

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N11.](#)

Текущий раздел: **Обзоры**

Кожная и увеальная меланома: методы лечения и профилактики развития метастазов (обзор литературы).

Баранникова Т. В., ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики»

Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/barannikova_v11.htm

Статья опубликована 30 сентября 2011 года.

Идентификационный номер статьи в ФГУП НТЦ «ИНФОРМРЕГИСТР»:

Сведения об авторах:

Рабочий адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГУ «РНЦРР»

Баранникова Татьяна Викторовна: врач-онколог отделения комбинированных методов лечения ФГУ «РНЦРР», e-mail: barannikovatiana@rambler.ru

Резюме.

В работе приведены методики лечения кожной меланомы, увеальной меланомы групп высокого риска метастазирования. Рассмотрены методы профилактики развития рецидива заболевания и перспективные разработки, ведущиеся в этом направлении.

Ключевые слова: кожная меланома, увеальная меланома, биотерапия, ксеновакцинация.

Dermal and uveal melanoma methods of treatment and preventive maintenance of development of metastasises (the literature review).

T.V. Barannikova

Federal State Establishment "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation (RSCRR).

Summary

In the work techniques of treatment of a dermal and uveal melanoma of high risk metastasis groups are presented. The methods for the prevention of relapse and promising developments taking place within this area are reviewed.

Key words: Dermal melanoma, uveal melanoma, biotherapy, xenovaccination.

Оглавление:

Методы диагностики и лечения меланомы кожи

Методы диагностики и лечения увеальной меланомы

Современные возможности профилактики метастазов меланомы

Список литературы

Злокачественные заболевания кожи составляют до 25 % от всех злокачественных опухолей, причем удельный вес меланомы примерно до 3%, со среднегодовым приростом 5% (США- 4%; Россия 3,9%) [1].

Меланома кожи (МК) является одним из самых агрессивных онкологических заболеваний с неблагоприятным прогнозом [2].

Ежегодно на каждые 6000 новых регистрируемых случаев меланомы приходится более 2000 летальных исходов. Все это определяет актуальность поиска новых подходов в лечении этого заболевания.

На сегодняшний день в онкологической практике применяются три основных метода в лечении меланом:

1. Хирургический
2. Лекарственная терапия (химиотерапия, иммунотерапия)
3. Лучевая терапия

Меланома кожи в начальной стадии может быть излечена хирургическим методом. Однако у 45,6 % больных меланомой кожи I стадии к началу лечения уже имеют место клинически не определяемые транзитные и/или регионарные, и/или отдаленные метастазы. Радикальность хирургического лечения у больных II- III стадии условна ввиду высокого риска развития метастазов, манифестация которых происходит в среднем через 6-18 месяцев после операции путем гематогенного и/или лимфогенного метастазирования. С момента установления диагноза в течение двух-трех лет погибают 50-80% больных [3,4,5,6,7,8,9]. Возникновение метастазов максимально уменьшается после 7-летнего срока наблюдения [10].

Лимфогенный путь – главный при метастатическом прогрессировании меланомы кожи. Появление метастазов без поражения лимфатической системы встречается достаточно редко (8 - 10%). У каждого третьего больного, впервые обратившегося к врачу, уже имеются клинические признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

При гематогенном метастазировании у 20,2% больных поражаются легкие, у 12,55% кожа, у 1,5% головной мозг [11,12,13]. Важным в плане понимания механизмов запуска «дремлющих» метастазов является открытие факторов роста, ставших предметом исследования последних десятилетий.

В 1949 году Сильвен (B. Sylven) предложил клиническую классификацию степени распространения меланомы кожи [14]. Автор различал три стадии опухолевого процесса в зависимости от наличия или отсутствия регионарных и отдаленных метастазов. Впоследствии предпринимались неоднократно попытки расширить и детализировать

данную классификацию. В настоящее время эта модифицированная классификация широко используется клиницистами всего мира. При диагностике и выборе тактики лечения меланомы кожи используется более информативная в клинических и патологоанатомических аспектах классификация TNM Международного противоракового союза. Клиническая классификация особенно важна для выбора и оценки методов лечения, а морфологическая – для определения прогноза, выбора дальнейшей тактики лечения и оценки отдаленных результатов.

Согласно данным большинства патологоанатомов, важное значение для прогноза заболевания имеют такие морфологические признаки как митотическая активность и уровень инвазии в дерму [7,15,16], толщина опухоли [17], наличие изъязвления новообразования. Особенностью меланомы кожи является раннее местное распространение путем инфильтративного роста и непосредственного проникновения опухолевых клеток в межтканевые щели, кожные и подкожные лимфатические пути, а также продвижение эмболов (опухолевых клеточных комплексов) по лимфатическим и кровеносным сосудам [18,19,20].

Меланома кожи способна демонстрировать многообразное клиническое течение. Точность клинической диагностики первичных меланом кожи у врачей общего профиля составляют не более 37%. Чаще всего ошибки в постановке диагноза встречаются при поверхностно распространяющихся опухолях [6,21].

Комплекс мероприятий, направленный на верификацию диагноза «меланома кожи» включает клинические, инструментальные и морфологические методы диагностики. Исследователями клиники НИИ онкологии им. проф. Петрова показано, что у 90,2% пациентов диагноз первичной меланомы можно поставить на основании только анамнестических сведений, а также визуальных и физикальных данных [22].

Цитологическая диагностика является одним из ведущих методов, т.к. позволяет морфологически подтвердить диагноз. Точность цитологического исследования первичных меланом кожи превышает на 4-7% аналогичные показатели объективного осмотра при клинической диагностике.

Для диагностики меланомы кожи используются также: дерматоскопия или эпилюминесценция, термометрия и термография, радиоизотопное исследование, рентгенологическая диагностика, эхография, тотальная ножевая эксцизионная биопсия, К сожалению ни один из перечисленных методов (кроме тотальной эксцизионной биопсии) не позволяет с высокой степенью уверенности диагностировать меланому кожи до начала лечения. По мнению многих авторов эксцизионная биопсия должна являться последним, заключительным звеном в цепочке всех диагностических мероприятий и

может быть использована только в том случае, если применение всех предыдущих мероприятий не позволит верифицировать диагноз [23,24,25,26,27].

Ни один из традиционных методов лечения меланомы кожи сам по себе не обеспечивает радикального лечения, т.е. полной элиминации злокачественных опухолевых клеток из организма. В основе исхода хирургического, лучевого, лекарственного методов лечения лежит характер реакции организма на эти воздействия, зависящие от его индивидуальных особенностей, состояния нервной, эндокринной системы и иммунной реактивности.

В настоящее время стандартом лечения первичной опухоли и метастазов в регионарные лимфатические узлы является хирургическое лечение, позволяющее на ранних стадиях процесса добиться полного выздоровления [28,29,30,31,32,33,34]. Однако отсутствуют общепризнанные критерии необходимого объема удаляемых вместе с опухолью пограничных здоровых тканей. Дискутабельным остается вопрос о профилактической лимфаденэктомии у больных меланомой кожи. По результатам многолетних кооперированных исследований международной группы по диагностике и лечению меланомы, проводившихся в рамках ВОЗ, было показано, что регионарная лимфаденэктомия целесообразна только при клинически определяемых метастазах в лимфоузлах или при увеличении регионарных лимфатических узлов с подозрением на метастатическое поражение; профилактическая же лимфаденэктомия не улучшает результатов лечения [32]. По мнению зарубежных и российских авторов (МНИОИ им. П.А.Герцена) в 14-75% случаев профилактическая лимфаденэктомия может оказаться лечебной [35,36]. Такую операцию возможно выполнить у больных с высоким риском метастазирования при сочетании ряда неблагоприятных прогностических факторов: толщине опухоли более 4 мм по A.Breslow, IV-V уровня инвазии по Clark, изъязвлении поверхности опухоли и снижении иммунологических показателей [22,36]. Однако за последнее десятилетие опубликовано немало работ, авторы которых утверждают, что профилактическое удаление регионарных лимфатических узлов вообще не влияет на исход заболевания [4,38]. Таким образом, вопрос о преимуществе профилактических лимфаденэктомий перед лечебными, а также определение того контингента больных, которые нуждались бы в удалении непораженных регионарных лимфатических узлов, продолжает оставаться дискутабельным.

Как дополняющее хирургическое лечение меланомы кожи в ряде клиник широко используется лучевое воздействие. Лучевую терапию первичного очага меланомы кожи проводили методом короткодистанционной рентгенотерапии, которая имеет преимущества перед другими видами лучевого лечения при поверхностных опухолях и

заключается в возможности их непосредственного массивного облучения при малом повреждении подлежащих тканей и отсутствии клинически уловимого общего действия. В настоящее время методика короткодистанционной рентгенотерапии при меланоме кожи изменилась за счет величины общей и разовой дозы, ритма облучения, объема облучаемых тканей. Ранее исследователи рекомендовали с целью воздействия на опухоль и опухолевые клетки, удаленные от очага, проводить облучение большим полем: отступая на 3-4 см от края опухоли, подводя 2/3 общей дозы, ежедневно облучая разовой дозой 200-300 рад (2-3Гр), общей дозой 10000-12000 рад (100-120Гр). М.М. Нивинская (1970) [39] и др. рекомендовали увеличить разовую дозу до 300- 500 рад (3-5Гр), оставляя общую дозу в пределах 10000- 12000 рад (100-120Гр). Т.Г. Ларищенко и соавт. (1972) [40] большое значение придавали методике лучевой терапии. С целью увеличения объема облучаемых тканей они предложили метод многопольного облучения опухоли малыми полями в виде цветка шиповника, при этом достигается увеличение объема облучаемых тканей без увеличения глубинной дозы.

Левит М.Л. и соавт. (2001) [41] одной группе больных меланомой кожи проводили неoadьювантную лучевую терапию крупными фракциями по 10 Гр в течение 5 сеансов. В другой группе больные меланомой кожи получали близкофокусную лучевую терапию - 3Гр 5 сеансов в неделю до СОД 50-70 Гр. Трёх- и пятилетняя выживаемость в группах составила 88,3% и 50,2% соответственно. Малая эффективность хирургического и лучевого методов лечения при распространенных формах меланомы, а также стремление улучшить результаты лечения при II-III стадии заболевания, определили необходимость разработки комбинированного метода. Основанием для этого послужили успехи лечения других трудноизлечимых злокачественных опухолей (рак языка, распространенный рак кожи и др.).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Комбинированный метод лечения меланомы кожи проводится в основном двумя методами:

1. Хирургическое лечение предшествует лучевой терапии. На I этапе, в плане комбинированного лечения, производится широкое иссечение первичного очага и регионарных лимфоузлов по возможности единым блоком с последующей лучевой терапией послеоперационной зоны [14,42].
2. Лучевое лечение первичного очага, а в ряде случаев и регионарных лимфоузлов, предшествует хирургическому лечению. Доза излучения колеблется от 60 до 300 Гр. Имеются сообщения о проведении комбинированного лечения с

использованием в различных вариантах, в том числе, и рентгенотерапии на первичный очаг и телегамма-терапии на регионарные лимфоузлы с последующим иссечением первичного очага и лимфоузлов [40, 43, 44,45,46].

Для повышения эффективности лечения меланомы предлагались комбинированные подходы, предусматривающие сочетание радикальной операции с лучевым, лекарственным или иммунотерапевтическим воздействием. При этом в подавляющем большинстве случаев эти меры рассматриваются как адъювантные варианты профилактической или вспомогательной терапии [47]. Биологические особенности и многогранность клинического течения меланомы кожи определяют целый ряд нерешенных проблем, как в плане сочетания методов, так и вообще, в необходимости их использования. Менее исследованным на сегодняшний день является неоадъювантное химиолучевое воздействие, несмотря на то, что возможно теоретическое обоснование данного подхода в лечении меланомы.

Современные способы лечения меланомы предполагают также применение комбинации химиопрепаратов. Системное использование химиотерапии в неоадъювантном и адъювантном режимах сдерживается токсическими эффектами, что не позволяет использовать их в больших дозах [48]. Регионарное перфузионное введение лекарственных препаратов дает возможность повысить их концентрацию в крови и в опухоли. Большой опыт перфузионной химиотерапии меланомы кожи конечностей накоплен в Туланском университете Нового Орлеана, где авторы использовали мелфапан в дозе от 0,6 до 1,0 мг/кг; однако улучшение безрецидивной и общей выживаемости было статистически незначимо [49]. Для лечения больных IV стадии в настоящее время используют полихимиотерапию с включением в схему дакарбазина, цисплатина, кармустина и их сочетания с тамоксифеном. Высокая активность дакарбазина при лечении меланомы кожи определила многочисленные попытки использовать его в адъювантном режиме. Рандомизированное проспективное исследование меланомой группы ВОЗ (протокол №6) дало отрицательный ответ на вопрос о целесообразности адъювантного использования данного препарата. По данным Центральной онкологической группы (COG, США) применение дакарбазина в послеоперационном периоде у больных меланомой II- III стадии (4,5 мг/кг в 1,2,5,8 и 11-й дни) не привело к улучшению выживаемости по сравнению с контролем [50,51,52]. Несмотря на неудовлетворительные результаты этих исследований, ряд авторов считает оправданным продолжить изучение адъювантной химиотерапии при меланомах с высоким риском метастазирования, возлагая надежды на новые, более эффективные препараты и технологии. В этом плане интересен отчет Университетского медицинского центра Дюка

по использованию адъювантной высокодозной химиотерапии (циклофосфан 1875 мг/м^2 3 дня, цисплатин 55 мг/м^2 3 дня, кармустин 600 мг/м^2 в 4-ый день) с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга, который забирался за 2 недели до начала химиотерапии и вводился через 3 дня после завершения лечения. Сравнение выживаемости у 39 больных меланомой кожи III стадии, имевших не менее 5 метастатических лимфатических узлов, не выявило значительных различий по сравнению с контролем, но время до прогрессирования процесса в основной группе было в 2 раза больше (соответственно 16 и 35 недель)[53].

Средняя продолжительность жизни после появления отдаленных метастазов колеблется от 6 до 9 месяцев при 5 летней выживаемости менее 5% [54]. С помощью лекарственных методов удается добиться стойких полных ремиссий, продолжительность которых в 1,4 – 3 % случаев может превысить 5-летний рубеж [55,56].

Одним из методов в лечении меланомы является иммунотерапия - использование моноклональных антител и цитокинотерапия. Сроки проведения биотерапии интерлейкином-2 более продолжительны, чем при химиотерапии. Комбинация иммунотерапии и химиотерапии сопровождается 15-20% полных ремиссий, монотерапия интерфероном-альфа обуславливает около 5% полных ремиссий [57,58,59,60]. Авторы изучили программу химиотерапии с использованием режима CVD (цисплатин- 20 мг/м^2 в/в 4 дня, винбластин- $1,5 \text{ мг/м}^2$ в/в 4 дня, и дакарбазин (DTIC)- 800 мг/м^2 в/в 4 дня) в комбинации с интерлейкином-2 в дозе $9 \times 10^6 \text{ МЕ/м}^2$ в день внутривенно 4 дня, интерфероном-альфа $5 \times 10^6 \text{ МЕ/м}^2$ в день подкожно 5 дней. Биотерапию комбинировали с CVD или последовательно: CVD -1-4 дня, IL-2 + IFN- α -5-9 дней и одновременно в 1-й и 5-й дни. Циклы повторялись с интервалом в 3 недели. Результаты оценивались после 2-х циклов. При объективном эффекте больные продолжали получать терапию до 6-7 циклов. При отсутствии эффекта лечение прекращали. У 24 из 115 больных (21%) была достигнута полная ремиссия, у 45 %- частичная, общая частота ремиссии- 60%, причем у 17 больных (10%) полная ремиссия сохранялась минимум 5 лет [57,58,59,60].

С целью профилактики развития метастазов меланомы кожи, помимо цитостатиков, применялись вещества, обладающие иммуностимулирующими свойствами, в том числе левамизол, вакцина БЦЖ, препараты рекомбинантного интерферона- α . В онкологической практике широко использовался не только сам интерферон, но и вещества, стимулирующие его продукцию: неовир, циклоферон, амиксин, продукты риккетсий, хламидозол, эндотоксины, нуклеиновые кислоты и другие интерфероногены. У больных с локализованной формой болезни, до возникновения у них рецидивов и метастазов, низкодозовые режимы лечения интерфероном обладают

иммуномоделирующим потенциалом и являются эффективными при длительном применении. При развитии метастазов интерферон оказывает антипролиферативный эффект лишь в высоких дозах [61]. У больных с локо-регионарной стадией меланомы кожи, результаты исследований свидетельствуют о неэффективности как длительного лечения малыми дозами интерферона, так и короткого лечения высокими дозами препарата.

Интерферон, применяемый в послеоперационном периоде, уменьшает частоту метастазирования, удлиняет безрецидивный период [62] и способствует усилению противоопухолевых реакций со стороны иммунной системы у больных [51,63,64,65]. Однако реализация иммуномодулирующего действия возможна лишь при длительном непрерывном его использовании на ранней локальной стадии заболевания (II A и II B). Тем не менее, интерферон и вещества, стимулирующие его продукцию, широко внедряются в повседневную практику. Полученные данные свидетельствуют, что при разных режимах внутривенного, внутримышечного или подкожного введения рекомбинантные α_{2a} и $\alpha_{2\beta}$ – интерфероны в дозах 5×10^6 ЕД/м² больным меланомой кожи могут вызвать ремиссию у 16,2% больных, среди них полных- 6,1%, частичных-10,1% [64,64].

Кроме рекомбинантных цитокинов (препаратов интерферона, интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли) при меланоме показали эффективность некоторые препараты растительного и животного происхождения: спленин - препарат из селезёнки рогатого скота [66]; транслам, выделенный из морской водоросли *Laminaria cichorillis*, ганглин-пептид из оптических ганглиев кальмара (67); комбинация вакцины с БЦЖ и вирусами [68]. Эти вещества способны стимулировать Т и В-системы иммунитета. Действие новых иммуномодуляторов (ганглина и транслама) на иммунокомпетентные клетки больных меланомой сопоставимо с действием таких препаратов, как Т-активин и тималин. Однако они, как и пептиды тимуса, не обладают противоопухолевым эффектом (в отличие от цитокиновых препаратов) и могут применяться только в комплексном лечении меланомы в качестве терапии сопровождения при использовании цитостатиков и/или облучения [69].

Лечение больных меланомой кожи в последнее время не ориентировано на коррекцию имеющихся гормональных нарушений. Предприняты лишь единичные терапевтические попытки, целью которых является стремление повернуть в благоприятном направлении гормональные механизмы, повышающие устойчивость организма к опухолевому процессу. В целом эти попытки оказались неудачными. S.A.Rosenberg считает, что около 20% больных меланомой могут быть чувствительны к эндокринной терапии [70]. При использовании антиэстрогена – тамоксифена достигается примерно 7% ремиссий, из них около половины полных. В сочетании с

цисплатином, кармустином (BCNU) и дакарбазином при запущенной форме меланом по данным S.B.Saxman тамоксифен дает ремиссию у 55% больных [70]. Подобные данные получены и G.Cossoni с соавт., причем подчеркивается, что сочетание тамоксифена с дакарбазином при диссеминированных меланомах дает более высокий лечебный эффект, чем при терапии дакарбазином, в особенности у женщин [52]. Можно предположить что механизм противоопухолевого его действия на меланому не столько антиэстрогенный, сколько связан с ингибированием протеинкиназы C, которая является ключевым ферментом в трансмембранной передаче и регуляции процессов роста и дифференцировки. Ингибиторы этого фермента оказывают антипролиферативное и противоопухолевое действие, и тамоксифен относится к таким ингибиторам [71]. Известно также, что тамоксифен может действовать опосредованно через гипофиз, подавляя продукцию гормона роста и снижая уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови; оба фактора являются митогенами для клеток меланомы. Установлено также, что протеинкиназой регулируется экспрессия гена множественной лекарственной резистентности, а ее ингибиторы повышают чувствительность клеток к химиотерапии [72].

При меланоме гипофункция вилочковой железы представляет собой важный патогенетический фактор количественных и функциональных нарушений периферического звена иммунной системы, роль которого усиливается при появлении метастазов опухоли в регионарных лимфатических узлах [73,74,75].

В настоящее время доказано, что лимфатические узлы в начальных стадиях развития опухолевого процесса выполняют барьерную функцию. Процессы антиген-зависимого и антиген-независимого этапов развития лимфоцитов находятся под влиянием биологически активных факторов тимуса. Работами ряда авторов доказано, что при меланоме гормональная функция тимуса ослаблена [76], причем степень нарушения функции тимуса находится в прямой зависимости от распространения опухолевого процесса. При развитии метастазов уменьшается количество лимфоцитов, прежде всего за счет их Т-популяций.

Некоторые авторы, стремясь затормозить процесс метастазирования меланомы путем нормализации функции вилочковой железы, включали в схему основного лечения больных меланомой спленин. Это способствовало восстановлению уровня Т-клеток и иммунных комплексов, и приводило к сокращению частоты метастазирования в лимфатические узлы. У пациентов, у которых, несмотря на применение спленина возникли метастазы, был выявлен высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, которые, по мнению авторов, ухудшали клиническое течение меланомы,

изменяя противоопухолевые иммунные реакции, в частности, блокируя действие цитотоксических лимфоцитов [77,78]. Авторы рекомендуют больным с локализованной формой меланомы, с целью профилактики регионарного метастазирования, назначать спленин, а для разрушения иммунных комплексов, одновременно со спленином, предлагается вводить Д-пеницилламин или унитиол.

Хирургическое лечение, как самостоятельный вид лечения, особенно у больных с повышенным риском регионарного и отдаленного метастазирования, является достаточно ограниченным методом. При планировании лечебной тактики данной категории больных важно учитывать, что «скрытая диссеминация» может иметь место при любой стадии развития меланомы. Способность злокачественной опухоли к быстрому распространению дает основание рассматривать ее как системное заболевание, которое требует не только местного, но и системного контроля. Следовательно, радикальность вмешательства при меланоме, особенно у больных с опухолями II – III стадии весьма условна, причем не столько в хирургическом, сколько в биологическом отношении из-за возможного наличия субклинических метастазов. Поэтому для повышения эффективности лечения меланом оправданы комбинированные подходы, предусматривающие сочетание радикальной операции с лучевым, лекарственным или иммунотерапевтическим воздействием.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Методы диагностики и лечения увеальной меланомы

Увеальная меланома (УМ) – первичная злокачественная опухоль – по частоте занимает первое место среди внутриглазных новообразований. Заболеваемость увеальной меланомой согласно ежегодной обращаемости в различных регионах России колеблется от 6,23 до 12 человек на 1 млн. взрослого населения [1]. В Москве, где функционирует городской офтальмоонкологический центр, этот показатель стабильно достигает 10 -12 случаев на 1 млн. популяции [79]. Опухоли, локализующиеся в хориоиде, составляют 91 % от всех опухолей увеального тракта, в цилиарном теле- 6% и в радужке- 3%. Пик заболеваемости (57%) приходится на возраст 50 и старше лет. Выявление увеальной меланомы ежегодно у лиц до 30 лет составляет менее 1 на 1 млн. человек, старше 30 лет – 7 на 1 млн. человек. Частота заболеваемости увеличивается с каждым десятилетием жизни, в возрасте старше 70 лет ежегодно регистрируются 50 новых случаев увеальной меланомы на 1 млн. взрослого населения [80,81,82]. По данным отдела офтальмоонкологии и радиологии МНИИ глазных болезней им. Гемгольца частота встречаемости УМ среди молодого населения за 1997 год составила 3,6 %, в то время как

в 2000 году – 5,71 % [83,84]. Опухоль не имеет какого либо преимущественного распределения в зависимости от социальной группы или класса [81]. Изучая факторы риска развития меланом хориоидеи, Мальковская Е.Е. (1987) не выявила половой предрасположенности. Однако было отмечено, что заболевание в 3,5 раза чаще встречается у светлокожих людей и у людей с голубыми глазами, в 6,5 раз чаще - у лиц со слабой пигментацией глазного дна [85]. В генезе хориоидальной меланомы возможны три варианта развития: 1) возникновение ее de novo (чаще всего); 2) на фоне предшествующего хориоидального невуса; 3) на фоне существующего окулодермального меланоза [86,87,88,89].

Клиническая картина увеальной меланомы разнообразна. Клиническими составляющими УМ являются офтальмоскопические симптомы и косвенные признаки [90,91,92]. Чаще опухоль растет в виде узла, реже встречается диффузный или чашеобразный характер роста [93,94,95,96]. Смертность от гематогенного метастазирования при маленьких меланомх составляет примерно 12%, при средних и больших меланомх до 21%. Метастазирование увеальной меланомы является причиной смерти 31% больных, риск смерти возрастает с увеличением размера опухоли [97,98]. Согласно данным Совместного Глазного Исследования меланомы (Collaborative Ocular Melanoma Study –COMS) от 2001г. у 95% умерших больных с установленным диагнозом увеальной меланомы были обнаружены метастазы. Чаще метастазы выявлялись в печени (93%), легких (24%), костях (16%); 87% пациентов имели множественные метастазы [50,99,100,101,102,103,104]. Ведение УМ зависит от многих факторов: наиболее важны размеры опухоли и ее локализация [105].

Большая часть УМ (57%) локализуется постэкваториально, в зоне экватора располагается примерно 26%, преэкваториально (включая и цилиарное тело) – до 17 %. Отмечается преимущественное расположение УМ в темпоральной области (62 %), чаще в ее нижне - наружном квадранте. При этом меланома в одном глазу, как правило, растет в виде солитарного узла [91]. Монокулярный мультицентрический рост меланомы – очень редкое явление [106,107,108]. В 2001 году американские ученые описали подобный случай УМ у 49 летней пациентки, которой была проведена брахитерапия (БТ) [109,110]. После проведенного лечения была отмечена полная регрессия опухоли. Спустя 15 лет был обнаружен метастатический очаг в контрлатеральной хориоидее.

По расчетам Shammas Н. (1977) вероятная частота билатеральных меланом - 1 случай на 18 лет. астога их значительно больше, чем по предположительным расчетам [111]. По данным Бровкиной А.Ф. и соавт. (2002) на 1898 случаев меланомы хориоидеи билатеральное поражение было выявлено в 2,2 % случаев (42 человека); в 1% случаев при

обнаружении меланомы в одном глазу был обнаружен невус хориоидеи в другом [84]. УМ характеризуется агрессивным течением с плохим прогнозом [91,112,113]. Хирургическое лечение (энуклеация) в течение почти четырехсот лет было единственным методом лечения УМ. В 70-х годах XX века было высказано предположение, что энуклеация не является радикальным методом лечения, так как не предупреждает гематогенное метастазирование [114,115,116,117]. Смертность больных от метастазирования после энуклеации достигает 50-76% в течение первых 5 лет после хирургического лечения [118,119,120,121,122]. Было также высказано мнение, что энуклеация увеличивает опасность метастазирования [116]. Было показано, что диссеминация опухолевых клеток в 2/3 случаев происходит во время операции [123]. Чем больше размер опухоли на момент удаления глаза, тем больше вероятность развития метастазов [124,125,126].

С целью профилактики метастазов и увеличения продолжительности жизни больных УМ после энуклеации, проводилась пред- и постоперационная лучевая терапия [124,127,128,129,130]. Но в 1973 году Костюкова Т.Д. показала, что предоперационное облучение не влияет на увеличение продолжительности жизни больных после энуклеации [131]. Позже кооперативное исследование УМ американских ученых подтвердило данное предположение (1998г.) [132]. С целью уменьшения факторов риска метастазирования УМ во время энуклеации А.Ф. Бровкиной с соавторами было предложено: отказаться от ретробульбарной анестезии, ведущей к резким колебаниям внутриглазного давления и, как следствие, попаданию опухолевых эмболов в сосудистое русло, проводить энуклеацию в условиях общей анестезии, использовать криогенную технику в сочетании с осторожными манипуляциями во время операции [125]. С помощью криоаппликатора достигается не только надежная фиксация глаза, но и примораживание опухоли, что ведет к полному прекращению кровотока в ней в момент тракции глаза и неврэктомии.

Опухоль на ранних стадиях диагностируется нечасто и системные метастазы появляются в 40% случаев в течение 5 лет. Приблизительно 30-50% больных умирают в течение 10 лет с момента диагностики и лечения [133]. При лечении маленьких меланом хориоидеи 5-летняя смертность составляет 12% [123,134]. Опухоль может метастазировать до появления глазных симптомов (около 2% случаев) [135,136].

В группе больных с большими меланомами хориоидеи (МХ) и цилиарного тела (ЦТ) при генетическом исследовании опухолевого материала были выявлены нарушения в хромосомах 3 и 8, что ассоциировалось с плохим прогнозом [137]. Генетические аномалии в 3 и 8 хромосомах, вместе с другими генетическими маркерами, могут быть

прогностическими факторами потенциального метастазирования, подобно PET/КТ изображениям, разрешающим расценивать метаболическую активность опухоли [136,138].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) может быть полезна в 83% случаев при МХ, но при маленьких меланомх этот показатель снижается до 4% [139]. Половина респондентов при наблюдательной тактике ведения маленьких МХ отмечали их увеличение в 79% [140]. Клеточный тип опухоли, однако, остается часто основой для выбора тактики лечения [141].

Принимая во внимание увеличение частоты встречаемости увеальной меланомы, отдаленные результаты после хирургического и лучевого (брахитерапия) лечения, следует сделать вывод о сохранении актуальности решения вопроса профилактики развития метастазов.

По мнению большинства авторов, адъювантная иммунотерапия высокими дозами интерферонов приводит только к увеличению безрецидивной выживаемости, но в меньшей степени влияет на общую выживаемость больных [56,142,143]. До настоящего времени не существует общепринятой методики адъювантной терапии увеальной меланомы, имеющей высокий риск развития метастазов.

С учетом частоты встречаемости УМ, условной радикальности энуклеации, молодого возраста больных, особую значимость приобретает вопрос о возможности органосохранного лечения этих опухолей [91,144,145,146,147].

В течение последних лет в литературе появились сообщения о применении в онкологии для лечения больных радиочувствительными опухолями (рак молочной железы, почки, пищевода и др.) радиофампрепарата (РФП), содержащего ^{59}Fe [148]. Данный РФП, используемый интракорпорально, представляет собой радионуклид ^{59}Fe , наведенной активностью 0,8 мКи на одну дозу приема в виде таблетки (Регистрационное удостоверение № 99/91/3 Министерства Здравоохранения Российской Федерации). По мнению авторов длительный прием препарата способствует постоянному его распространению током крови по всему организму и накоплению в тканях опухоли [148]. Воздействие на опухоль β -излучением позволяет достичь высокого лечебного эффекта, подвергнуть разрушению опухолевые клетки, располагающиеся в кровеносном и лимфатическом русле. Авторами было проведено исследование в группе, состоящей из 41 больного с 4 стадией рака молочной железы, яичников, простаты, пищевода и т.д. У этих больных имелись многочисленные метастазы, по поводу которых проводилось лечение в онкологических клиниках, но в результате прогрессирования болезни в дальнейшем лечении им было отказано. Данной группе больных проводился курс лечения радионуклидом ^{59}Fe амбулаторно (15 таблеток на 1 курс), интервал между курсами 2

недели. Наблюдение за этими больными в течение 3-х лет показали, что полная регрессия заболевания зарегистрирована в 12 случаях (29,4%), стабилизация процесса имела место в 19 случаях (46,4%), прогрессирование заболевания отмечено у 10 пациентов (24,2%). С учетом свойства препарата избирательно накапливаться в опухолевой ткани, авторами была показана также возможность и необходимость применения его с диагностической целью в неясных и сложных случаях заболевания (аденома предстательной железы, опухоли головного и спинного мозга, узловые и диффузные мастопатии), когда выполнение пункции невозможно или очень сложно. С целью диагностики, подтверждающей накопление препарата в опухолевой ткани, использовались такие методы как радиометрия, магнитно-резонансная томография (МРТ), цитология, гистология и др.

В экспериментах по использованию радионуклида ^{59}Fe было показано, что основное количество радиоактивного железа через 3 часа после перорального применения содержится в желудочно-кишечном тракте (желудок- 36%, тонкий кишечник – 33%, толстый кишечник - 19% от введенного количества). Радиоактивность, обусловленная присутствием ^{59}Fe в крови, почках через 3 часа незначительно превышает фоновую, а в костном мозге, селезенке, мышечной ткани не превышает ее. Через 5 часов после введения радиоактивность в желудке и тонком кишечнике снижается от введенного количества до 14% и 12%, соответственно, и возрастает в толстом кишечнике до 33%. Через 24-48 часов из организма выводится 95% от введенной активности. Уровень накопления препарата в опухоли достигает 0,7-0,9% введенного количества и не изменяется в течение 48 часов [149].

В 1996 году Кешелавой В.В. и Бровкиной А.Ф. был предложен принципиально новый метод сочетания контактного облучения опухоли через склеру с интракорпоральным введением радиоактивного нуклида ^{59}Fe [129,150]. Авторами были показаны результаты сочетанного лечения больных увеальной меланомой у 27 пациентов [150,151,152]. При сроках наблюдения 4 года, полная резорбция опухоли была достигнута у 5 (18,5%) больных, частичная регрессия – уменьшение объема опухоли более чем на 50% от исходной величины отмечена в 14 (51,9%) случаях, у 6 (22,2%) пациентов зарегистрирована стабилизация процесса, и лишь у двоих (7,4%) выявлены признаки прогрессирования. По мнению авторов, сочетание БТ с интракорпоральным введением радионуклида, расширяет показания к органосохранному лечению увеальных меланом. В процессе исследования (в работе Баласаян В.О.) [153] было доказано, что прием радиофармацевтического препарата ^{59}Fe потенцирует эффективность брахитерапии: увеличивается скорость регрессии небольших увеальных меланом в 2 раза, возрастает частота и степень резорбции больших опухолей. Частота метастазирования в течение первых 5 лет после проведения

сочетанной лучевой терапии составила 10,3%, через 5 лет - 4,4% [153]. По данным литературы этот показатель после проведенной монобрахитерапии составил 12-18% и 8,8%, соответственно. В литературе имеются противоречивые данные о тактике лечения увеальных меланом больших размеров, когда монотерапия радиоактивным офтальмоаппликатором не показана, а использование дополнительных методов лечения необоснованно или чревато необратимыми осложнениями. По мнению ряда зарубежных авторов предпочтительным для лечения УМ является комбинированное лечение в виде хирургического лечения с лучевой терапией, однако данных, показывающих эффективность метода относительно процесса метастазирования, в литературе не приводится [154,155,156,157,158].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Современные возможности профилактики метастазов меланомы

Клиническая онкология имеет богатый опыт применения противоопухолевых вакцин, эффективность которых подтверждена во многих клиниках мира.

Применяемые для этой цели препараты действуют, в основном, как активные специфические стимуляторы противоопухолевого иммунитета [159]. Классифицировать противоопухолевые вакцины можно по различным признакам: по способу доставки антигенов, по природе антигенов, по широте применения. По способу доставки можно выделить четыре основных подхода:

1. Введение самого антигена (пептида, белка или опухолевого лизата);
2. Введение антиген-презентирующих клеток, нагруженных антигенами;
3. Введение облученных опухолевых клеток (как правило, модифицированных);
4. Введение генной конструкции, кодирующей опухолевый антиген.

После введения антигена в организм он должен быть захвачен антиген-презентирующими клетками (АПК), процессирован и представлен в виде пептидных фрагментов в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Главным недостатком данного метода введения является то, что введенные опухолевые антигены преимущественно захватываются макрофагами и клетками Лангенгарса, что, в конечном итоге, приводит к развитию гуморального ответа [69]. В случае применения антигенных пептидов захват и переработка не требуются, так как пептиды способны непосредственно взаимодействовать с соответствующими аллельными формами МНС на поверхности клеток самого больного и, таким образом, быть представленными Т-лимфоцитами [160]. Тем не менее, использование антигенных пептидов сопряжено с рядом проблем. Так, для нормальной активации Т-лимфоцитов, помимо взаимодействия Т-

клеточного рецептора со специфической пептидной последовательностью антигена, представленного молекулами МНС, необходима костимуляция, которая осуществляется молекулами CD80 и CD86. Костимулирующие молекулы экспрессируются в основном на АПК, причем в большей степени на зрелых дендритных клетках [161]. В связи с этим для генерации адекватного иммунного ответа в месте введения антигенных пептидов должны находиться в достаточно большом количестве АПК. При несоблюдении этого условия использование пептидов может приводить к генерации слабого иммунного ответа или даже к анергии [162,163]. Введение нагруженных дендритных клеток позволяет избежать всех сложностей, описанных ранее. Дендритные клетки можно нагружать как опухолевыми антигенами (лизатом), так и антигенными пептидами [164,165]. В первом случае нагружают незрелые ДК, которые способны захватывать экзогенные антигены, процессировать и представлять их пептидные фрагменты в комплексе с молекулами МНС, тогда как во втором случае антигенные пептиды нагружают на уже зрелые дендритные клетки.

Введение убитых опухолевых клеток больному с онкологической патологией схоже с введением опухолевых антигенов, так как предполагается, что после инъекции опухолевые клетки будут захвачены АПК, процессированы и представлены в виде антигенных пептидов в комплексе с молекулами МНС. В настоящее время в научных центрах мира проходят исследования по применению противоопухолевых вакцин на основе опухолевых клеток [166]. Для генерации более мощного иммунологического ответа опухолевые клетки трансфецируют геном, который кодирует тот или иной цитокин [167]. Перед введением опухолевые клетки облучают, что ведет к подавлению их митотической активности, однако, в них поддерживаются жизненно важные процессы, в том числе и синтез белка, а значит и соответствующего цитокина, который определенным образом должен активировать иммунокомпетентные клетки. В основном при создании подобного рода вакцин используют аллогенные опухолевые клетки, т.к. создание аутологичной вакцины сопряжено с рядом трудностей. Во-первых, не всегда удается из опухолевого материала больного получить клеточную линию, а во-вторых, время получения опухолевой культуры занимает, как правило, несколько месяцев. Кроме того, существуют трудности в отборе клонов с наибольшим уровнем синтеза цитокина. При использовании аллогенной вакцины решается проблема со временем и трудностью получения клеточной линии, но появляется проблема отторжения трансплантата и выработки трансплантационного иммунитета. Так как при вакцинотерапии необходимо многократное введение опухолевых клеток, то каждое очередное введение будет стимулировать не противоопухолевый, а трансплантационный иммунитет. Возможным решением данной

проблемы может быть использование набора опухолевых клеточных линий, то есть вначале вводится одна опухолевая линия, в следующий раз другая и т.д. Но тогда возникает вопрос об адекватности использования аллогенных опухолевых клеток для лечения или профилактики рецидивов онкологических заболеваний. Известно, что опухоль одного и того же гистогенеза у одного больного будет отличаться от опухоли другого больного по спектру экспрессируемых опухолевых антигенов. Естественно, что при подборе опухолевых клеточных линий для создания вакцины отбирают те линии, которые экспрессируют наибольшее количество известных опухолевых антигенов, но какое-то количество антигенов остается не идентифицированными. Таким образом, эффективность лечения, при прочих равных условиях, будет зависеть от степени перекрывания опухолевых антигенов, экспрессирующихся на вводимой клеточной линии и опухоли самого больного.

Введение генетической конструкции, кодирующей тот или иной опухолевый антиген, в практическом здравоохранении широко не применяется [168]. Суть метода заключается в следующем: после попадания гена в составе вирусного вектора в клетку происходит синтез белка, в данном случае опухолевого антигена, и его пептидные фрагменты будут представлены в комплексе с молекулами МНС I класса, как это бывает со всеми белками, синтез которых идет в клетке. Введение генетической конструкции можно осуществлять непосредственно в ткань пациента, например в мышцу, или в культуру дендритных клеток. Для развития клеточного иммунного ответа на опухолевый антиген, помимо представления пептидной последовательности в комплексе с молекулами МНС, необходимы костимулирующие сигналы и участие интерлейкина-12 (ИЛ-12) [169]. Мышечная ткань не может обеспечить эти условия, в связи с этим развитие иммунологических реакций на опухолевые антигены, после введения соответствующей генной конструкции, по-видимому, связано с презентацией захваченных антигенных пептидов антиген-презентирующими клетками. Если трансфекцию проводят в дендритные клетки, то в этом случае все необходимые условия для развития иммунного ответа будут реализованы самой дендритной клеткой [170]. Преимуществом использования дендритных клеток, при создании противоопухолевых вакцин, по сравнению с другими подходами является то, что *in vitro* можно получать антиген-презентирующие клетки с определенными характеристиками, которые необходимы для адекватного развития противоопухолевого иммунного ответа. Между тем для реализации остальных трех подходов требуются определенные условия, а именно: представление антигенов в комплексе с молекулами МНС I и II классов; присутствие костимулирующих молекул (CD80 и CD86), секреция ИЛ-12. Все эти условия реализуются дендритными клетками [171].

По своей природе используемые антигены могут быть синтетическими, рекомбинантными или нативными, т.е. выделенными из опухолевого материала самого больного. Синтетическим способом получают пептидные последовательности опухолеассоциированных антигенов. Антигенные пептиды вводят либо непосредственно больному, либо их предварительно нагружают на дендритные клетки. В обоих случаях для использования синтетических пептидов необходимо проводить HLA-типирование больных, так как пептидные последовательности могут взаимодействовать только с соответствующими аллельными формами МНС.

Основное использование вакцин - лечение уже имеющихся метастазов. Однако не меньший интерес вызывает возможность их использования с профилактической целью до клинического проявления метастазов. Принципиально новым решением этой проблемы, по мнению многих авторов, может стать вакцинация, основанная на ксеногенной трансплантации, т.е. пересадка опухолевых клеток животного человеку.

Профилактика заболевания путем искусственного воспроизведения сходного, но доброкачественного процесса - вакцинация, была впервые использована Дженнером более 200 лет назад. Прививкой коровьей оспы (*vaccinia* - лат.), по Дженнеру в 1768 году была начата борьба с вирусом оспы человека. Данный метод позволил ликвидировать оспу человека как заболевание во всем мире.

Использование принципа прививки человеку живого патологического материала от животного со сходным заболеванием возможно и в онкологии при условии создания противоопухолевых вакцин. Вакцины из опухолевых клеток животных именуются в онкологии ксеногенными, в отличие от аллогенных, полученных из опухоли другого человека, и аутологичных, полученных из собственных клеток пациента.

В качестве ксеногенных вакцин для человека могут быть использованы перевиваемые опухоли мышей - метод, нашедший широкое применение в экспериментальной онкологии. Основанием для этого служат следующие данные:

1. Перевиваемые опухоли мышей специфичны по отношению к хозяину, они также как и вирус вакцины у коров, вызывают патологический процесс только у животных (мышей) и только определенной линии;
2. При абсолютной несовместимости опухоли мыши с организмом человека многие опухолеспецифические антигены человека и мыши сходны [172,173,174].

Применительно к меланоме концепция Дженнера требует наличия опухоли животного (мыши), иммуногенной и безвредной для человека. В качестве такой опухоли предложена сингенная для мышей линии C57Black/6, злокачественная меланома B-16. Данная экспериментальная модель широко использовалась в исследованиях, связанных с

противоопухолевым иммунитетом. Минимальная доза клеток, вызывающая опухолевый рост для этой меланомы, всего 100 - 1000 на подкожную инъекцию сингенной мыши, и в то же время В-16 не прививается мышам других линий даже при введении доз, бóльших в 100 раз. У человека клетки мышинных опухолей, в том числе и меланомы, уничтожаются в месте введения за 15 минут благодаря врожденному иммунитету к специфическим полисахаридным антигенам грызунов, присущему всем приматам [175].

Для реальной трансплантации ксеногенной опухоли предложен метод предварительного создания соединительнотканной капсулы [110]. Соединительнотканная капсула образуется после подкожного введения биосовместимого (инертного) геля и предохраняет трансплантированные клетки от быстрой элиминации. Гель играет роль среды, пригодной для размножения опухолевых клеток, которые отторгаются по мере развития новообразованных сосудов и попадания под капсулу иммунокомпетентных клеток, стимулированных присутствием чужеродных антигенов.

Исследован эффект вакцинации мышей клетками ксеногенной меланомы в гель, защищенной предварительно сформированной подкожной соединительнотканной капсулой. Эксперименты выполнены на мышах при использовании сингенных клеток меланомы мыши линии В-16 в качестве клеток-мишеней и ксеногенных клеток меланомы человека линии SK-MEL-1 для вакцинации. Клетки SK-MEL-1 вводили в васкуляризированную соединительнотканную капсулу, которая формировалась вокруг введенного под кожу мышей полиакриламидного геля в течение 6-8 недель. Использование этого подхода обеспечивало эффективную защиту ксеногенных опухолевых клеток от быстрой элиминации иммунокомпетентными клетками мыши. Показано, что в этих условиях происходит формирование в организме животного - реципиента долговременного клеточного иммунитета в отношении сингенной мышинной меланомы линии В-16. Авторами также было установлено, что ксеновакцинация (клетками перевивной линии меланомы человека SK.MEL-28 или первичными культурами клеток меланомы человека) приводит к биологически значимому ($> 70\%$) торможению роста сингенной меланомы В-16 у мышей. Эффект ксеновакцинации возрастает с уменьшением прививочной дозы В-16. При использовании дозы $0,0625 \times 10^6$ клеток В-16 (на животное) ксеновакцинация предотвращает выход опухолей у 66,8 % животных. Ксеновакцинация индуцирует появление в вакцинированном организме цитотоксических (в отношении В-16) спленоцитов, цитотоксическая активность (ЦТА) которых сохраняется в течение всех сроков наблюдения (до 12 недель). Полученные данные свидетельствуют о том, что ксеновакцинация, проведенная в профилактическом режиме у животных с меланомой В-16 (прививочная доза опухолевых клеток $0,125 \times 10^6$), с последующим удалением

опухолевого узла на 13 сутки, снижает частоту метастазирования в легкие до 40% и степень метастатического поражения легочной ткани [176,177].

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе нет единого мнения о зависимости вида лечения первичного очага на появление метастазов и, следовательно, на продолжительность жизни больных УМ.

Все это определяет актуальность исследований в области лекарственной и биологической профилактики развития метастазов увеальной и кожной меланомы.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007г.// Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. -2009.- Т.20. - №3. - 158с.
2. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Часть 2. //Диагностика, клиника, прогноз заболевания. СПб., Наука, 1996; 274с.
3. Balch C.M. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide.//Semin. Surg. Oncol.- 1992.- Vol.8.- P. 400-414.
4. Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M. et al. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). //Ann. Surg. – 1981. – Vol. 193. – P. 377-388.
5. Buzaid A.C., Ross M.I., Balch C.M. et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 1039- 1051.
6. Carli P.,et al. Campagna per la diagnosis precode del melanoma. Quanto e efficace lazione di «filtro» del medico di famiglia? //G. Ital. Dermatol. Venereal. – 1998. – Vol. 133.- № 6. – P. 405-410.
7. Clark W.H., Elder D.E., Guerry D. et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression.// J. Nat. Cancer Inst. – 1989.- Vol. 81.- P. 1893-1904.
8. Rivers J.K. Melanoma. // Lancet. – 1996. – Vol. 347.- P.803-807.
9. Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф. Анализ выживаемости и годичной летальности больных злокачественной меланомой кожи на популяционном уровне.// Вопросы онкологии. – 2006. – Т.52 (4). – С. 385-391.
10. Balch C.M., Reintgen D.S., Kirwood J.M. Cutaneous melanoma in De Vita VT Jr. // Cancer Pincipltis and Practice of Oncology (ed. 5). – Philadelphia PA, Lippincott- Raven. – 1997. – pp. 1947-1994.

11. Balch C.M., Buzaid, Soong S.J. et al. Final version of the American Joint on Cancer staging system for cutaneous melanoma. // J. Clin. Oncol. – 2001. – Aug. 15. – Vol. 19 (16) / - P. 3635-48.
12. Balch C.M., Soong S.J., Shaw S.J. et al. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. // Cutaneous melanoma. Eds. C.M. Balch, A.N. Houghton, A.J. Sober, S.J. Soong. Philadelphia: J.B. Lippincott C. – Ed. 2-nd. – 1992- p. 165-187.
13. MacKie R.M. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. // European Journal of Cancer. – 1998. – V. 34, - P. 53-56.
14. Sylven B. Malignant melanoma of the skin. Report of 341 cases treated during the years 1929-1943. // Acta Radiol. – 1949.- Vol. 32, №1. – P. 33-59.
15. Clark W.H., Goldman L.I., Mastrangelo M.J. Human malignant melanoma. // New York etc.; Grune and Stratton, 1979.- P. 509.
16. Clark W.H., From L., Bernardino T.A. et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. // Cancer Res – 1969. – Vol. 29. – P. 705-726.
17. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. // Ann. Surg. – 1970 – V. 182. – P. 902-908.
18. Цанев П.Е. Роль лизосомальных и мембраносвязанных катепсинов и коллагенез в процессе инвазии меланомы. // – Москва.- 1991.- 195с.
19. Чупров И.Н. Свободные клетки стромы в меланоцитарных опухолях кожи. // – СПб., 1996.- 110с.
20. Wiggins C.L., Berwick M., Bishop J.A. Malignant melanoma in pregnancy. // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2005, Dec. – V. 32 (4). – P. 559-68.
21. Кудрявцев Д.В., Мардынский Ю.С., Кудрявцева Г.Т., Неборак Ю.Т. Индексы Clark и Breslow как факторы прогноза при комплексной терапии меланомы кожи. // VII Российский онкологический конгресс. 26-27 ноября 2003. – Москва. – 229с.
22. Анисимов В.В. Меланома кожи перспективы улучшения диагностики и лечения. // Дис. доктора мед. наук, - СПб., 2000. – 107с.
23. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Брчук А.С. Меланома кожи: (эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика): ч.1. // – СПб., 1995. – С. 151.
24. Барчук А.С., Анисимов В.В. Методики дооперационной диагностики степени распространения меланомы кожи. // Пособие для врачей. – СПб., 1998. – 14с.
25. Малишевская Н.П., Берзин С.А., Чайковский Г.Н., Подкин Ю.С. Эпидемиологическое и клиническое значение предопухолевого фона в развитии

26. Мордовцева В. К вопросу о диагностике меланомы кожи. // Лечащий врач. – 1999. - №5. – с.10-11.
27. Фрадкин С.З., Жаврид Э.Ф., Шитиков Б.Д. и др. Комплексная диагностика меланома кожи. //Здравоохранение Белоруссии. – 1993. - № 10. – с. 58- 59.
28. Аббасов А.Т. Первичная свободная кожная пластика в процессе комбинированного радиохирургического лечения злокачественных меланом кожи. //Хирургия. М., 1967. - №5. – С. 104-106.
29. Барчук А.С. Хирургическое лечение меланомы кожи.// Практическая онкология. – 2001. - №4 (8). – С. 30-36.
30. Раков А.И., Трапезников Н.Н., Ларищенко Т.Г. О деятельности международной группы по клиническому изучению меланомы. // Новости онкологии. – 1967. – С. 61-64.
31. Сигал М.З., Абдуллин А.С. Радикальное иссечение единым блоком меланобластомы кожи.// Вопросы онкологии. – 1966. - №10. – с. 35-39.
32. Balch C.M., Soong S.J., Bartolucci A.A. et al. Efficacy of an selective regional lymph node dissection of 1-4 mm thick melanomas fir patients 60 yeas of age and younger. //Ann Surg. – 1996. –Vol. 224. – P.255-266.
33. Cosimi A.B., Sober A.J., Mihn M.C., Fitzpatrick T.B. Conservative surgical management of superficially invasive cutaneous melanoma. // Cancer – 1984. – Vol.53. – P. 1256-1259.
34. Pack G.T. The pigment mole and malignant melanoma.// Cancer. – 1962. – Vol. 12. – P. 11-12.
35. Плетнев С.Д., Островцев Л.Д., Карпенко О.М., Королева Л.А. Злокачественные опухоли кожи. //Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Под ред. В.И. Чиссова. – М.: Медицина, 1989. – С. 526-547.
36. Соловьев В.И., Зуй В.С. Опыт лечения меланомы кожи. //Актуальные вопросы онкологии: материалы междунар. симп., Санкт-Петербург, 14-17 мая, 1996г. – СПб., 1996. – С. 240-241
37. Кудрявцева Г.Т., Кудрявцев Д.В., Мардынский Ю.С. Риск развития регионарных и отдаленных метастазов меланомы кожи в зависимости от степени инвазии по Clark. //VII российский онкологический конгресс. 26-27 ноября 2003. – Москва. – С.231.

38. Veronesi U., Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): A Safe Procedure for thin cutaneous melanoma. //Arch. Of Surg. – 1991. – Vol. 126. – P. 438-441.
39. Нивинская М.М. Клиника и лечение меланом // М.М. Нивинская. – М., Медицина, 1970. – С.183.
40. Лариощенко Т.Г. Меланома кожи (обзор).// Тезисы конференции МНИОИ им. П.А. Герцена. – М., 1972. – С. 50-55.
41. Левит М.Л., Куликов В.Н., Рычков В.А. и др. Комплексное лечение больных меланомой кожи с предоперационным или послеоперационным облучением крупными фракциями.// Меланома кожи: «Современное состояние диагностики и лечения». Материалы научно-практической конференции онкологов СЗРО.- В.Новгород,2001.- С20-22.
42. Dickson R. Malignant melanoma: A combined surgical and radiotherapeutic approaches. //Amer. J. Roentgewol. – 1958. – Vol. 79.- P. 1063.
43. Баженова А.П., Паплиян Н.П., Романова О.А., О некоторых принципах и итогах лечения меланом кожи. //Хирургия. М., 1978.- №11. – С.118-122.
44. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Наш взгляд на комбинированное лечение злокачественных опухолей. //Российский онкологический журнал.- 1998.- №3. – С.76-79.
45. Salmi R., Hoisti P. Effects of Roentgen irradiation on human melanoma metastases in the skin. //Acta radiol. 2 Sec. Therapy, Physics.- 1987.- Vol.26.- P. 37-40.
46. Stevens G., Carthy M. et al. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractioneited radiation therapy. //Cancer. – 2000. – Vol. 1(88)- P.94.
47. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Халястов И.Н. и др. Эффективность профилактической химиотерапии у больных меланомой кожи с хирургически злеченными метастазами в регионарные лимфоузлы. //Сб. «Новое в онкологии». – 2001.- Вып.5. – С.116-121.
48. Barth A., Morton D.L. The role of adjuvant therapy in melanoma management.// Cancer (Philad.).- 1995.- Vol. 75.- P. 726-734.
49. Tilgrn W. Malignant melanoma: Current teraprutic concepts. Onkologie 18:534-547, 1995
50. Brega Massone P., Ferro F., Gatlino G., et al. Malignant melanoma metastatic to the lung: results of 60 resected patients. //10th International Congress on Anti- Cancer Treatment. – 2000.- P.256.
51. Chowdhury S., Vaughan M.M, Gore M.E. New approaches to the systemic treatment of melanoma // Cancer Treatment Rev.- 1999. – Vol. 25. – P.-259-270.

52. Cocconi G., Bella M., Calabresi F. et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen.// New Engl. J.Med.- 1992. – Vol.327.- P. 516-523.
53. Hill G.J., Moss S.E., Golomb F.M. et al: DTIC and combination therapy for melanoma. Cancer 47: 2556- 2562. 1981.
54. Lotze M.T., Kirkwood J.M. Current Cancer Therapeutics; 2-nd Edit. // C. Livingstone.- 1996.- P. 178-184.
55. Atkins M.B. Interleukin- 2 in metastatic melanoma: establishing a role// Cancer J. Sci. Amer- 1997.- Vol. 3 (suppl. 1).- P. 7-8.
56. Bottomley A., Coens C., Sucin S. et al. Adjuvant Therapy With Pegylated Interferon Alfa-2b Versus Observation in Resected Stady III Melanoma: A Phase III Randomized Controlled Trial of Health- Related Quality of Life and Symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group.// J. Clin Oncol. Jun 2009. Vol 27.- P.2916-2923.
57. Dummer R., Gore M.E., Hancock B.W. et al. A multicenter phase II clinical trial using dacarbazine and continuous infusion interleukin b2 for metastatic melanoma : clinical data and immunomonitoring.// Cancer (Philad.).- 1995. – Vol.75. – P. 1038-1044.
58. Gibbs P., Anderson C., Pearlman N. et al. A phase II study of neoadjuvant biochemotherapy for stage III melanoma. //Cancer. – 2002, Jan 15- Vol.94(2).- P.470-6.
59. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. et al. High and low dose interferon alfab2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. // J. Clin. Oncology.– 2000.- Vol.18.- P.2444-2459.
60. Pehambetger H., Soyer Y.P., Steiner A. et al Adjuvant interferon alfab2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16.- P. 1425-1429.
61. Atkins M.B., Lotze M.T., Dutcher J.P. et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. //J. Clin. Oncol.- 1999.- Vol. 17.- P. 2105-2116.
62. Гершанович М.Л., Филов В.Ф., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей . // СПб., 1999. – С. 152.
63. Buzaid A.C., Anderson C.M., Ali Osman F. et al. Biochemotherapy in the treatment of advanced melanoma: Clinical results and potential mechanisms of anticancer activity.// Prog Anticancer Chemotherapy. -1997. – P. 68-87.
64. Spitler L.E. Adjuvant therapy of melanoma.// Oncology (Williston Park). – 2002, Jan 16. – P.7-9.

65. Verma S. , Quirt I., D. McCready et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma // Cancer. – 2006, Apr 1. – Vol. 106(7). – P. 1431-1442.
66. Spitler L.E. A randomized trial of levamisole versus placebo as adjuvant therapy in malignant melanoma.// J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol.9. – P. 736-740.
67. Middleton M.R., Gore M., Tilgen W. et al. A randomized, phase III study of temozolomide (TMZ) versus dacarbazine (DTIC) in the treatment of patients with advanced, metastatic melanoma. //American Society of Clinical Oncology, 35-th Annual Meeting, Atlanta, 1999.
68. Mustafa A.S., Gogal T. BCG induced CD4+ cytotoxic T cells from BCG vaccinated healthy subjects: Relation between cytotoxicity and suppression in vitro. //Clin. Exp. Immunol. – 1987. – Vol. 65.- P. 255.
69. Portoukalian J.,Carrel S., Dore J., et al. Humoral immune response in disease-free advanced melanoma patients after vaccination with melanoma-associated gangliosides. //EORTC Cooperative Melanoma Group Int. J. Cancer/- 1991. – Vol.49. – P.893.
70. Saxman S.B., Meyers M.L., Chapman P.B. et al. A phase III multicenter randomized trial of DTIC, cisplatin, BCNU and tamoxifen versus DTIC alone in patients with metastatic melanoma.// American Society of Clinical Oncology, 35-th Annual Meeting, Atlanta, 1999.
71. Nathan F.E., Mastrangelo M.J. Systemic therapy in melanoma. // Semin. Surg. Oncol. – 1998. – Vol.14. – P. 319.
72. Jiang B.H., Liu L.Z., PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis.// Biochim Biophys Acta 2008. 1784:- C 150-8.
73. Glumac N., Snoj M., Hocevar M., Novakovic S. Prognostic significance of tyrosinase mRNA detected by nested RT-PCR in patients with malignant melanoma. //Neoplasma. – 2006. – Vol.53 (1). – P.9-14.
74. Hansson J., Ringborg U., Lagerlof B. et al. Adjuvant chemotherapy of malignant melanoma. A pilot study.// Amer. J. Clin. Oncol.- 1985. – Vol.8. – P.47.
75. Rubino J.T., Nellore R., Parmar B. Dynamic compatibility testing of DMP 840, an experimental antitumor agrent. //PDA. J. of Pharmacrutil Science and Technology. – 1997. – Vol.57, №3.- P. 130-136.
76. Березкин Д.П., Айрапетян М.Х., Барсегян В.С. Прогностические факторы, наиболее влияющие на выживаемость больных меланомой кожи. //Клиника и лечение меланом кожи: Тезисы Всесоюзного симпозиума. – Л., 1990.- С. 7-9.

77. Lipton A., Harvey H.A., Balch C.M. et al. Corynebacterium parvum versus bacilli Calmette- Guerin adjuvant immunotherapy of stage II malignant melanoma. //J. Clin. Oncol. – 1992, Feb. – Vol. 10(2).- P. 345-346.
78. Livingston P.O., Ritter G. et al. Characterization of IgG and IgM antibodies induced in melanoma patients by immunization with purified GM2 ganglioside. //Cancer Res. – 1989.- 49. – P. 7045-7050.
79. Бровкина А.Ф. Актуальные вопросы офтальмологии. //Вестник офтальмологии. – 1997г. - №1. – С. 5-7.
80. Egan K.M., Seddon J.M., Glynn R.J., Gfaugudas E.S., Aebert D.M. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. //Surv. Ophthalmol.- 1988.- Vol. 88- P. 372- 376.
81. Raivio I. Uveal melanoma in Finland. //Acta ophthalmol (Kbh.). – 1977.- suppl. – 133.- 64p.
82. Singh A.D. Bergman L., Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects // Ophthalmol Clin North Am. 2005 Mar; 18(1): 75-84.
83. Гришина Е.Е., Федотова О.Ф., Житнев В.М. Анализ офтальмоонкологической патологии у взрослого населения Москвы по данным МОКБ// Тез. научно-практической конференции с международным участием «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения». Москва.-1998.- С.23-24.
84. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Под ред. А.Ф.Бровкиной. М.: Медицина,2002.- С268-269.
85. Мальковская Е.Е. Информационная ценность клинических признаков и факторы риска меланом хориоидеи. // Автореферат диссертации к.м.н.- Москва.- 1987.- С. 144-145.
86. Вит В.В. Особенности происхождения пигментных новообразований увеального тракта.// Офтальмологический журнал – 1986.- №7.- С. 402-406.
87. Albert D.M., Searl S.S., Forget B.M. et al. Uveal findings in patient with cutaneous melanoma. //Am. J. Ophthalmol. -1983- V.93, N 4-474-479.
88. Hammer H., Olah I., Toth-Molnar E. Dysplastic nevi area risk factor for uveal melanoma. //Europ.J. Ophthal.- 1996.- vol.6, № 4.- P. 472-474.
89. Nordlund J.J., Kirhudod J., Forget B.M. et al. Demographic study of clinically atypical nevi in patients with melanoma and comparison subjects.// Cancer Res., 1985.- Vol. 45, №4.- P. 1855-1961.
90. Бровкина А.Ф., Костина В.А. Основы клинической диагностики опухолей хориоидеи.// Офтальмоонкология: Научный обзор – М., 1981.- С. 24-25.

91. Бровкина А.Ф. Сосудистые опухоли// Офтальмология. Под редакцией Бровкиной А.Ф. Москва, Медицина, 2002. С. 255-259.
92. Пачес А.И., Бровкина А.Ф., Зиангирова Г.Г. Клиническая онкология органа зрения. Москва.- 1980.- С. 324.
93. Рыбакова М.Л. Клинико- ангио- морфологические параллели истинных границ опухоли хориоидеи.// Диссертация к.м.н.- Москва.- 1987.
94. Шепкалова В.М., Хорасанян- Таде А.А., Дислер О.Н. Внутриглазные опухоли .// Атлас.- Москва.- Медицина, 1965.- С. 6-86.
95. Fitzpatrick M., Augsburger J., Koreishi F., Eage R. Complete ring melanoma of the choroids.// Retina.- 1996.- Vol. 16, № 3.- P. 228-231.
96. Shields C.L., Shields J.A., De Potter P. et al. Diffuse choroidal melanoma. //Arch. Ophthalmol.- 1996.- Vol. 114.- P. 956-963.
97. Kujala E., Makitie T., Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.- 2003. – Vol. 44, №11.- P.4651-4691
98. The COMS Outcomes for Medium-Sized Choroidal Melanoma. Fifteen Years of Work. // Arch Ophthalmol. 2001 Vol. 119 №. 7, July.
99. Казимирова Е.Г., Гришина Е.Е. Ранняя диагностика метастатической увеальной меланомы: современные возможности и перспективы развития (обзор литературы).// Современная онкология.- 2008. Том 10 №1.
100. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report № 18.// Arch. of ophthal.- 2001. – Vol. 119, №6.- P.670-676.
101. Bakalian S. , Marshall JC., Logan P., Faingold D., Maloney S., Di Cesare S., Martins C., Fernandes B., Burnier MN Jr., Molecular pathways mediating liver metastasis in patients with uveal melanoma. //Clin Cancer Res.- 2008 Feb, 15;14(4).- P 956-6.
102. Development of Metastatic Disease After Enrollment in the COMS Trials for Treatment of Choroidal Melanoma. //Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report № 26 Arch Ophthalmol. . December 2005. Vol. 123 № 12.- P 1639-1643.
103. Midena E., Belvis V., Tos A.P. et al. Isolated brain metastasis of malignant choroidal melanoma 27 years after enucleation.// Arch. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117.- P. 1553- 1556.
104. Shri Hari S. Osteopontin Expression and Serum Levels in Metastatic Uveal Melanoma – A Pilot Study.// Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 March; 47(3): 802-806.

105. Munzenrider J.E. Uveal melanomas. Conservation treatment. //Hematol Oncol Clin North Am.-2001.- V.15(2).- P.389-402.
106. Blumenthal E.Z., Pe,er J., Multifocal choroidal malignant melanoma: at least 3 melanomas in one eye. //Arch. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117, № 2. – P. 255- 258.
107. Holck D., Dutton J., Pendergast S.,Klintworsth G. Double choroids malignant melanoma man eye with apparent clinical regression. //Surv. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 42., № 5. – P. 441- 448.
108. И.В.Поддубная, Е.Е.Гришина, М.Ю.Лернер, С.Ю.Нечестнюк
Гистологические и гистоиммунохимические особенности увеальной меланомы при первично-множественном поражении и солитарной увеальной меланоме.
//Современная Онкология- 2003.-Том 5 №3.
109. Singh A., Shields J., Shields C. Choroidal melanoma metastatic to the contralateral choroids.// Amer. J. Opntnal. – 2001. – Vol. 132, № 6. – P. 941- 943.
110. Zybin D.V., Kotelevits A.G., Sologub V.K. et al. Patent N 6.972.194. Use of polyacriallamide gel for forming of connective tissue capsule in a mammal for cultivation of xenogenic and allogenic cells. – Washington, 2006.
111. Ruiz R., El-Harazi S., Kellaway I. Bilateral malignant melanoma of the choroids in the USA. //Ophthalmologica.- 1998. – Vol. 212, № 3.- P. 206-207.
112. Гольдман Э.М. Инфракрасная спектроскопия в прогнозе злокачественной увеальной меланомы .// Актуальные вопросы сосудистой патологии органа зрения. Алма- Ата ., 1987.- С. 118- 119.
113. Котелянский Э.О. Об исходе и прогнозе при внутриглазных опухолях. // Тезисы докладов 5 съезда офтальмологов. – М., 1979. – С. 184-186.
114. Mauschot W.A., Von Peperzeel H.A. Choroidal melanoma: Enucleation or observation? A new approach.// Arch. Ophthalmol. – 1980 – Vol. 98 – P. 71- 72.
115. McLean J., Foster W.D., Zimmerman I.E. Choroidal melanoma correspondences.// Arch. Ophthalmol. – 1980.- Vol. 98.- P. 1298- 1301.
116. Zimmerman L., McLean J., Fester W. Does enucleation of the eye containing a manant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cell ?// Br.J. Ophthalmol 1978.- V62.- N6.- P.420-425.
117. Zimmerman L.E., McLean I.W. Metastatic disease from untreated uveal melanomas. // Am. J. Ophthalmol. – 1979 – Vol. 88 (3 PT1) – P. 524- 534.
118. Абрамов В.Г. Выживаемость больных после энуклиации по поводу меланомы хориоидеи. // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения М.- 1990.- С.5-7.

119. Безруков А.В. Отдельные результаты лечения увеальных меланом. //Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения. – Москва, 1990.- С. 8-9.
120. Бровкина А.Ф. О показаниях к энуклеации и органосохранному лечению при опухолях сосудистой оболочки. //Тезисы докладов VII Республиканской конференции Лит. ССР « Актуальные вопросы офтальмологии » Каунас. – 1980.- С. 52- 54.
121. Йолев Э.Н., Фрадкина Н.А. Анализ злокачественных опухолей глазного яблока. // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения - 1998. - С. 28-31.
122. Barr Ch. C., Sipperley I., Nicholson Don H. Melanoma.// Arch. Ophthalmol. – 1978 – Vol. 96 – P. 1580 – 1591.
123. Packard R.B. Pattern of mortality in coroidal malignant melanoma. // Br.J. Ophthalmol.- 1980.- 64(8): 565-575.
124. Волков В.В. О показаниях к энуклеации в лечении больных с внутриглазной меланомой. // Вестник офтальмологии- 1985.- №2. –С.3-6.
125. Бровкина А.Ф., Лохманов В.П. О некоторых особенностях техники энуклеации глаза при меланомах хориоидеи.// Вестник офтальмологии. – 1986. - № 3. – С. 30-33.
126. Бровкина А.Ф., Лохманов В.П. О некоторых особенностях техники энуклеации глаза при меланомах хориоидеи.// Вестник офтальмологии- 1983.-№2. –С. 7-9.
127. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д., Каплина А.В. и др. О причинах энуклеации после комбинированного лечения меланом хориоидеи.// Вестник офтальмологии.- 1982. - №3. – С. 48-51.
128. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.Г. и др. Риск метастазирования хориоидальных меланом после брахитерапии.// Вестн. Офтальмол. – 2003.- №2. – С. 26-28.
129. Бровкина А.Ф., Кешелава В.В., Жильцова М.Г. Морфологические обоснования целесообразности сочетания лучевой терапии при увеальных меланомах. // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения – 1998. – С.84-85.
130. Friendell H.L., Thomas C.I., Krohmer J.S. An evolution if the clinical use of a strontium- 90 beta- ray applicator with a review of the underlying principles. // Am. J. Ophthalmol. – 1954.- Vol.71, №1. - P. 25-39.

131. Костюкова Т.Д., Переслегин И.А., Саркисян Ю.Х. Лучевая терапия в офтальмологии. //Клиническая радиология. Москва: Медицина , 1973. - С. 286-440.
132. The COMS randomized trial of preenucleation radiation of large choroidal melanoma.// Am. J. Ophthalmol. – 1998- V. 125, № 6 – P. 865-867.
133. Beran T.M., Ferro F., Gatlin G., et al. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. //J Genet Couns.- 2009.- V.18.- №3.- P.265-274.
134. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma. // Arch Ophthalmol.- 1997. –V. 115(7): 886-93.
135. Robertson D. Changing concepts in the management of choroidal melanoma. //Am J Ophthalmol.- 2003- V.-136.- №1.- P. 161-70.
136. Reddy S., Kurli M., Tena L., Finger P.T. Whole body PET/CT imaging: Detection of Choroidal Melanoma. // Br. J Ophthalmol 2005.- V.89.- №10.- P.1265-1269.
137. White V.A., Chambers J.D., Courtright P.D., et al. Correlation of cytogenetic abnormalities with the outcome of patients with uveal melanoma.// Cancer.-1998.- V.83.- №2.- P.345-9.
138. Finger P.T. Fluorine-labelled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography standardised uptake values: a non-invasive biomarker for the risk of metastasis from choroidal melanoma. // Br.J. Ophthalmol.- 2006.- 90(10): 1263-8.
139. Finger P.T., Kurli M., Shulman J.P. Treatment of small choroidal melanoma. //The Internet Journal of Ophthalmology and Visual Science.- 2007.- V.5.- №1.
140. Augsburger J.J., Schroeder R.P., Territo C., Gamel J.W., Shields J.A. Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. //Br. J. Ophthalmol.- 1989.- V.73.- P.911-7.
141. Avery R.B., Mehta M.P., Auchter R.M., et al. Intraocular melanoma.// In: De Vita VT Jr, Hellman S., Rosenberg S.A, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Wilkins.- 2005.- P.1800- 1824.
142. Dimitrios P., Urania D., Dimitrios B., et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose Interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma.// J. Clin. Oncol. Feb 2009.№ 27. –P.939-944.
143. Eggermont A.M. et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. // Lancet 2008. Vol. 372.- P117-126.

144. Бровкина А.Ф., Зиангирова Г.Г., Комаров В.А. О криодеструкции меланомы хориоидеи.// Вестник офтальмологии. – 1977.- №12. – С. 61-63.
145. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах.// Офтальмологический журнал.- 1993.- №1- С.1-4.
146. Рыбакова М.Л., Мальковская Е.Е. Клинико- ангиографическая характеристика меланом хориоидеи и ее значение в планировании органосохранного лечения. // Офтальмологический журнал.- 1986г.- №7.- С. 408-412.
147. Терентьева Л.С., Вит В.В., Салех Р., Полякова И.В. Современные аспекты диагностики и лечения увеальных меланом. //Тезисы научно- практической конференции с международным участием « Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения». Москва – 1998.- С. 66-67.
148. Keshelava V. Cancer: new aspects of diagnostics and treatment. // J. Balkan Union of Oncology.- 1996. – Vol.1, - P.141.
149. Приказ Минздрава РФ от 18.03.99 №91 О разрешении применения лекарственных средств. Регистрационно удостоверение № 99/91/3.
150. Brovkina A.F., Keschelava V.V. New Technique of the treatment of uveal melanoma. // Intern. Sympos. On Ocular Tumors. – Isfael Jerusalem. – 1997 – P.26
151. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Зарубей Г.Д. Метастатическое поражение печени у больных увеальной меланомой. // Вестник офтальмологии.- 1998. – 114. № 1 – С. 21-23.
152. Бровкина А.Ф., Кешелова В.В. Результаты сочетанной лучевой терапии хориоидальных меланом // Вестник офтальмологии – 2001. - №3 – С.3-5.
153. Баласанян В.О. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук « Сочетанная лучевая терапия увеальных меланом» Москва 2005.
154. Beran T.M., Ferro F., Gatlino G., et al. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. // J Genet Couns.- 2009.- V.18.- №3.- P.265-274.
155. Kreissing J., Rose D., Simadler E. Iod -125 – Brachytherapy des malignen Aderhaut melanoma. // Klin. Mnbl. Augenheilk. – 1996. – Vol. 209, № 1. – P. 7-12.
156. Seregard S., Landau I. Transpupillary thermotherapy as an adjunct to plaque radiotherapy for choroidal melanoma // Acta ophthalmol. Scand.- 2001.- Vol.79, №1.- P. 19-22.
157. Shields C.L., Shields J.A., Cater J. Et al. Thranspupillary thermotherapy for choroidal melanoma. // Ophthalmology.- 1998.- Vol. 105, №6. – P.581-590.

158. Starzycka M., Romanowska – Dixon B., Slomska J. Transpupillary thermotherapy combined with 106 – Ru as a method of managing choroidal melanoma. // *Klin. Oczna.* – 2000. – Vol. 102, № 4. – P. 249- 252.
159. Merctdes N.Lopez, Cristian P., Gabriela S., et al. Prolonged survival of Dendritic cell-vaccinated melanoma patients correlates with tumor-specific delayed type IV hypersensitivity response and reduction of tumor growth factor β -expressing T- cells.// *J. Clin. Oncol.* Feb 2009. Vol. 27(6)- P.960-966.
160. Wang F., Bade E., Kuniyoshi C., et al. Phase I trial of a MART-1 peptide vaccine with incomplete Freund's adjuvant for resected high-risk melanoma. // *Clin.Cancer Res.*- 1999.- Vol. 5. – P.2756.
161. Toes R., van der Voort E., Schoenberger S., et al. Enhancement of tumor outgrowth through CTL tolerization after peptide vaccination is avoided by peptide presentation on dendritic cells.// *J. Immunol.*- 1998.- Vol.160. - P.4449.
162. Toes R., Blom R., Offringa R., et al. Functional deletion of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes induced by peptide immunization can lead to the inability to reject tumors. // *J.Immunol.*- 1996.- Vol.156. – P.3911.
163. Toes R., Offringa R., Blom R., et al. Peptide vaccination can lead to enhanced tumor growth through specific T-cell tolerance induction. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1996. – Vol. 93.- P. 7855.
164. Brossart P., Wirths S., Stuhler G., et al. Induction of cytotoxic T-lymphocyte responses in vivo after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells.// *Blood*- 2000.- Vol.96.- P. 3102.
165. Chang A., Redman B., Whitfield J., et al. A phase I trial of tumor lysate-pulsed dendritic cells in the treatment of advanced cancer. // *Clin. Cancer. Res.*- 2002.- Vol. 8. – P. 1021.
166. Ravindranath M., Hsueh E., Verma M., et al. Serum total ganglioside level correlates with clinical course in melanoma patients after immunotherapy with therapeutic cancer vaccine.// *J. Immunother.*- 2003. – Vol.26. – P.277.
167. Soiffer R., Lynch T., Mihm M., et al. Vaccination with irradiated autologous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*- 1998/ - Vol. 95. – P. 13146.
168. Donnelly J., Liu M., Ulmer J. Antigen presentation and DNA vaccines. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2000. – Vol. 162.- P. 190.

169. Shedlock D., Weiner D. DNA vaccination: antigen presentation and the induction of immunity. // J. Leukoc. Biol.- 2000.- Vol. 68. – P. 793.
170. Schaft N., Dorrie J., Thumann P., et al. Generation of an optimized polyvalent monocyte-derived dendritic cell vaccine by transfecting defined RNAs after rather than before maturation. // J. Immunol.- 2005. – Vol.174.- 3087.
171. Schuler G., Schuler- Thurner B., Steinman R. The use of dendritic cells in cancer immunotherapy. Curr. Opin. Immunol.- 2003. – Vol.15. – P.138.
172. Hirabayashi Y., Hamaoka A., Matsumoto M. et al. Syngeneic monoclonal antibody against melanoma antigen with interspecies cross-reactivity recognized Gm3, a prominent ganglioside of B-16 melanoma. // J. Biol. Chem.- 1985.- Vol.206.- P. 13328-13333.
173. Peter I., Mezzacasa A., LeDonne P. et al. Comparative analysis of immunocritical melanoma markers in the mouse melanoma cell lines B-16, K1735 and S91-M3. // Melanoma Res.- 2001. – Vol. 11, N1.- P.21-30.
174. Vollmers H., Birchmeier W. Monoclonal antibodies that prevent adhesion of B-16 melanoma cells and reduce metastasis in mice: cross-reaction with human tumor cells. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1983.- Vol. 80. – P. 6863-6867.
175. Rollings S. A., Birks C.W., Setter E. et al. Retroviral vector producer cell killing in human serum is mediated by natural antibodies and complement: strategies for evading the humoral immune response. // Hum. Gen. Ther. – 1996.- Vol. 52, N 7.- P. 619-626.
176. Москалева Е.Ю., Родина А.В., Гусакова Н.В. и др. Индукция меланомоспецифического ответа у мышей после ксеногенной вакцинации клетками меланомы человека, введение в предварительно имплантированный под кожу полиакриламидный гель. // Иммунохимия. – 2000. – Т.6, № 3-5. – С. 329-336.
177. Чиссов В.И., Сергеева Н.С., Северин С.Е. и др. Разработка метода противоопухолевой вакцинации мышей в предварительно инкапсулированный полиакриламидный гель на модели мышинной меланомы B-16. // Молекул. мед. – 2004.- №2. – С. 24-28.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

ISSN 1999-7264

© Вестник РНЦПР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России