

Malignt melanom – diagnostikk og behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Malignt melanom er en av de hyppigste kreftformer hos unge voksne i Norge. Tidlig diagnose og behandling er avgjørende for prognosen.

Materiale og metode. Artikkelen er i hovedsak basert på artikler fremskaffet ved søk på Medline og PubMed og på det norske handlingsprogrammet for malignt melanom.

Resultater og fortolkning. Melanomets tykkelse er viktigste prognostiske faktor. Det er avtakende overlevelse med økende tykkelse av primærtumor. Pasienter med lokalisert sykdom skal kontrolleres regelmessig i inntil fem år. Kirurgi er behandlingen av primærtumor, lokalt residiv og metastaser når dette er mulig. Ved regionale lymfeknutemetastaser skal det gjøres radikal lymfeknutetoalekt, med kurasjon som mål. Det finnes ingen kurativ kjemoterapi ved metastatisk sykdom. Dacarbazin har vært det mest brukte cytostatikum i mange år, men responsen er forbigående hos de 10–20 % av pasientene der det er effekt, og behandlingen er ikke livsforlengende. Palliativ regional perfusjonsbehandling med melfalan og TNF- α (tumornekrosefaktor- α) gir meget god respons hos pasienter med ekstremitetslokaliserde metastaser. Noen har nytte av strålebehandling postoperativt (f.eks. etter fjernet lokalt residiv) og som palliasjon ved metastaser. Det pågår flere kliniske studier med kjemoterapi, immunterapi, vaksiner og kombinasjonsbehandling. Av forebyggende tiltak er det særlig viktig å unngå solforbrenning.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kari Dolven Jacobsen

kari.dolven.jacobsen@radiumhospitalet.no
Fagområdet medikamentell behandling
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
0310 Oslo

Sophie D. Fosså

Seksjon for langtidsoppfølging

Steinar Aamdal

Fagområdet klinisk kreftforskning
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
og
Universitetet i Oslo

Tidsskriftet publiserte i 2004 en oversiktsartikkel om behandling av malignt melanom (1). Vi har erfart at det er behov for gjentatt og ytterligere opplysning om melanom til pasienter, pårørende og kolleger og ønsker med denne artikkelen å gi slik oppdatert informasjon til primærleger, kirurger og andre leger som behandler pasienter med malignt melanom. Målet er å øke interessen for og kunnskapene om melanom slik at pasienten kan få riktig behandling så tidlig som mulig. Vi ønsker å bidra til at alle aktuelle behandlingsmodaliteter blir vurdert, også når det ikke er mulig å kurere sykdommen. Artikkelen er bygd på søk i Medline og PubMed, på det norske handlingsprogrammet for melanom og på egne erfaringer.

Forekomst og risikofaktorer

Det registreres om lag 1 000 nye tilfeller av malignt melanom per år i Norge (2), og insidensratene her i landet er blant de høyeste i verden. Malignt melanom er en av de hyppigste kreftformer hos unge voksne (2). I aldersgruppen 15–29 år er det den hyppigste kreftform hos kvinner og utgjør 24 % av alle nye krefttilfeller. Hos menn er melanom den hyppigste kreftform i aldersgruppen 30–54 år og utgjør her 11 % av alle nye krefttilfeller. Malignt melanom forekommer svært sjelden hos barn og ungdom under 15 år, men utgjør 4 % av alle krefttilfeller i aldersgruppen over 55 år (2).

I Norge avtar insidensen med økende breddegrad. Forekomsten er nesten dobbelt så høy i solrike fylker som Aust-Agder, Vestfold og Østfold sammenliknet med de nordligste fylkene (2).

Genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle i utviklingen av malignt melanom. 5–10 % av melanomene forekommer familiært. Det antas at melanomgener på kromosom 9p21 og 1p22 er ansvarlig for en del av disse (3, 4). Atypisk nævus-syndrom representerer

også en risikofaktor (5). Dette syndromet innebærer blant annet malignt melanom blant første- eller annengradslektninger og et stort antall nævi (> 50), hvorav noen atypiske, dvs. med diameter $\geq$ 5 mm, asymmetri og uregelmessig avgrensning og pigmentering. Et stort antall benigne nævi er også en risikofaktor for å utvikle melanom (6).

Medfødte nævi med diameter > 20 cm eller nævi som inntar > 5 % av kroppsoverflaten, såkalte kjempenævi, har økt risiko for malignitetsutvikling (7). Pasienter med atypisk nævus-syndrom og personer med kjempenævi bør derfor følges av dermatolog (1). Mennesker som er lyse eller rødlige i hud og hår og lett blir solbrent er mer utsatt for å få melanom enn personer med mørkere hudfarge (8).

Ultrafiolett stråling (UV-stråling), spesielt i form av intermitterende solesponering med høy intensitet, og gjentatte solforbrenninger er viktigste eksterne årsaker til utvikling av melanom (9). Viktig er total akkumulert UV-eksponering for utvikling av lentigo maligna-melanomer. Sollysets UV-B-stråler gir solbrenthet og spiller en stor rolle i utviklingen av melanom. UV-A-strålene er også av betydning, i tillegg til at de gir aldring av huden og kan forårsake polymorft solesantem («soleskem») (10). Solarier avgir hovedsakelig UV-A-stråler, men også noe UV-B.

Det foreligger en rekke studier der det er funnet assosiasjoner mellom kjemikalier som polyvinylklorid, arsenikk, polysykliske hydrokarboner, skjæreloljer og asbest og forekomst av melanomer (11).

Diagnostikk

Malignt melanom kan oppstå der det finnes melanindannende celler – i hud, i slimhinner (som munnhule, nesekavitet, bihuler, tarm-



Hovedbudskap

- Tidlig diagnose og eksisjon av primærtumor er avgjørende for prognosen ved malignt melanom
- Pasienter med lokalisert sykdom skal kontrolleres regelmessig i inntil fem år
- Aktuelle behandlingsmodaliteter som kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling bør vurderes og diskuteres med den enkelte pasient
- Nye studier er nødvendig for å finne frem til mer effektiv behandling

slimhinne og ytre genitalslimhinne), i øyne og i lymfeknuter. Omkring 90 % oppstår i hud. I 8–10 % av tilfellene er primærtumors lokalisasjon ukjent, og diagnosen stilles på grunn av metastaser. Ved diagnosetidspunktet har om lag 85 % av pasientene lokalisert sykdom (12), bekreftet ved forespørsel til Kreftregisteret i 2006.

Når en nævus begynner å vokse (diameter ofte ≥ 6 mm), får uregelmessig eller uskarp avgrensning, endrer pigmentering (ofte med mørkere, eventuelt rødlige eller hvite områder), klør og/eller ulcererer og blør, er det grunn til å mistenke malignt melanom. ABCD-regelen er lett å huske: A for *asymmetry*, B for *border*, C for *colour* og D for *diameter*. En annen enkel regel er at maligne melanomer ofte skiller seg fra øvrige hudlesjoner.

Dermatoskopet muliggjør overflatemikroskopi av hudlesjoner og kan være et nyttig hjelpemiddel for dermatologer og andre spesielt interesserte leger.

Maligne melanomer kan vise seg under forskjellige kliniske bilder, som inndeles i fire hovedtyper (fig 1):

- Malignt melanom av typen med superfisiell spredning
- Nodulært malignt melanom
- Lentigo maligna-melanom
- Akralt lentiginøst melanom

Malignt melanom av typen med superfisiell spredning utgjør om lag 70 % av melanomene. De viser seg som en lett elevet, uregelmessig avgrenset og farget lesjon. Den horisontale vekstfase kan vare i flere år før de infiltrerer. Nodulært malignt melanom utgjør 10–15 % og viser seg som en knute, ofte med sort til blålig farge, eventuelt med rødlige partier. De metastaserer tidligere. Lentigo maligna-melanomer oppstår typisk på sol-eksponert hud, oftest i ansiktet hos eldre. De viser seg som en lys brun, langsomtvoksende lesjon som etter hvert kan metastasere. Akralt lentiginøst melanom sitter distalt på ekstremitetene, eventuelt under neglene. Det kan gå lang tid før pasienten oppdager dem, og de blir ofte ikke tatt alvorlig.

Amelanotiske melanomer utgjør 1,5–2 % av alle melanomer. De består av celler uten melaninproduksjon og er uten pigmentering – av farge hvit til rødlig. De er hurtigvoksende og diagnostiseres ofte først når pasienten har fått metastaser.

Behandling av primærtumor

Ved klinisk mistanke om malignt melanom skal tumor eksideres in toto, vanligvis i form av en elliptisk eksisjon med lengste akse langs Langers linjer (linjer som svarer til de synlige hudfolder) for å oppnå best mulig kosmetisk resultat. Ved elliptisk eksisjon av større lesjoner velger man ofte å legge den lengste akse i retning med lymfedrenasjen for å unngå ødem etter eventuell ytterligere kirurgisk behandling (reeksisjon). Ved større lesjoner kan man foreta incisjonsbiopsi, gjerne stansebiopsi.

Ved histologisk verifisert malignt melanom gjøres utvidet eksisjon. Det bør gjøres ned til underliggende fascie. Fascien eksideres når det er tumorvekst ned til den. De anbefalte hudmarginer ved utvidet eksisjon er med tiden blitt mindre og avhenger av melanomets tykkelse (tab 1) (1). Marginer > 1 cm gir ikke forlenget sykdomsfritt intervall eller bedre overlevelse ved tumortykkelse < 2 mm (13). Det er påvist litt høyere forekomst av lokoregionalt residiv ved fri margin på 1 cm sammenliknet med 3 cm ved tumortykkelse > 2 mm, men det er lik overlevelse (14).

Ved lokalavansert melanom der radikal kirurgi ikke er mulig, vil strålebehandling være aktuelt.

Behandling av lokalt residiv og metastaser

To tredeler av pasientene som får residiv, får første residiv lokoregionalt, en tredel får første residiv i form av fjernmetastaser (15). Med lokalt residiv menes tumorvekst ≤ 5 cm fra arret, in transit-tumorer betyr metastaser i lymfebanene mellom primærtumor og regionale lymfeknuter (fig 2).

Behandlingen av lokalt residiv og metastaser er kirurgisk så langt dette kan gjennomføres. Det er vanligvis liten og forbigående effekt av kjemoterapi ved malignt melanom. Likevel vil kjemoterapi eller strålebehandling ofte bli forsøkt ved inoperable eller multiple metastaser.

Lymfeknutemetastaser

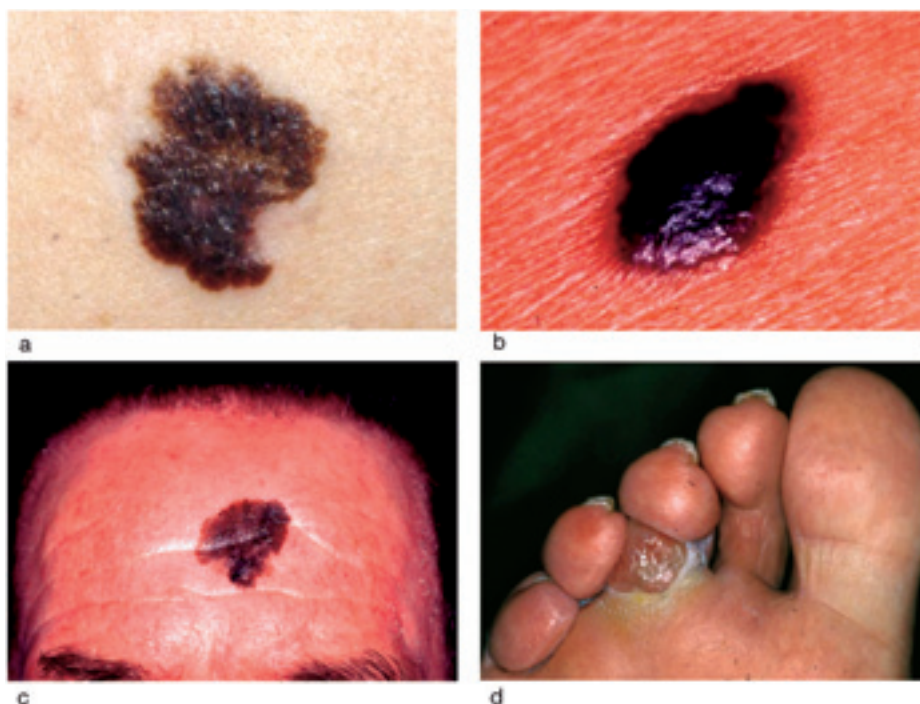
Ved etablerte lymfeknutemetastaser skal det gjøres radikal lymfadenektomi dersom pasienten ikke har metastaser for øvrig. Inten-

Tabell 1 Anbefalte eksisjonsmarginer for primært malignt melanom i hud (Norge)

Type melanom og tumortykkelse	Eksisjonsmarginer (in vivo)
In situ/lentigo maligna	0,5 cm
≤ 1 mm	1 cm
1–2 mm	1 cm
2–4 mm	2 cm
> 4 mm	2–3 cm

sjonen er kurasjon, men også å oppnå lokal kontroll. Det er foreløpig usikkert om pasienten bør få adjuvant postoperativ strålebehandling, men i enkelte tilfeller kan det gi bedre lokal sykdomskontroll (16). Studier tyder på at alle pasienter med malignt melanom i hode-hals-regionen og lymfeknutemetastaser på halsen, særlig med perinodal tumorvekst, kan ha nytte av postoperativ strålebehandling (17).

I tidligere studier er det ikke vist sikker effekt av adjuvant kjemoterapi. Kirkwood og medarbeidere publiserte i 1996 den første randomiserte studie som viste effekt av adjuvant immunterapi (18). Høydose interferon- α -2b ga signifikant forlengelse av sykdomsfritt intervall og overlevelse. Senere studier fra Kirkwoods gruppe og en stor europeisk studie (EORTC) har derimot vist at adjuvant interferon riktignok kan utsette tilbakefallet, men at behandlingen ikke har livsforlengende effekt. En nordisk studie med adjuvant behandling til pasienter som var radikaloperert for regionale lymfeknutemetastaser eller hadde melanom med tykkelse > 4 mm, ble startet i 1996. Inklusjo-



Figur 1 a) Malignt melanom av typen med superfisiell spredning, b) nodulært melanom, c) lentigo maligna-melanom, d) amelanotisk melanom. Foto Rikshospitalet-Radiumhospitalet



Figur 2 a) Lokalt residiv og b) in transit-metastaser på lår. Foto Rikshospitalet-Radiumhospitalet

nen i studien ble avsluttet sommeren 2004, men resultater vil foreligge først om 1–2 år.

De senere års utvikling av teknikker for vaktpostlymfeknutebiopsi (sentinel node biopsy) har gjort det mulig å identifisere mikrometastaser til regionale lymfeknuter. Vaktpostlymfeknutebiopsi gir en mer nøyaktig stadieinndeling og bedre informasjon om prognosen. Det er imidlertid ikke lengre overlevelse etter lymfeknutetoalett hos pasienter der det er påvist tumorvev ved biopsi av vaktpostlymfeknute enn hos dem som først er blitt operert etter at det er palpert lymfeknutemetastaser (19).

Ekstremitetslokaliserte metastaser

Inoperable ekstremitetslokaliserte metastaser er vanlig indikasjon for regional kjemoterapi. Fra 1977 ble det vanlig å gi regional kjemoterapi, vanligvis dacarbazin intraarterielt, kombinert med strålebehandling. Det var mulig å oppnå langvarig komplett remisjon med slik behandling (20).

Fra 2000 er denne kombinasjonsbehandlingen gradvis blitt erstattet av isolert perfusjonsbehandling. Det lages et lukket system ved å legge kateter i arterie og vene til aktuelle ekstremitet. Disse kobles til et eksternt kretsløp, en hjerte-lunge-maskin. Dette gjør det mulig å gi høye doser cytostatika med minimale systemiske bivirkninger og akseptabel regional toksisitet. Melfalan kombinert med TNF- α (tumornekrosefaktor- α) settes i det eksterne kretsløp. Hos 90 % av pasientene er det effekt av behandlingen, og 70 % oppnår

komplett remisjon, slik at amputasjon i de fleste tilfeller kan unngås (21).

Fjernmetastaser

Malignt melanom kan metastasere nærmest hvor som helst, men oftest til lymfeknuter, hud, lunger, lever, skjelett, tarmtractus og hjerne. Ved fjernmetastaser bør det utføres kirurgisk behandling så langt det lar seg gjøre, spesielt når det dreier seg om et begrenset antall metastaser. Det kan gjelde solitære lunge- og hjernemetastaser og levermetastaser i et begrenset område. Kirurgisk reseksjon av en solitær hjernemetastase og postoperativ strålebehandling gir bedre lokal kontroll og økt totaloverlevelse sammenliknet med strålebehandling alene eller observasjon (22).

Gastrointestinale metastaser er oftest lokalisert til tynntarmen og kan gi ukarakteristiske abdominale symptomer og anemi. Det kan være hensiktsmessig å fjerne slike metastaser før de forårsaker ileus. Kirurgisk behandling er også aktuelt ved skjelettmetastaser der det foreligger fraktur eller fare for det.

Strålebehandling

Strålebehandling kan gi god palliasjon, med objektiv remisjon hos 50 % av pasientene og lokal kontroll ved metastaser (23), men det er store variasjoner i strålefølsomheten. Vanlige indikasjoner for strålebehandling er:

- Postoperativ behandling ved usikker radikalitet og hvor reoperasjon ikke er aktuelt, for eksempel etter lymfeknutetoalett, eksimerpt lokalt residiv eller etter hjerne- og skjelettmetastasekirurgi.
- Gjentatte lokoregionale residiver.
- Hudmetastaser som ikke kan fjernes kirurgisk og er symptomgivende, de kan være smertefulle, blødende, illeluktende eller kosmetisk sjenerende.
- Skjelettmetastaser som forårsaker smerter eller frakturrisiko.
- Metastaser som komprimerer eller truer viktige strukturer som sentralnervesystemet og sentrale luftveier. Strålebehandlingen kan eventuelt kombineres med kirurgisk behandling som laminektomi og stabilisering av columna eller nedleggelse av stent i luftveiene.

Ved hjernemetastaser i begrenset område der kirurgisk inngrep ikke er aktuelt, bør stereotaktisk strålebehandling vurderes. Målsettingen er å gi høy stråledose mot et velavgrenset volum. Studier har vist forbigående lokal kontroll hos 85–90 % av pasientene med denne behandlingen og median overlevelsestid på ni måneder ved solitære metastaser og på sju måneder ved multiple metastaser (22, 24).

Systemisk kjemoterapi

Indikasjonen for systemisk kjemoterapi er metastaser som ikke kan fjernes kirurgisk eller strålebehandles. Dacarbazin er fortsatt det mest brukte cytostatikum ved malignt melanom. Vanlig dosering er 1 000 mg/m² intravenøst hver tredje uke. Responsen hos

de 10–20 % av pasientene der det er effekt, er forbigående – med median varighet på 6–7 måneder. Behandlingen har ikke livsforlengende effekt (25). Nitrosoureapreparater kom i bruk i 1960-årene, og lomustin blir fortsatt brukt, men responsratene er lavere enn for dacarbazin. Temozolomid er et nytt medikament, med den fordel at det finnes i tablettform. Sammenliknende undersøkelser med dacarbazin viser at responsraten er tilnærmet den samme (26).

Eksperimentell behandling

Det har vært utført et stort antall studier for om mulig å finne en mer effektiv behandling enn dacarbazin. Ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet pågår det således studier med forskjellige typer kjemoterapi, blant annet CP-4055, en ester av Ara-C, for pasienter med inoperable metastaser som ikke har fått kjemoterapi tidligere. Det er nettopp startet en studie (fase 1) med Gimatecan, en topoisomerasehemmer, med pasienter med inoperable metastaser som har progrediert etter minst ett tidligere kjemoterapiregime.

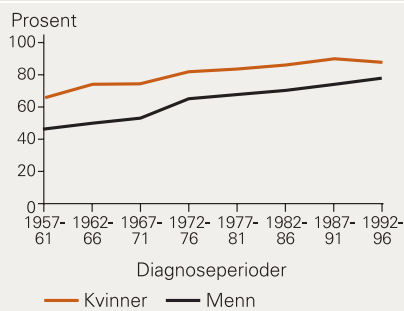
Thalidomid hemmer angiogenesen, men har som monoterapi ikke vist god nok anti-tumoreffekt. Det ser ut som om midlet virker synergistisk med enkelte cytostatika (27).

Malignt melanom er en av de mest immunogene kreftformer som finnes. Kombinasjonsbehandling med kjemoterapi og immunterapi (interleukin-2 og interferon- α), såkalt biokjemoterapi, ved inoperable metastaser har gitt responsrater på opptil 50 % i enkelte studier. Senere har imidlertid flere sammenliknende studier vist at effekten ikke er bedre enn det som oppnås med dacarbazin alene.

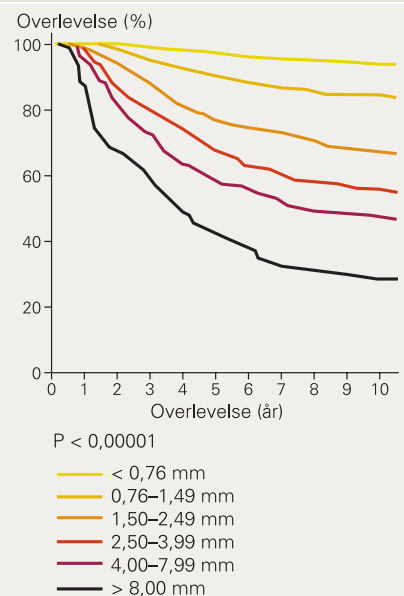
Immunapparatet kan stimuleres ved bruk av melanomceller eller cellekomponenter i form av vaksiner. Det finnes forskjellige typer vaksiner. De kan fremstilles fra pasientens tumorceller, fra melanomceller i kultur, fra bestanddeler av maligne cellers cellemembran (gangliosider) og av peptider eller spesifikke proteiner på tumorcellenes overflate. Multiple peptider kan gis i én vaksine, og immunogeniteten opprettholdes til tross for konkurranse om bindingssteder. Det mangler resultater av randomiserte studier som beviser effekten av vaksine ved melanom. Det pågår en studie ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet med mRNA-transfektete dendritceller fra pasientens tumorvev (DC-vaksine) for dem som er operert for regionale lymfeknutemetastaser og ikke har annen påvisbar sykdom. Inklusjonen i en studie med adjuvant gangliosidvaksine for pasienter med melanom med tykkelse > 1,5 mm er nettopp avsluttet, det samme er tilfellet for en studie for pasienter med utbredt sykdom der telomerasepeptidvaksine kombineres med temozolomid. Resultater fra nevnte studier foreligger ennå ikke.

Oppfølging og prognose

I Norge har man til nå i henhold til WHO's anbefaling ment at pasienter med lokalisert sykdom skal kontrolleres regelmessig i ti år.

Figur 3

Femårs relativ overlevelse relatert til diagnoseperiode på grunnlag av data fra Kreftregisteret i Norge (2)

Figur 4

Tiårsoverlevelse relatert til primærtumors tykkelse. Modifisert etter Balch og medarbeidere (12)

Norsk melanomgruppe foreslår i revidert handlingsprogram fra 2006 oppfølging ut fra tumortykkelse og sykdomsstadium, i samsvar med retningslinjer fra den britiske melanomgruppen (28):

- Ved malignt melanom in situ anbefales en enkelt kontroll for informasjon, vurdering av arret og opplæring i egenkontroll og solvetregler.
- Ved malignt melanom med Breslows tykkelse < 1 mm anbefales kontroll hver 3. måned i tre år, deretter ved behov.
- Ved Breslows tykkelse > 1 mm anbefales kontroll hver 3. måned i tre år, deretter hver 6. måned i to år.

Det viktigste formålet med kontrollene er å diagnostisere lokalt og regionalt residiv mens det fortsatt er operabelt og å diagnostisere eventuelle nye melanomer i huden. Det er ikke dokumentert at påvisning av fjernmetastaser før de gir symptomer gir for-

lenget levetid. Hos pasienter som ikke er med i kliniske studier, er det derfor ikke grunn til å gjøre rutinemessige røntgen- og laboratorieundersøkelser dersom det ikke er mistanke om metastaser. Oppfølgingen ved påviste metastaser må gjøres individuelt.

Prognosen for pasienter med malignt melanom har bedret seg for begge kjønn de senere år (fig 3). Dette skyldes tidligere diagnose. Kvinner har bedre prognose enn menn (2) og eldre pasienter dårligere enn yngre (12, 29). Ved begrenset sykdom er primærtumors tykkelse viktigste prognostiske faktor (fig 4). Prognosen er dårligere ved ulcerasjon (12, 29). Primærtumors lokalisasjon er av betydning etter korreksjon for andre faktorer. Prognosen er best ved lokalisasjon til ansikt, hals og ekstremiteter og dårligst ved lokalisasjon til fot, hånd og subungualt (12).

Prognosen ved regionale lymfeknutemetastaser avhenger av antall metastaser (12). Tiårsoverlevelsen ved én metastase er om lag 50 %, ved 2–3 metastaser er den om lag 30 %. Prognosen er betydelig forverret ved ekstranodal vekst. Ingen studier har vist at profylaktisk lymfadenektomi bedrer prognosen (15). Studier kan tyde på at det er mulig å oppnå bedre lokoregional kontroll i tidlige stadier av melanom i hode-hals-regionen ved å utføre biopsi av vaktpostlymfeknute og radikalt halsglandeltoalekt ved lymfeknutemetastaser (30).

Median overlevelse for pasienter med fjernmetastaser er seks måneder, men varierer med bl.a. lokalisasjon av metastasene (12).

Forebyggende tiltak

Det er viktig å unngå solforbrenninger. Kreftforeningen anbefaler pauser fra solen, spesielt mellom klokken 12 og klokken 15, når den er på det sterkeste. Huden bør beskyttes med lette klær og solkrem med faktor 15 som beskytter mot både UV-B- og UV-A-stråler og i tillegg har filtre som reflekterer ultrafiolette stråler. Det er viktig å ta hensyn til hudtype. Barn og ungdom bør beskyttes ekstra omhyggelig. Bruk av solarium frarådes.

Vi takker Vigdis Opperud og Alv Dahl for hjelp med utarbeiding av manuskriptet.

Litteratur

- Helsing P. Behandling av malignt melanom. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 22: 2216–7.
- Cancer in Norway. Oslo: Kreftregisteret, 2001.
- Gillanders E, Juo SH, Holland EA et al. Localization of a novel melanoma susceptibility locus to 1p22. Am J Hum Genet 2003; 73: 301–13.
- Meyer LJ, Zone JH. Genetics of cutaneous melanoma. J Invest Dermatol 1994; 103: 112–6.
- Kraehn GM, Scharf M, Peter RU. Human malignant melanoma. A genetic disease? Cancer 1995; 75: 1228–37.
- Grob JJ, Gouvernet J, Aymard D et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. Cancer 1990; 66: 387–95.
- Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. Arch Dermatol 1996; 132: 170–5.
- Selvig E, Loeb M, Larsen TE et al. Forebygging og tidlig diagnostisering av malignt melanom. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 2316–8.
- Mackie RM, Marks R, Green A. The melanoma epidemic. Excess exposure to ultraviolet light is established as a major risk factor. BMJ 1996; 312: 1362–3.
- Moan J. Solstråling og melanomer – er det noen tvil om sammenhengen? Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 2321–5.
- Rockley PF, Trieff N, Wagner RF et al. Nonsunlight risk factors for malignant melanoma. Part I: Chemical agents, physical conditions and occupation. Int J Dermatol 1994; 33: 398–406.
- Balch CM, Soong S-J, Shaw HM et al. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. I: Balch CM, Houghton AN, Milton GW et al. red. Cutaneous melanoma. 2. utg. Philadelphia: Lippincott, 1992: 165–86.
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T et al. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma. A systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. Arch Surg 2002; 137: 1101–5.
- Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004; 350: 823–5.
- Meier F, Will S, Ellwanger U et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2002; 147: 62–70.
- Fife K, Thompson JF. Lymph-node metastases in patients with melanoma: what is the optimum management? Lancet Oncol 2001; 2: 614–21.
- Huber MR, Markovic SN. Adjuvant nodal radiotherapy for node positive head and neck melanoma: a single institution experience. Abstrakt 7537. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 716.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. The Eastern Cooperative Oncology Group trial E1684. J Clin Oncol 1996; 14: 7–17.
- Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. Cancer 1982; 49: 2420–30.
- Gundersen S, Hager B, Tausjø J. Strålebehandling og intraarteriell kjemoterapi med 5(3,3 dimetyl-1-triazeno)imidazole-4-karboksamid. Effekt ved ekstremitetslokalisert malignt melanom. Tidsskr Nor Lægeforen 1985; 105: 1617–9.
- Lejeune FJ, Kroon BB, Di Filippo F et al. Isolated limb perfusion: the European experience. Surg Oncol Clin N Am 2001; 10: 821–32.
- Margolin K, Douglas JG. Treatment of brain metastases from malignant melanoma. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2004: 512–6.
- Fenig E, Eidelevich E, Njuguna E. Role of radiation therapy in the management of cutaneous malignant melanoma. Am J Clin Oncol 1999; 22: 184–6.
- Meling TR, Helseth E, Unsgård G et al. Hjerne-metastaser hos voksne. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2179–82.
- Serrone L, Zeuli M, Sega FM et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 2000; 19: 21–34.
- Danson SJ, Middleton MR. Temozolomide: a novel oral alkylating agent. Expert Rev Anticancer Ther 2001; 1: 13–9.
- Hwu WJ, Krown SE, Munell JH et al. Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. J Clin Oncol 2003; 21: 3351–6.
- Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ et al. U. K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2002; 146: 7–17.
- Masback A, Olsson H, Westerlund J et al. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. Melanoma Res 2001; 11: 435–45.
- Lee JH, Essner R, Wanek L et al. Sentinel lymphadenectomy guided complete lymph node dissection improves loco-regional disease control in early-stage head and neck melanoma. Abstrakt 7552. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 719.

Manuskriptet ble mottatt 15.7.2005 og godkjent 21.9. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.