Naevi mélanocytaires et mélanome cutané

R. Dummer, M. Hess Schmid, G. Burg, J. Hafner

Dermatologische Klinik,
UniversitätsSpital Zürich

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. R. Dummer
Leitender Arzt
Dermatologische Klinik
Gloriastrasse 31
CH-8091 Zürich

dummer@derm.unizh.ch

Introduction

Presque chaque être humain présente des lésions cutanées mélanocytaires. Dans la population adulte, on s'attend en moyenne, par personne, à 20 naevi mélanocytaires cliniquement bénins. Dans de nombreux cas, les lésions sont le fait de troubles du développement embryonnaire. On suppose que lors de la migration des précurseurs mélanocytaires dans la peau, il se produit des rassemblements erronés de mélanocytes arrondis (cellules naeviques) qui, selon leur répartition dans l'épiderme et le derme, se manifestent cliniquement sous la forme de naevi mélanocytaires de type jonctionnel (cellules naeviques dans la couche inférieure de l'épiderme), de type composé (cellules naeviques dans l'épiderme et le derme) et de type dermique (cellules naeviques uniquement dans le derme). Ces naevi mélanocytaires communs ne comportent pratiquement pas de risque de transformation en mélanome et ne constituent donc pas une indication à l'excision. Ceci vaut également pour d'autres lésions hyperpigmentées telles que le lentigo simplex, le naevus bleu, le halonaevus, le naevus de Becker, le naevus spilus ainsi que le petit naevus mélanocytaire congénital (naevus pilosus et pigmentosus). La situation est plus difficile en présence de naevi mélanocytaires dits atypiques, caractérisés par une pigmentation variable et des limites peu nettes et irrégulières. Cette forme de naevus survient chez 5 à 10% de la population et présente un risque certain de se développer en mélanome malin. Cette forme de lésion devrait être soigneusement examinée au microscope de surface et, au moindre signe suspect, excisée complètement.

Bien que la plupart des mélanomes se développent sur une surface cutanée cliniquement sans particularité et non pas sur des naevi naevocellulaires, le nombre de naevi mélanocytaires bénins représente un important facteur de risque pour le risque individuel de mélanome. Les autres facteurs de risque pour le mélanome sont le nombre de lentigo actiniques, le type de peau (I et II), la couleur des cheveux (rouquins, blonds) et le nombre de coups de soleil dans l'enfance et l'adolescence. De récentes études montrent qu'une photo-protection efficace peut influencer favorablement le nombre de lésions mélanocytaires et en conséquence probablement également le risque de mélanome. Les études épidémiologiques en provenance d'Australie montrent aussi que dans ce continent l'incidence du mélanome régresse lentement dans les groupes d'âge plus jeunes, alors qu'elle augmente encore dans les groupes de personnes plus âgées. Ce qui pourrait signifier que les mesures de prévention primaire (mesures de protection solaire) auxquelles seuls les plus jeunes ont été éduqués, portent leurs fruits [1].

Tableau 1. Classification TNM du mélanome [5].

Classification T	Epaisseur de la tumeur	Ulcération
T1	jusqu'à 1 mm	a: sans ulcération et Level II/III
		b: avec ulcération ou Level IV/V
T2	1,01–2,0 mm	a: sans ulcération
		b: avec ulcération
T3	2,01–4,0 mm	a: sans ulcération
		b: avec ulcération
T4	>4,0 mm	a: sans ulcération
		b: avec ulcération
Classification N	**Nombre de ganglions atteints**	**Degré d'atteinte ganglionnaire**
N1	1 ganglion	a: micrométastases
		b: macrométastases
N2	2–3 ganglions	a: micrométastases
		b: macrométastases
		c: en transit/métastases satellites sans ganglion métastatique
N3	≥4 ganglions métastatiques ou métastases d'allure malpighienne ou métastases en transit/satellites avec ganglions métastatiques	
Classification M	**Lieu**	**LDH**
M1a	Métastases cutanées à distance, métastases sous-cutanées, métastases nodulaires	normal
M1b	métastases pulmonaires	normal
M1c	toutes les autres métastases viscérales	
	Toute métastase à distance	élevé

Epidémiologie

En Suisse, on estime actuellement à environ 1200 par année le nombre de nouveaux cas de mélanome cutané, avec une tendance à la hausse (Incidence: 12–15/100 000/année) [2].
Selon le rapport actuel de l'Association du registre suisse du cancer, l'incidence du mélanome malin chez les hommes (années 1994–1998) atteint la valeur maximale de 18,1/100 000/année dans le canton de Genève et la valeur minimale de 9,2/100 000/année en Valais. Dans le sexe féminin, c'est à Zurich qu'on a enregistré la valeur maximale de 15,1/100 000/année. L'incidence la plus faible (9,9) est en Valais. Si on compare les taux d'incidence en Autriche et en Suisse avec les autres pays européens, il apparaît que les deux pays alpins précités ont des incidences très élevées et qu'il s'agit avant tout de mélanomes de la tête et du cou. Cette constatation a conduit à l'hypothèse qu'une exposition plus intensive aux rayons UV joue un rôle (altitude) et que des activités récréatives fréquentes telles que marche en montagne et ski contribuent à ces incidences élevées dans les pays alpins [3].

Tableau 2. Groupes de staging proposés pour le mélanome cutané [5].

	Staging clinique			Staging pathologique		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III*	alle T	N1	M0			
		N2				
		N3				
IIIA				T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
IIIB				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
IIIC				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				tous T	N3	M0
IV	tous T	tous N	tous M1	tous T	tous N	tous M1

Le staging clinique comprend l'analyse histologique du mélanome primaire et la recherche clinique et radiologique de métastases.

Le staging pathologique comprend une analyse histologique du mélanome primaire et une analyse histopathologique des ganglions régionaux après lymphadénectomie partielle ou totale. Au stade pathologique 0 ou 1A, ces analyses ne sont pas nécessaires.

* Il n'existe pas de sous-groupe de stade III pour le staging clinique.

Pronostic

Le pronostic d'une tumeur individuelle peut être apprécié d'après l'**épaisseur de la tumeur selon Breslow** [4]. Cette évaluation consiste à mesurer histologiquement la tumeur entre la limite supérieure de la couche granuleuse jusqu'à son point d'extension le plus profond. Tandis que pour les épaisseurs de tumeur de 1 mm et en-dessous, la survie à 10 ans est de plus de 90%, elle est de moins de 50% pour une épaisseur de tumeur de 4 mm. Le taux de survie à 10 ans est d'environ 30% en cas de métastases loco-régionales et de moins de 5% en cas de métastases à distance. La répartition en stades de la maladie devrait se faire selon la nouvelle classification pTNM récemment publiée, reprise par l'UICC [6] (tabl. 1, 2).

Diagnostic différentiel des lésions mélanocytaires

Pour l'évaluation des lésions mélanocytaires, on suit d'abord la règle ABCDE avec laquelle on apprécie l'**A**symétrie, la **B**ordure (délimitation), la **C**ouleur, le **D**iamètre et l'**E**lévation de la lésion [7]. Peut-être est-ce mieux de remplacer «**E**lévation» par «**E**volution». Ceci surtout pour les petites altérations cutanées pigmentées dont le diamètre est encore inférieur à 5 mm.
Si trois des cinq critères sont remplis, il s'agit alors d'un naevus naevocellulaire atypique. Ce naevus naevocellulaire est ensuite comparé avec la présentation clinique d'autres lésions pigmentées et éventuellement apprécié en microscopie de surface qui, sous les yeux d'une personne exercée, permet d'améliorer la précision diagnostique [8].
La microscopie de surface (dermatoscopie au moyen d'instruments optiques développés expressément pour la dermatologie) a permis d'améliorer sensiblement le diagnostic différentiel des altérations cutanées pigmentées. Elle permet de distinguer avec une grande sécurité les tumeurs mélanocytaires resp. naevi des lésions d'autre nature telles que par exemple les basaliomes pigmentés, les kératoses séborrhéiques et les histiocytomes; elle permet également l'exacte distinction des lésions angiomateuses telles que l'angiokératome par exemple. Parmi les lésions mélanocytaires, il s'agit ensuite de différencier avec sûreté les mélanomes malins des naevi mélano-

cytaires ordinaires. Et justement la différenciation entre naevi dysplasiques et mélanomes n'est pas possible avec une parfaite sécurité. Dans les cas douteux, il faudrait préciser le diagnostic par un examen histologique. Si on est en présence de plusieurs lésions suspectes, il est à notre avis raisonnable de surveiller l'évolution, notamment à l'aide de systèmes computérisés comme par exemple le Molemax.

Les quatre types de mélanomes les plus importants

Le mélanome cutané primaire se présente sous quatre formes différentes clairement définies [7, 9].

La forme la plus fréquente est le **mélanome d'extension superficielle** (50%). Il se présente comme une altération cutanée asymétrique avec une pigmentation et des bords irréguliers et des phénomènes de régression (fig. 1).

Figure 1

Figure 2

Figure 3

Figure 4

Les **mélanomes nodulaires** (30%) présentent aussi des variations de pigmentation et des contours irréguliers (fig. 2).
Le **mélanome lentigo maligna** (10%) est typiquement localisé sur les surfaces cutanées exposées à la lumière chez les personnes âgées (fig. 3).
La quatrième forme, localisée à la main ou au pied, est dénommée **mélanome acro-lentigineux** (5%) (fig. 4).
Il existe encore d'autres formes rares (5%) telles que le mélanome amélanotique, desmoplastique ou polypoïde.

Règles de traitement chirurgical du mélanome primaire

Alors qu'autrefois la marge d'excision de tous les mélanomes malins était de 5 cm, on observe aujourd'hui une marge de sécurité de 1 à 3 cm en fonction de l'épaisseur de la tumeur [7]. Etant donné qu'on ne peut déterminer qu'histologiquement l'épaisseur de la tumeur et que le diagnostic clinique ne présente pas toujours une sécurité suffisante, on recommande une excision-biopsie d'emblée. Le traitement chirurgical définitif a lieu dans un délai de 4 à 6 semaines après le diagnostic de certitude.
Les recommandations pour les marges d'excision de sécurité sont indiquées au tableau 3. Des particularités de localisation, surtout au visage, autorisent des exceptions à ces règles. Surtout pour le mélanome lentigo maligna et le mélanome lentigo maligna superficiel, on peut, chez les personnes âgées, envisager la radiothérapie comme alternative thérapeutique [10].
Il est aujourd'hui fréquent de renoncer à l'excision ganglionnaire élective, car cette intervention est entre autres liée à un risque significatif de lymphœdème secondaire [7]. Dans les centres munis de l'expérience convenable, on lui préfère la biopsie du ganglion sentinelle [11]. L'excision du ganglion sentinelle nécessite la coopération bien coordonnée du dermatologue, du chirurgien, de la médecine nucléaire et du pathologiste. Cette méthode est certainement un progrès par rapport à l'excision ganglionnaire élective et permet un staging exact. Actuellement dans ce collectif de patients, il n'existe pas d'argument en faveur d'une prolongation de l'espérance de vie grâce à cette mesure diagnostique en première ligne.

Règles de traitement chirurgical en cas de métastases ganglionnaires loco-régionales (pTXN1–2M0)

En cas de métastases ganglionnaires loco-régionales isolées cervicales, inguinales ou axillaires, le curage extensif de la région concernée est nécessaire [7]. L'excision superficielle isolée d'éventuels ganglions ne suffit pas. Le curage

Tableau 3.
Marge de sécurité et mesures complémentaires lors de résection d'un mélanome cutané primaire, en fonction de l'épaisseur de la tumeur (pT_{is}-4N0M0) [6].

Epaisseur de la tumeur	marge de sécurité	remarques	Level of evidence
Mélanome in situ	0,5 cm		III
(l'épaisseur de la tumeur n'est pas donnée) ($pT_{is}N0M0$)			
<1 mm (pT1N0M0)	1 cm		II
1–4 mm (pT2-3N0M0)	2 cm		II
		Excision du ganglion sentinelle*	IV
		En cas de tumeur dans le territoire céphalique ou cervical, on peut aussi pratiquer un curage ganglionnaire cervical électif*	V
>4 mm (pT4N0M0)	2–3 cm		III
		Excision du ganglion sentinelle*	IV
		Event. traitement par interféron*	IV
		En cas de tumeur dans le territoire céphalique ou cervical, on peut aussi pratiquer un curage ganglionnaire cervical électif*	III

* Ces traitements ne devraient être pratiqués que dans des centres spécialisés dans le cadre d'études contrôlées.

ganglionnaire nécessite au préalable l'exclusion de métastases à distance par un staging soigneux au moyen de procédés d'imagerie (tomographie computérisée, ultrasonographie, tomographie par émission de positrons).
On a évalué de nombreuses formes de traitements adjuvants du mélanome malin dans le cadre d'études cliniques randomisées et non randomisées. Scientifiquement, on ne peut cependant tirer de conclusions solides qu'à partir d'études multicentriques prospectives randomisées. En ce qui concerne l'intervalle libre de récidive ou la survie pour l'ensemble du collectif, de telles enquêtes n'ont pu démontrer aucun avantage ni de l'excision ganglionnaire élective, ni de la perfusion de membre isolé, ni de la radiothérapie ou de la chimiothérapie [7].
On déconseille le traitement adjuvant avec Viscum album (Iscador®), car ce produit est susceptible d'influencer négativement le cours de la maladie chez les patients avec une charge tumorale minimale [12].
Plusieurs études se sont concentrées sur le rôle du IFN-α [13]. Pour les patients atteints de mélanome à haut risque (tumeur primaire épaisse: pT4N0M0 ou présentant un status après métastases ganglionnaires: pTXN1–2M0), une étude de Kirkwood a montré qu'un traitement par IFN-α hautement dosé améliore significativement le taux de survie et le temps de survie [14]. Ce résultat n'a néanmoins pas pu être confirmé dans une étude successive [15]. Au stade actuel on ne peut donc pas recommander le traitement à l'interféron hautement dosé, notamment en raison de l'importance de ses effets indésirables [16]. Pour définir les modalités optimales de traitement du mélanome par l'interféron, en particulier par les nouveaux interférons pégylés, il est de toute première importance de n'entreprendre un traitement adjuvant à l'interféron que dans le cadre d'études cliniques.

Traitement du mélanome avancé (pTXNXM1)

Diverses disciplines médicales doivent participer au traitement selon la localisation des métastases (tabl. 3) [17]. Dans le cas d'une métastase isolée cutanée/sous-cutanée, l'assainissement opératoire est au premier plan. En cas de métastases multiples localisées de manière isolée à une extrémité, la perfusion de cytostatiques et de facteur α de nécrose tumorale constitue une option thérapeutique très efficace [18].

Traitement palliatif

En cas de métastases à distance, il faut en premier lieu considérer avec la plus grande attention la situation individuelle du patient. C'est en fonction de l'âge du patient, de son état général et de ses désirs personnels que le plan de traitement sera établi. Dans cette démarche, il faut certainement tenir compte de la qualité de vie avec ou sans traitement. Surtout en cas de métastases à distance multiples, le traitement ne pourra désormais être que palliatif, c'est-à-dire qu'il s'agit alors de ralentir l'évolution de la maladie [19].

Traitement chirurgical

En cas de métastase loco-régionale isolée, l'assainissement chirurgical est au premier plan. Les métastases solitaires dans un seul organe comme par exemple la peau, les ganglions lymphatiques, les poumons, le foie ou le système nerveux central peuvent être opérées avec une visée curative et l'intervention a dans beaucoup de cas pour conséquence un allongement de la survie médiane chez ces patients. Chez les patients en rémission après chimiothérapie ou immuno-chimiothérapie, une opération peut également être effectuée avec une visée curative, dans ce sens qu'une rémission complète de relativement longue durée peut être confirmée pour ces patients.
D'un point de vue palliatif, il est selon les circonstances pertinent d'envisager l'ablation de métastases symptomatiques dans les organes les plus divers.
L'intervention neurochirurgicale spécialisée est la mesure la plus efficace en cas de métastase solitaire au niveau du système nerveux central. En cas de métastase solitaire pulmonaire ou cutanée, des mesures chirurgicales devraient aussi être soupesées.

Radiothérapie

La radiothérapie conventionnelle garde toute sa place dans la palette des modalités de traitement palliatif du mélanome métastatisé. On essaie le plus souvent d'administrer des doses uniques élevées de 4 à 6 Gy, ce qui permet d'induire une rémission objective chez la plupart des patients. On utilise fréquemment la radiothérapie en cas de métastases symptomatiques du système nerveux central ou de métastases squelettiques avec risque de fracture.
La radiothérapie de précision avec le «gammaknife», respectivement l'irradiation convergente stéréotaxique à haute dose en un temps est utilisée pour le traitement de métastases unique ou multiples (jusqu'au nombre de 3) du système nerveux central. Ce traitement consiste en l'irradiation de l'aire tumorale par une dose unique élevée de 15 à 20 Gy. Chez 95% des patients, on arrive ainsi à obtenir un contrôle local de la tumeur cérébrale et une amélioration de

la symptomatologie neurologique. Ce taux de succès est tout à fait comparable à celui des interventions neurochirurgicales. En cas de métastase cérébrale solitaire, il est donc pertinent de soupeser de cas en cas la mise en œuvre de méthodes radiochirurgicales.

Chimiothérapie

Chimiothérapie régionale

En cas de métastases satellites ou en transit localisées dans les extrémités, on peut pratiquer une perfusion régionale hyperthermique de cytostatiques, éventuellement combinée à l'administration de cytokines. Du fait de la restriction de la perfusion à la seule extrémité concernée par la tumeur, on peut atteindre une concentration de médicaments nettement plus élevée, avec pour conséquence une meilleure réponse locale et une minoration des effets secondaires systémiques [18]. La chimiothérapie régionale entre également en ligne de compte en cas de métastases hépatiques isolées. La perfusion est le plus souvent administrée par voie artérielle et combinée à une chimio-embolisation transitoire ou définitive.

Chimiothérapie systémique

Les taux de réponse à la mono-chimiothérapie ou même à la poly-chimiothérapie ne se situent qu'aux alentours d'un maximum de 20% en dépit du développement de nouveaux médicaments. Le DTIC (dacarbazine) reste pour le moment toujours encore le médicament standard. Il est pourtant possible qu'à l'avenir il soit supplanté par le temzolomide, une substance très bien tolérée qui peut être administrée par voie orale et présente nettement moins d'effets indésirables (notamment moins de vomissements) et dont l'effet biologique est semblable à celui du DTIC.

Comme pour les autres tumeurs, la combinaison de plusieurs médicaments paraît augmenter les taux de réponse, avec cependant le désavantage d'une toxicité sensiblement plus élevée. La durée de la réponse à ces médicaments seuls est cependant le plus souvent courte, de sorte qu'une prolongation significative de la survie ne peut pas être démontrée.

De nombreux médicaments cytostatiques sont combinés au tamoxifène, ce qui a donné lieu à diverses publications [20]. Malheureusement les données actuellement disponibles sur le tamoxifène sont tellement contradictoires qu'il convient d'attendre les résultats de nouvelles études avant de recommander ce médicament.

Immunothérapie

La découverte des cytokines et le développement des technologies géniques ont conduit à la mise sur le marché de nombreux facteurs de croissance recombinants et des interleukines pour le traitement de diverses tumeurs. Pour le mélanome, ce sont principalement les interférons (en particulier l'interféron α et l'interféron β) et l'interleukine 2 qui se sont imposés [21]. Ces deux groupes de substances sont en mesure d'induire des rémissions en monothérapie.

Selon certains rapports, la combinaison d'interféron α et d'interleukine 2 paraît comporter de meilleurs taux de succès que l'une des deux substances seule. Cependant, en raison de la discrépance entre les résultats des diverses études [22], il n'existe actuellement aucun consensus concernant le schéma de dosage et d'application.

Traitements de combinaisons

C'est actuellement la chimio-immunothérapie qui est la plus répandue: elle combine un ou plusieurs cytostatiques à une ou plusieurs cytokines. Les mécanismes d'action *in vivo* de telles bio-modulations sont pour le moment encore incertains. Le spectre de ces combinaisons va d'associations de 2 à 3 médicaments relativement bien tolérées à des combinaisons très toxiques de plusieurs cytokines avec plusieurs cytostatiques [19]. En raison des données encore peu fiables, ces traitements ne devraient être pratiqués que dans le cadre d'études cliniques.

Quintessence

- En cas de lésion cutanée pigmentée, le plus important diagnostic différentiel est celui de mélanome cutané. Selon la situation, il faut appliquer les règles ABCDE, la microscopie de surface et l'évaluation histologique.
- Pour les personnes nées en 2000, le mélanome appartient aujourd'hui aux tumeurs fréquentes avec un lifetime-risk d'environ 1:80.
- L'épaisseur de la tumeur selon Breslow constitue le facteur pronostique le plus important de la tumeur primaire.
- L'ablation chirurgicale précoce constitue la mesure thérapeutique la plus efficace.
- Les interférons devraient encore être utilisés de préférence dans le cadre d'études cliniques.
- Pour le mélanome métastatisé, il n'existe encore aucun standard thérapeutique commun reconnu. C'est pourquoi on recommande de pratiquer le traitement dans des centres spécialisés, sous contrôle d'une évaluation scientifique correspondante.

Méthodes actuelles de traitement du mélanome avec métastases

Sur la base de l'état des données dont nous disposons aujourd'hui (discutées ci-dessus), le programme standard de traitement à la Clinique de dermatologie de l'hôpital universitaire se présente comme suit:

Lors de la mise en évidence de métastases à distance pour la première fois, le patient est d'abord inclus dans une étude randomisée. On dispose de deux études. Dans la première, le patient est assigné au hasard à une chimiothérapie standard par DTIC intraveineux toutes les quatre semaines, ou à un programme de vaccination par cellules dendritiques activées par des peptides [23] pour autant que la constellation HLA requise soit présente. L'alternative consiste ici en une étude randomisée où la combinaison de témozolomide avec l'interféron est essayée. Une chimiothérapie douce (DTIC ou témozolomide), éventuellement combinée à l'interféron α, peut toujours encore avoir valeur de standard thérapeutique [22, 24].
Il est aussi possible de fabriquer un vaccin autologue de cellules tumorales modifiées au moyen de virus adéno-associés possédant des gènes pour la molécule B7.2 co-stimulante et pour la cytokine GM-CSF. Les interventions de thérapie génique intra-tumorale représentent une autre possibilité.
Le traitement est poursuivi en cas de rémission ou au moins stabilisation.
Si la maladie se développe à nouveau, on envisage une polychimiothérapie par cisplatine, vindésine et DTIC ou d'autres traitements expérimentaux incluant souvent des interventions de thérapie génique.

Surveillance après mélanome

Les patients sont contrôlés dans le cadre d'une surveillance oncologique afin d'identifier précocement une éventuelle récidive ou de découvrir à temps d'autres tumeurs malignes cutanées. Chez les patients ayant déjà eu un mélanome, le risque d'un deuxième est d'environ 5 à 8% [21]. De plus, la fréquence d'autres tumeurs cutanées est augmentée. La surveillance doit aussi inclure une prise en charge psychosociale orientée sur le pronostic. Chez les patients ayant présenté un mélanome primaire d'une épaisseur inférieure à 1 mm, on peut renoncer aux procédés d'imagerie. Pour les patients présentant une tumeur plus épaisse ou avec métastase, la surveillance inclura les procédés d'imagerie diagnostique tels que l'ultrasonographie, la tomographie computérisée ou le PET de tout le corps [25] selon le cas [6]. Quelques marqueurs sérologiques (S-100, MIA, L-cystinyl-dopa) font office de paramètres de surveillance et se prêtent au contrôle du succès thérapeutique [26, 27].

Literatur

1 Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994;102(5):700–5.
2 Schuler G, Hardmeier T. Von der Epidemiologie des Melanoms zur Prävention – Fakten und Hinweise. Ther Umsch 1999;56(6):292–7.
3 Moehrle M, Garbe C. Does mountaineering increase the incidence of cutaneous melanoma? Dermatology 1999;199:201–3.
4 Haffner AC, Garbe C, Burg G, Buttner P, Orfanos CE, Rassner G. The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. Br J Cancer 1992; 66(5):856–61.
5 Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001;19(16):3635–48.
6 Dummer R, Bösch U, Panizzon R, Bloch PH, Burg G. Guideline zur Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms. Schweiz. Ärztezeitung 2001;82(21):1081–6.
7 AustralianCancerNetwork. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. Sydney: Stone press; 1997.
8 Binder M, Puespoeck Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. J Am Acad Dermatol 1997;36(2 Pt1): 197–202.
9 Panizzon RG, Guggisberg D. Klinik und Pathologie des Melanoms. Ther Umsch 1999;56(6):302–8.
10 Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study in 150 lentigo maligna and lentigo maligna melanoma patients and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. Br J Dermatol 2002;in press.
11 Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127(4):392–9.
12 EORTC Melanoma Cooperative-Group, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK). Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-alpha to rIFN-gamma to Iscador M to a control group after surgical removal of either high-risk primary (>3 mm) or curative resection of lymph node metastasis (EORTC 188871). submitted.
13 Dummer R, Nestle FO, Burg G. Immuntherapie des Melanoms. Dtsch med Wschr 2000;125:1240–2.
14 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996; 14(1):7–17.
15 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 2000;18(12):2444–58.
16 Hauschild A, Dummer R, Garbe C, Kaufmann R, Schadendorf D, Soyer H, et al. Adjuvante Interferon-alpha Therapie beim Melanom. Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Hautarzt 1998;49:167–9.
17 Dummer R, Nestle FO, Burg G. Therapie des kutanen Melanoms. Ther Umschau 1998;55:509–14.
18 Lejeune F, Lienard D, Eggermont A, Schraffordt Koops H, Kroon B, Gerain J, et al. Clinical experience with high-dose tumor necrosis factor alpha in regional therapy of advanced melanoma. Circ Shock 1994;43(4):191–7.
19 Dummer R, Nestle FO, Hofbauer G, Burg G. Systemische Therapie des metastasierenden Melanoms. Ther Umsch 1999;56(6):330–3.

20 Cocconi G, Bella M, Calabresi F, Tonato M, Canaletti R, Boni C, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen [see comments]. N Engl J Med 1992;327(8):516–23.
21 Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W. Dermatologische Onkologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1997.
22 Hauschild A, Garbe C, Stolz W, Ellwanger U, Seiter S, Dummer R, et al. Dacarbazine and interferon alpha with or without interleukin 2 in metastatic melanoma: a randomized phase III multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Br J Cancer 2001;84(8):1036–42.
23 Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. Nat Med 1998; 4(3):328–32.
24 Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2000.
25 vonSchulthess GK, Steinert HC, Dummer R, Weder W. Cost-effectiveness of whole-body PET imaging in non-small cell lung cancer and malignant melanoma. Academic radiology 1998;5:S300–302.
26 Henze G, Dummer R, Joller Jemelka HI, Boni R, Burg G. Serum S100-a marker for disease monitoring in metastatic melanoma. Dermatology 1997;194(3):208–12.
27 Hauschild A, Engel G, Brenner W, Glaser R, Monig H, Henze E, et al. Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. Br J Dermatol 1999;140(6):1065–71.