and regional metastases is exclusively surgical as a rule. The optimal resection margin for thick (> 2 mm) is 2 cm. Narrower resection margins for the primary melanoma in the head and neck region are justified to prevent for cosmetic or functional morbidity. Adjuvant radiotherapy may be given after regional neck dissection to improve loco-regional control. Systemic therapy consists of DTIC and interferon-alpha: responses are usually partial and rarely of long duration.

Keywords

Diagnosis, therapy, melanoma, skin, head and neck

Literatuur

1. www.statline.cbs.nl.
2. www.ikcnet.nl.
3. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet.* 1995;11(3):328-30.
4. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer.* 2007; 112(5):1116-22.
5. Armstrong B. Epidemiology of cutaneous melanoma and current trends. In: Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR (eds). *Textbook of melanoma.* London: Martin Dunitz, 2004: p 65-80.
6. Puig S, Malvehy J, Badenas C, et al. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol.* 2005;23:3043-51.
7. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206.
8. De Haas CM, Klop WMC, Van Werkhoven E, et al. Evaluatie van meer beperkt excisiemarges bij de behandeling van melanomen in het hoofd-halsgebied. Posterpresentatie 215^e KNO vergadering november 2009.
9. Nederlandse Melanoom Werkgroep. Melanoom van de huid: Landelijke richtlijn, versie 1.4.
10. Klop WMC, Veenstra HJ, Vermeeren L, Nieweg OE, Balm AJM, Lohuis PJFM. Assessment of lymphatic drainage patterns and implications for the extent of neck dissection in head and neck melanoma patients. *J Surg Oncol.* 2011;103(8):756-60.

11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 28;355(13):1307-17.
12. Kretschmer L, Hilgers R, Mohrie M, et al. Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphonodectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer.* 2004;40:212-8.
13. Ellis MC, Weerasinghe R, Corless CL, Vetto JT. Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes. *Am J Surg.* 2010;199(5):663-8.
14. Wiener M, Acland KM, Shaw HM, et al. Sentinel node positive melanoma patients: prediction and prognostic significance of nonsentinel node metastases and development of a survival tree model. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):1995-2005.
15. Hamming-Vrieze O, Balm AJ, Heemsbergen WD, Hooft van Huysduynen T, Rasch CR. Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(8):795-800.
16. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim JG, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1670-7.
17. Tarhini AA, Stuckert J, Lee S, Sander C, Kirkwood JM. Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup Trial ECOG 1694. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):38-44.
18. Aukema TS, Valdés Olmos RA, Wouters MW, et al. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(10):2773-8.
19. Shen P, Wanek LA, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol.* 2000;7(8):554-9.
20. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet.* 1995; 345(8949):540-3.



PENTAX

importateur - invoerder
veranneman
audiologie



VERANNEMAN & PENTAX:
Samen toonaangevend in KNO flexibele Nasolaryngoscopie & directe starre video Stroboscopie.

PENTAX Nederland B.V.
Life Care
4822 NK BREDA – Nederland
Tel : 076-531 30 31
Fax : 076-531 30 00
E-mail : Lifecare@pentax.nl



PENTAX

www.pentaxlifecare.nl