

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616.5-006.81-037-08

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

© 2006 г. М.А. Гусарева, Ф.Р. Джабаров

Complex treatment of patients with skin melanoma that includes autochemotherapy allows to improve survival of patients with unfavourable prognostic factors.

Меланома кожи является одной из самых злокачественных опухолей человека. Ее биологические особенности характеризуются чрезвычайной агрессивностью и непредсказуемостью течения, поэтому поиски новых методов лечения являются актуальными.

В литературе описано более десяти факторов, влияющих на прогноз меланомы [1, 2].

С.М. Balch и соавт. [2] на клинико-морфологических данных о 8 500 больных меланомой кожи, лечившихся на протяжении 30 лет, изучили и определили следующие прогностические факторы: локализацию первичного очага, пол, возраст больного, толщину опухоли, уровень инвазии, изъязвление, форму роста опухоли и количество метастатических лимфатических узлов.

Пол и возраст больных – одни из важных прогностических признаков. С высокой степенью достоверности установлено, что показатели выживаемости у женщин с меланомой в I и II стадии лучше, чем у мужчин. При меланоме с метастазами в регионарных лимфатических узлах и в IV стадии разницы в выживаемости женщин и мужчин не выявлено [2]. С увеличением возраста больных показатели выживаемости ухудшаются. Имеется корреляция между возрастом и толщиной опухоли: у более пожилых больных обнаруживаются опухоли с большей толщиной. В III стадии с метастазами в регионарных лимфатических узлах прогноз заболеваемости статистически достоверно хуже у пожилых людей, чем у пациентов молодого возраста. Показатели выживаемости мужчин в возрасте 50 лет и моложе значительно лучше, чем у более пожилых; статистически достоверных различий в выживаемости пожилых и более молодых женщин не выявлено [2].

Достоверно установлено, что при локализации меланомы на конечностях в I и II стадиях прогноз лучше, чем при расположении опухоли на коже туловища, головы и шеи, причем выживаемость несколько выше при меланоме кожи верхних конечностей, чем нижних. У женщин с локализацией первичного очага на конечностях прогноз лучше, чем у мужчин. Изучение прогноза у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов показало, что он лучше у больных с локализацией первичного очага на конечностях, чем на туловище, голове и шее [2, 3].

Изъязвление меланомы связано с агрессивным течением заболевания [3]. В работе Л.В. Демидова было показано, что при изъязвленной меланоме метастазы появились в срок до 3 лет у 40 %, а при неизъязвленной – только у 12,8 [4]. При I и II стадиях 10-летняя

выживаемость больных с изъязвлением меланомы составила 50 %, без изъязвления – 79. Существует коррелятивная зависимость между изъязвлением и толщиной опухоли: при толщине меланомы более 1,5 мм изъязвление встречается в 46 % случаев. При III стадии с метастазами в регионарных лимфатических узлах 3-летняя выживаемость больных составила 61 (если первичная опухоль не изъязвлена) и 29 %, т.е. в 2 раза меньше, если первичный опухолевый очаг изъязвлен [5]. С.М. Balch et al. [6] предложили использовать такой важный прогностический параметр, как изъязвление первичной опухоли при стадировании меланомы (AJCC), что получило отражение в 6-м издании TNM классификации 2002 г.

Для определения прогноза течения меланомы были предприняты неоднократные попытки создания классификации этого заболевания. Одной из классификаций, существующей до настоящего времени, является клинико-гистологическая классификация [7], которая основывается на биологических свойствах опухоли, а именно – морфологическом типе и характере роста первичной опухоли.

Согласно этой классификации, выделяют следующие основные морфологические типы меланомы:

1. Поверхностно-распространяющаяся меланома. На ее долю приходится от 40 до 75 % всех меланом кожи. Опухоль обычно развивается в течение нескольких лет, при этом имеет место двухфазность ее развития.

В первой фазе радиального роста частота появления метастазов не превышает 5 %, в вертикальной фазе роста развития метастазов можно ожидать в зависимости от уровня инвазии и толщины опухоли в 35–75 %. За счет двухфазности развития меланомы поверхностно-распространяющегося типа обладает относительно благоприятным прогнозом. Летальность при этой форме может достигнуть 31 %.

2. Узловая меланома кожи встречается в 10–30 % всех случаев. В своем развитии проходит только фазу вертикального роста. Летальность при этой форме достигает 56 % [7].

3. Меланома типа злокачественного лентигио, составляющая до 4 %, локализующаяся на открытых участках кожи (лицо, шея) и развивающаяся из меланотических веснушек (средний возраст – 70 лет). Отмечается медленный рост, однако в фазе вертикального роста происходит быстрое метастазирование. Летальность достигает 10 %.

4. Акральная лентигинозная меланома составляет около 8 % всех меланом, чаще всего локализуется

на коже стоп, пальцев и в области ногтевого ложа. Она схожа с поверхностно-распространяющейся меланомой, но имеет более агрессивный характер течения, чаще и раньше метастазирует.

Определение фазы роста является важным прогностическим показателем, поскольку при узловой (поверхностно-распространяющейся меланоме, лентигомеланоме, акральной) наблюдается 100%-я 5-летняя выживаемость вне зависимости от толщины опухоли и любых других факторов риска [8]. Однако С.М. Balch и соавт. [2] отметили, что при одинаковой толщине новообразования не выявлено статистически достоверных различий десятилетней выживаемости в группах больных с поверхностно-распространяющейся и узловой меланомой.

В целом клинико-гистологическая классификация меланомы кожи по четырем основным типам является достаточно информативной при определении предварительного прогноза.

Научный прогресс в понимании биологических свойств меланомы кожи человека был достигнут в конце 60-х гг. XX в. и связан с именами двух американских ученых-патологов Кларка и Бреслоу. В 1967 г. W.H. Clark внедрил в рутинную практику микроскопической диагностики меланомы кожи определение уровня инвазии опухоли в нижележащие слои дермы [7]. Впервые методика микростадирования локальной меланомы кожи хорошо коррелировала с возможным прогнозом болезни. Автором метода было предложено выделять 5 уровней инвазии меланомы кожи в дерме:

I уровень – меланома, ограниченная эпидермисом, без инвазии через базальную мембрану (меланома in situ);

II уровень – меланома проникает в сосочковый слой дермы, но не заполняет его. Эти два уровня соответствуют меланоме в фазе радиального роста;

III уровень – истинная опухоль, характеризуется переходом в фазу вертикального роста. Полностью заполняет и растягивает сосочковый слой дермы, образуя узел;

IV уровень – распространение клеток опухоли между пучками коллагена в ретикулярном слое дермы;

V уровень – инвазия в подкожную клетчатку.

По данным автора, при I–II уровнях инвазии 5-летняя выживаемость составила 95–100 %, при III – 80, при IV – 60–70 и при V уровне – 30–50 %.

В 1970 г. A. Breslow предложил еще одну методику установления микростадии первичной меланомы кожи [9], согласно которой измеряется толщина опухоли или ее максимальные вертикальные размеры в миллиметрах. Верхней границей этого замера служит гранулярный слой эпидермиса, а нижней – наиболее глубоко расположенные клетки меланомы в структурах дермы или подкожно-жировой клетчатки. По данным литературы [2], при опухолях толщиной до 0,75 мм 5-летняя выживаемость больных меланомой составляет 98–100 %, до 2 мм – 80–90, более 2 мм – 37–50 %.

Определение уровня инвазии и толщины опухоли, а также характера поражения регионарных лимфоузлов являются ключевыми моментами прогноза болезни и главными ориентирами в планировании дополнительного профилактического лечения. Поэтому со-

временное стадирование меланомы кожи выполняется после ее удаления и последующего гистологического исследования.

Имеется объединенная TNM/UICC/AJCC система стадирования меланомы кожи, разработанная совместно Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) и Комитетом по TNM классификации Международного противоракового союза (UICC) в 1983–1988 гг. В 5-е издание (1997) внесены критерии микростадирования – уровень инвазии и толщина опухоли (таблица).

Стадии меланомы кожи (TNM/UICC/AJCC 1997)

Стадия		Критерий (толщина опухоли по Бреслоу – Т.О.) (уровень инвазии по Кларку – У.И.)
Меланома in situ pT _{is} N ₀ M ₀		У.И. I (pT _{is}) Без признаков регионарных или отдаленных метастазов (N ₀ M ₀)
St I pT ₁₋₂ N ₀ M ₀		Т.О. до и более 0,76 до 1,5 мм и/или У.И. II–III (pT ₁₋₂) Без признаков регионарных или отдаленных метастазов (N ₀ M ₀)
St II pT ₃ N ₀ M ₀		Т.О. от 1,51 до 4,0 мм и/или У.И. IV (pT ₃) Без признаков регионарных или отдаленных метастазов (N ₀ M ₀)
St III	pT ₄ N ₀ M ₀	Т.О. > 4,0 мм и/или У.И. V (pT ₄) и/или сателлиты в пределах 2 см. Без признаков регионарных или отдаленных метастазов (N ₀ M ₀)
	любое pTN ₁₋₂ M ₀	Регионарные метастазы до 3 см в диаметре (N ₁ M ₀). Регионарные метастазы более 3 см в диаметре (N ₂ M ₀)
St IV любое pTN ₁₋₂ M ₁		Отдаленные метастазы (любые Т и N, M ₁)

Основываясь на клинико-патологических данных, в настоящее время выделены следующие прогностические группы больных меланомой кожи [2, 6]:

1. Больные, имеющие очень высокий риск (более 80 %) умереть от прогрессирования заболевания в течение 5 лет с момента установления диагноза, – при наличии отдаленных метастазов (IV стадия).

2. Больные, имеющие высокий риск (50–80 %) развития рецидивов меланомы кожи в течение 5 лет с момента операции, – при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах, а также при толщине первичной опухоли, превышающей 4 мм (III стадия).

3. Больные, имеющие промежуточный риск (15–50 %) развития рецидивов заболевания, – при толщине первичной опухоли от 2,0 до 4,0 мм (II стадия).

4. Больные, имеющие низкий риск рецидивирования (до 15 %), – при толщине первичной опухоли менее 2,0 мм.

Прогноз заболевания меняется, если появляются метастазы. Как правило, на начальном этапе процесс метастазирования захватывает лимфатические узлы ближайшего регионарного коллектора. Однако вероятность стойкого излечения после радикальной операции у больных с локо-регионарной стадией не превышает 25 %, потому что уже имеются микрометастазы в отдаленных тканях и внутренних органах. Клиническая манифестация этих метастазов обычно происходит в сроки от 6 до 18 мес. после выполненной лимфаденэктомии и знаменует собой IV диссемина-

рованную стадию болезни. Отдаленные метастазы могут возникнуть в мягких тканях, коже и лимфатических узлах, а также внутренних органах. Метастазы чаще выявляются в легких, печени, головном мозге, но могут также поражать надпочечники и лимфатический аппарат тонкого кишечника, иногда кости. Главной особенностью отдаленных метастазов меланомы является их множественность. 5-летняя выживаемость пациентов с генерализованной меланомой составляет 5 % [10].

Все вышеизложенное определяет поиск методов лечения столь агрессивной опухоли.

Особенности биологического поведения опухоли [11, 12], обуславливающие безудержную тенденцию меланомы к быстрому и неувимому распространению, ограничивают возможности самостоятельного хирургического лечения даже I–II стадий [13].

Для повышения эффективности лечения меланом в пред- и послеоперационном периоде применяют химиолучевые методы [5, 14–16].

По литературным данным, пятилетняя выживаемость больных меланомой кожи при комбинированных методах составляет от 12 до 62 %, трехлетняя – 74,9 [5]. При применении комплексного метода с включением адъювантной полихимиотерапии трехлетняя выживаемость повышается до 84,2 %, пятилетняя – 73,7 [17].

За последние 30 лет так и не удалось добиться улучшения статистических показателей выживаемости больных меланомой кожи, кроме случаев применения высокодозной интерферонотерапии, проведение которой сопровождается высокой токсичностью [18, 19].

На современном этапе развития онкологии метод использования аутосред организма для повышения эффективности и снижения токсичности лекарственной терапии имеет наибольшие потенциальные возможности [20].

Учитывая все вышеизложенное, нами применен и оценен метод комплексного лечения больных меланомой кожи I–III стадий с применением неоадъювантной и адъювантной аутогеомохиотерапии.

Были выделены *основная группа больных* – 46 чел., которым проводили комплексное лечение, включающее неоадъювантную и адъювантную химиотерапию на аутокрови (АГХТ) и *контрольная группа* – 38 чел., отличающаяся традиционным введением химиопрепаратов.

Первым этапом осуществляли неоадъювантную химиотерапию. Методика неоадъювантной аутогеомохиотерапии (АГХТ) заключалась во внутривенном капельном введении в 1 и 5-й дни дакарбазина 500 мг/м² на 80,0 мл аутокрови, взятой из периферической вены в стерильный флакон с 50 мл глюцира, после предварительной экстракорпоральной инкубации при +37 °С в течение 30 мин. В контрольной группе дакарбазин вводился традиционно по 200 мг/м² с 1 по 5-й дни.

В обеих группах вторым этапом лечения проводили лучевую терапию на первичный очаг (близкофокусная рентгенотерапия 50 Гр или ДГТ 40 Гр) и на зоны регионарного метастазирования (ДГТ 40 Гр).

После завершения лучевой терапии следующим этапом выполнялось широкое иссечение меланомы кожи и при подозрении на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов – регионарная лимфаденэктомия (15 больным основной группы и 14 – контрольной). Из них метастатическое поражение лимфатических узлов подтвердилось у 13 прооперированных пациентов основной группы и у 12 – контрольной.

Больным II–III стадии проводили 4–6 курсов адъювантной полихимиотерапии (дакарбазин 1000 мг/м², винкристин 2 мг/м², блеомицетин 30 мг) – в основной группе на аутокрови, в контроле – традиционно.

Проанализирована сравнительная оценка результатов 1-, 3-летней общей и безметастатической выживаемости.

По нашим данным, один год пережили 97,8±2,0 % пациентов основной и 94,7±3,5 % контрольной групп. Показатели 3-летней выживаемости в основной группе значительно превышали таковые в группе контроля: 91,3±4,2 % по сравнению с 76,3±7,1 (p < 0,05).

Для выявления прогностических особенностей комплексного лечения меланомы в зависимости от способа введения химиопрепаратов в исследуемых группах было проанализировано влияние на 1-, 3-летнюю продолжительность жизни следующих факторов: пола и возраста больных, локализации, макроскопической формы и гистологического варианта опухоли, степени инвазии и толщины опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов, наличия изъязвления.

Многофакторный анализ трехлетних результатов лечения показал, что в контрольной группе выраженные влияние на снижение показателей общей выживаемости оказали следующие неблагоприятные прогностические факторы: мужской пол и возраст старше 60 лет, локализация меланомы в области головы-шеи и туловища, узловая форма, IV–V уровни инвазии и толщина опухоли более 4 мм, невусоподобный и смешанноклеточный микроскопические варианты опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах и III стадия, что согласуется с данными литературы [2, 5]. В основной группе отмечены более низкие показатели у больных с локализацией опухоли в области головы-шеи, с IV–V уровнями инвазии и с невусоподобным гистологическим вариантом, что доказывает эффективность применения химиотерапии на аутокрови.

При сравнении результатов лечения у больных основной группы с контрольными определено достоверно значимое влияние аутогеомохиотерапии в комплексном лечении на повышение показателей 3-летней общей выживаемости у пациентов со следующими факторами (рисунок а, б):

– у мужчин основной группы 3-летняя выживаемость составила 87,5 по сравнению с контрольной группой – 58,3 % (p = 0,04);

– у больных с локализацией опухоли на туловище (95 %) по сравнению с таковой в группе контроля – 53,8 % (p = 0,004);

– с узловой формой опухоли этот показатель в основной группе составил 90,3, в группе контроля – 63,6 % (p = 0,01);

– у пациентов без изъязвления в основной группе 3-летняя выживаемость – 96,2 по сравнению с контрольной – 79,3 % ($p = 0,03$);

– с IV и V степенью инвазии 3-летняя продолжительность жизни у больных основной группы составила 80, а у больных группы контроля – 25 % ($p = 0,009$);

– у больных при толщине опухоли более 4 мм аутогемохимиотерапия достоверно улучшала показатели общей выживаемости: 84,2 в основной группе и 33,3 % в контрольной ($p = 0,006$);

– у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах: 92,3 % в основной группе и 50 % в контроле ($p = 0,01$). Более того, трехлетняя общая выживаемость больных с пораженными лимфатическими узлами, которым в комплексном лечении была применена аутогемохимиотерапия, не отличалась от таковой у пациентов с интактными лимфатическими узлами – 92,3±5,6 с N_1 и 90,9±4,9 % с N_0 ;

– с III стадией процесса 3-летняя выживаемость в основной группе – 83,3 и 50 % в контрольной ($p = 0,01$).

Длительность безметастатического периода является одним из критериев контроля эффективности лечения меланомы кожи.

В нашем исследовании метастазы выявлены у 9 пациентов основной группы (19,6 %) в сроки 9–26 мес. и у 14 больных контрольной группы (36,8 %) через 4–32 мес. ($p < 0,04$). Отмечена тенденция к более позднему появлению отдаленных метастазов у больных основной группы по сравнению с группой контроля. Так, у 6 из 9 больных основной группы с генерализацией процесса метастазы появились в сроки от 21 до 26 мес., у больных же контрольной группы основная часть метастазов была обнаружена в сроки от 4 до 20 мес. (у 11 из 14 пациентов с генерализацией). Медиана выявления метастазов составила 20,56±±2,41 мес. в основной группе и 15,7±2,26 в контрольной ($p < 0,05$).

Анализ показателей безметастатической выживаемости в сравниваемых группах показал достоверное увеличение 3-летней безметастатической выживаемости у больных основной группы – 80,4±5,8 % по сравнению с контрольной – 63,2±7,8 ($p < 0,05$). Наблюдалась тенденция к увеличению однолетней безметастатической выживаемости в основной группе (95,7±±2,8) по сравнению с контрольной (86,8±5,4 %).

Многофакторный анализ позволил определить факторы риска отдаленного метастазирования. Ими явились в контрольной группе: мужской пол и возраст старше 60 лет, локализация меланомы на туловище и в области головы-шеи, узловая форма меланомы и изъязвление первичной опухоли, IV и V уровни инвазии (контрольная группа) и толщина опухоли более 1,5 мм, метастатическое поражение лимфатических узлов, III стадия процесса, смешанноклеточный и невусоподобный варианты опухоли. В основной группе влияние на снижение показателей безметастатической выживаемости оказали: мужской пол и возраст старше 60 лет, локализация меланомы на туловище и в области головы-шеи, толщина опухоли более 4 мм, смешанноклеточный и невусоподобный варианты опухоли. Остальные неблагоприятные прогностические факторы не увеличивали риск отдаленного метастазирования у

больных, которым была применена АГХТ, что доказывает ее эффективность.

Для выявления прогностических особенностей комплексного лечения меланомы в зависимости от способа введения химиопрепаратов нами был проведен сравнительный многофакторный анализ в основной и контрольной группах.

Отмечено достоверно значимое влияние аутогемохимиотерапии по сравнению с традиционным введением химиопрепаратов на снижение отдаленного метастазирования и повышение показателей 3-летней безметастатической выживаемости у пациентов со следующими факторами (рисунок б):

– у мужчин основной группы отмечены более высокие результаты безметастатической выживаемости (56,3) по сравнению с контрольной – 25 % ($p = 0,05$);

– у больных старше 60 лет – 69,2 в основной группе и 22,2 % – в контрольной ($p = 0,02$);

– с узловой меланомой до 3 лет дожили 74,2 пациентов основной группы и 40,9 % – контрольной ($p < 0,01$). Тенденция к улучшению показателей безметастатической выживаемости у больных основной группы с узловой формой меланомы определялась даже на первом году наблюдения – 93,5 по сравнению с контрольной – 77,3 % ($p < 0,05$);

– с изъязвлением первичного очага 3-летняя безметастатическая выживаемость составила 73,1 % в основной группе и 11,1 – в контрольной ($p = 0,002$), однолетняя составила 92,3 и 66,7 % соответственно ($p < 0,05$);

– при IV и V уровнях инвазии у 93,3 % пациентов основной группы в течение года отсутствовали метастазы, а до 3 лет без них дожили 80 %, тогда как в контрольной группе однолетняя безметастатическая выживаемость составила 62,5 %, в течение 3 лет у всех были обнаружены метастазы ($p < 0,05$);

– у больных при толщине опухоли более 4 мм аутогемохимиотерапия достоверно улучшала показатели безметастатической выживаемости: 73,7 в основной группе и 11,1 % в контроле ($p = 0,002$);

– у больных основной группы с метастазами в регионарных лимфатических узлах установлена достоверно более высокая 3-летняя безметастатическая выживаемость – 76,9 по сравнению с контрольной – 41,7 % ($p = 0,04$);

– у больных с III стадией процесса безметастатическая выживаемость в основной группе составила 70,8, у больных контроля – 31,3 % ($p < 0,01$).

Полученные данные доказывают преимущества комплексного лечения меланомы кожи с проведением аутогемохимиотерапии по сравнению с использованием традиционной химиотерапии (рисунок).

Анализ побочных реакций при назначении неoadъювантной химиотерапии показал, что среди отмеченных осложнений различной степени тяжести преобладали гематологические в виде миелосупрессии, гастроинтестинальные расстройства в виде тошноты, рвоты. Во всех случаях изменения соответствовали I–II степени.

Побочные реакции у больных основной группы с применением химиотерапии на аутокрови были достоверно снижены по сравнению с контрольной. При неoadъювантной химиотерапии в основной группе лей-

копения наблюдалась у 6,5 больных, в контрольной – у 18,4 %, гастроинтестинальный синдром в виде тошноты и рвоты – у 19,6 и у 63,2 % соответственно ($p < 0,05$). При адьювантных курсах в основной группе также наблюдались более низкие показатели – 10,8 и 27,0 %, в контрольной группе – 23,5 и 67,6 % соответственно, гипертермическая реакция отмечена у 51,3 % пациентов основной группы и у 79,4 – контрольной ($p < 0,05$).

Таким образом, предложенный нами метод комплексного лечения больных меланомой кожи I–III стадий, включающий аутогемохимиотерапию, позволяет улучшить результаты лечения, что подтверждается показателями общей и безметастатической выживаемости с минимальными проявлениями побочных эффектов.

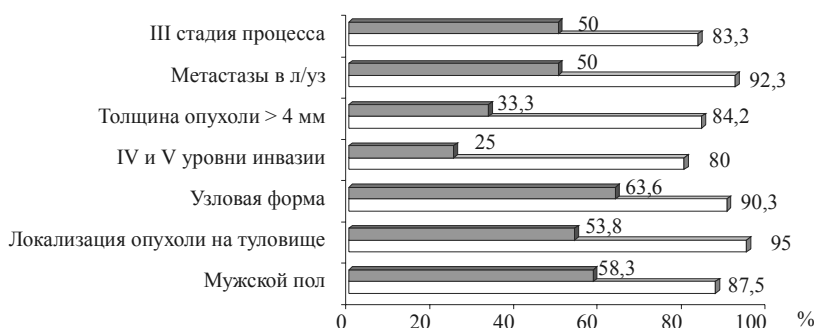
Многофакторный анализ 3-летних результатов проводимого лечения показал, что аутогемохимиотерапия за счет своих особых биотерапевтических воз-

можностей оказывает более выраженный эффект по сравнению с традиционным введением химиопрепаратов в ситуациях со следующими прогностически неблагоприятными факторами:

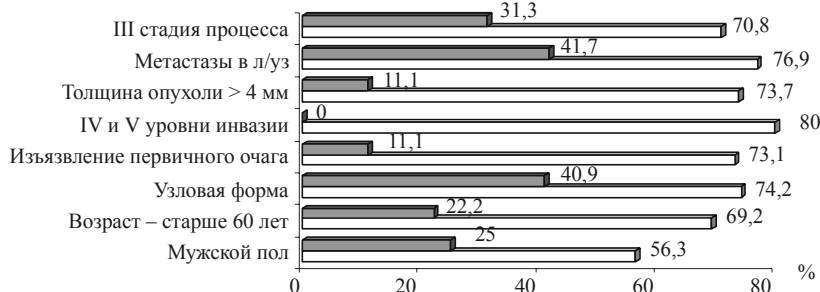
- мужской пол,
- локализация опухоли на туловище,
- возраст старше 60 лет,
- узловая форма,
- изъязвление первичного очага,
- IV и V уровни инвазии,
- толщина опухоли более 4 мм,
- метастазы в регионарных лимфатических узлах,
- III стадия процесса.

Полученные данные могут служить рекомендацией включения неоадьювантной и адьювантной аутогемохимиотерапии в план комплексного лечения больных меланомой кожи I–III стадий с неблагоприятными факторами прогноза.

а. Показатели общей 3-летней выживаемости у больных с неблагоприятными прогностическими факторами



б. Показатели безметастатической выживаемости у больных с неблагоприятными прогностическими факторами



Многофакторный сравнительный анализ 3-летних результатов: ■ – контрольная группа; □ – основная группа

Литература

1. Березкин Д.П., Айрапетян М.Х., Барсегян В.С. // Клиника и лечение меланомы кожи: Тез. Всесоюз. симп. Л., 1990. С. 7–9.
2. Balch C.M. et al. // Cutaneous Melanoma. Ed. 2-nd. Philadelphia, 1992. P. 165–187.
3. Balch C.M. et al. // Ann. Surg. Oncol. 2000. Vol. 7 (2). P. 87–97.
4. Демидов Л.В., Паршикова С.М. // Опухоли опорно-двигательного аппарата. 1981. № 8. С. 140–143.
5. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое пособие для врачей. Минск, 2000.
6. Balch C.M. et al. // J. Clin. Oncol. 2001. Aug 15. Vol. 19 (16). P. 3635–3648.
7. Clark W.H. Jr. et al. // Cancer Res. 1969. Vol. 29. P. 705–726.
8. Пожарисский К.М., Кудайбергенова А.Г., Леенман Е.Е. // Прокт. онкология. 2001. Т. 8. № 4. С. 23–29.
9. Breslow A. // J. Cutan Pathol. 1979. Vol. 6. P. 208–212.
10. Cummins D.L. et al. // Mayo Clin Proc. 2006. Vol. 81(4). P. 500–507.
11. Трапезников Н.Н. и др. Пигментные невусы и новообразования кожи. М., 1976.
12. Glumac N. et al. // Neoplasia. 2006. Vol. 53(1). P. 9–14.
13. Барчук А.С. // Прокт. онкология. 2001. № 4(8). С. 30–36.
14. Сидоренко Ю.С. Новые подходы в комплексном лечении меланомы кожи. Ростов н/Д, 2004.
15. Buzaid A.C. et al. // Melanoma Res. 1998. Vol. 8(6). P. 549–556.
16. Gibbs P. et al. // Cancer. 2002. Vol. 94(2). P. 470–476.
17. Кудрявцева Г.Т. // I съезд онкологов стран СНГ. М., 1996. Ч. II. С. 406–407.
18. Ascierto P.A. et al. // Crit Rev Oncol Hematol. 2006. Vol. 57(1). P. 45–52.
19. Verma S. et al. // Cancer. 2006. Vol. 106 (7). P. 1431–1442.
20. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. Ростов н/Д, 2002.