

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ю.В. Семилетова, В.В. Анисимов, Р.И. Вагнер

*ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий», г. Санкт-Петербург
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: ssemiletov@mail.ru*

Рассмотрены современные методы лечения первичной меланомой кожи. Особое внимание уделено методике адекватного хирургического лечения первичной опухоли, целесообразности и необходимости профилактической регионарной лимфаденэктомии, а также срокам её выполнения. Рассмотрены вопросы изолированной регионарной перфузии, фотодинамической терапии, сентинельной биопсии регионарных лимфатических узлов. Освещены показания к назначению адъювантного лечения больным первичной меланомой кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, хирургическое лечение, адъювантная терапия.

TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY SKIN MELANOMA: CURRENT PROBLEMS

Yu.V. Semiletova, V.V. Anisimov, R.I. Vagner

*N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St-Petersburg
68, Leningradskaya Street, 197758-St Petersburg, e-mail: ssemiletov@mail.ru*

The review presents the current treatment methods for primary skin melanoma. Special attention has been paid to the technique of adequate surgical treatment for primary tumor and necessity of preventive regional lymphadenectomy. The problems of isolated regional perfusion, photodynamic therapy and sentinel lymph node biopsy have been discussed. Indications to adjuvant treatment for patients with primary skin melanoma have been reported.

Key words: skin melanoma, surgical treatment, adjuvant therapy.

Современные эпидемиологические исследования демонстрируют стремительный рост заболеваемости меланомой кожи в различных странах, в том числе и в России. В РФ в 2006 г. среди больных с впервые выявленным диагнозом меланомы кожи пациенты с III–IV стадиями составили 31,8 % [11, 41]. Несмотря на то, что эта опухоль в структуре всех опухолевых заболеваний кожи составляет 5 %, на ее долю приходится до 80 % летальных исходов среди онкодерматологических пациентов [21, 40].

«Золотым стандартом» лечения меланомы кожи (МК) является хирургическое вмешательство, в результате чего стойкое излечение может быть достигнуто у 70–80 % больных [2, 14]. Несмотря на то, что с момента первого иссечения МК прошло более 140 лет, до настоящего времени нет единого мнения об адекватных границах иссечения. Многие годы оптимальным для всех форм меланом (исключая лицо) считалось иссечение с захватом 3 см дистально и 5 см проксимально нормальной кожи от видимых границ первичной опухоли. Однако в дальнейшем оказалось, что даже сверхрадикальное иссечение меланомы кожи не позволяет

полностью ликвидировать местные рецидивы и регионарные метастазы [5, 32, 36]. В 1980 г. в рамках программы Меланомной группы ВОЗ (протокол № 10) с участием Онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН и НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова Минздрава РФ было проведено рандомизированное многоцентровое исследование по оценке возможности экономного, отступя 1 см от края опухоли, иссечения меланомы кожи толщиной менее 2 мм по Бреслоу. Результаты этого исследования опубликовали U. Veronesi, N. Cascinelli [39]. В последующие годы было проведено несколько рандомизированных исследований с аналогичными результатами, на основании которых были предложены рекомендации по индивидуализации границ захвата кожи в зависимости от толщины меланомы кожи [25].

Анализ литературы позволяет заключить, что сегодня хирургическое лечение первичной меланомы кожи (ПМК) должно выполняться на основании следующих принципов (исключая лицо): иссечение первичной опухоли должно быть выполнено под наркозом, местная инфильтрационная анестезия может быть использована

только при высоком операционном риске при наличии серьёзной сопутствующей соматической патологии. Разрез кожи должен быть выполнен по направлению к ближайшему регионарному лимфатическому коллектору. «Тонкая» первичная меланома кожи, визуально представляющая собой плоское пигментное пятно, не возвышающееся над уровнем окружающей кожи, может быть иссечена, отступя от видимых границ 2 см с подкожной жировой клетчаткой и без мышечной фасции. Все «остальные» первичные меланомы кожи должны быть иссечены, отступя 2–3 см в дистальном направлении по отношению к регионарному лимфатическому коллектору и 4–5 см в проксимальном направлении. Мышечная фасция включается в удаляемый препарат. После иссечения ПМК необходимо более широко использовать свободную кожную пластику [4].

В настоящее время при местнораспространённых первичных меланоммах кожи конечностей применяется изолированная регионарная перфузионная терапия мелфаланом и фактором некроза опухоли (TNF), которая в некоторых странах Европы является стандартным лечением. Как и другие локальные методы, изолированная регионарная перфузионная терапия не влияет на частоту появления отдалённых метастазов, но предупреждает возникновение местных рецидивов меланомы кожи, увеличивает длительность ремиссии, помогает сохранить конечность более чем у 80 % больных. Данный метод позволяет применять цитотоксические дозы химиопрепаратов и цитокинов, воздействовать на зону регионарного метастазирования, даёт возможность регионарного воздействия цитостатических агентов и гипертермии на поражённый орган. Однако недостатками метода является необходимость расширенного хирургического вмешательства, неполная изоляция перфузируемого региона, что обуславливает системную токсичность, повреждающее действие цитостатиков на здоровые ткани. Таким образом, изолированная регионарная перфузионная терапия может быть использована только в учреждениях, имеющих опыт проведения подобного лечения [10, 27].

До сих пор остаётся открытым один из самых актуальных вопросов в лечении меланомы кожи – целесообразность выполнения профи-

лактической регионарной лимфаденэктомии. Теоретическим обоснованием этой операции является вероятность того, что клинически не определяемые микрометастазы в лимфатических узлах могут стать источником диссеминации опухолевого процесса. Исследователи из University of Michigan Medical Center (США) считают, что клинически не увеличенные регионарные лимфоузлы могут содержать микрометастазы в 30 % случаев. По данным R. Heller [29], при использовании иммуногистохимических методов, помимо рутинной окраски микропрепаратов, частота выявления микрометастазов в лимфатических узлах увеличивалась на 22 %. С.М. Balch et al. [22, 24] установили, что при одном и том же количественном поражении лимфоузлов, преимущество в выживании имеют больные с субклиническими метастазами. Хотя профилактическая лимфаденэктомия часто производится при rT3, в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях не удалось показать улучшения выживаемости при подобных операциях по поводу ПМК конечностей. За последние десятилетия появилось значительное число работ, в которых утверждается, что профилактическое удаление регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи не влияет на прогноз заболевания [23].

Известно, что наличие метастазов первичной опухоли в регионарных лимфатических узлах является одним из самых прогностически неблагоприятных факторов. Прогноз при синхронном регионарном метастазировании хуже, чем при метакронном [9]. Выявлена статистически достоверная высокая прямая корреляция между периодом времени после иссечения первичной опухоли до появления регионарных метастазов и результатами 5-летней выживаемости с момента удаления регионарных метастазов [1]. В 1996 г. в США завершено проспективное исследование по изучению роли профилактической лимфаденэктомии у 742 больных, в котором показано, что профилактическая лимфаденэктомия достоверно улучшает выживаемость в отдельных подгруппах пациентов, однако авторы пока не рекомендуют данную операцию в качестве рутинного вмешательства.

В 2000 году в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова при ретроспективном многофакторном анализе

клинико-морфологических данных 524 больных первичной меланомой кожи удалось доказать целесообразность выполнения профилактической регионарной лимфаденэктомии при сочетании факторов риска. В Челябинском областном онкологическом диспансере было изучено влияние сроков проведения профилактической лимфаденэктомии на результаты лечения больных меланомой кожи [3]. Было установлено, что проведение превентивной лимфаденэктомии в сроки до 4 нед после иссечения первичной меланомы кожи стадии $T_{2-4}N_0M_0$ не оказывает статистически значимого влияния на показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами, которым проводилось широкое иссечение опухоли, тогда как подобная же операция, выполненная в сроки более 4 нед после иссечения первичной опухоли, достоверно увеличивает 5-летнюю общую выживаемость.

Для категории пациентов с первичной меланомой без клинических признаков метастазов в регионарные лимфоузлы широкое распространение получила методика биопсии «сторожевого» лимфатического узла как метода оценки состояния путей лимфооттока [15, 33, 34]. Однако данный метод с использованием радиофармпрепаратов является весьма дорогостоящим и может быть применён только в крупных онкологических центрах, владеющих портативной гамма-камерой. Кроме того, данные литературы свидетельствуют о невысокой чувствительности биопсии «сторожевого» узла в диагностике регионарных метастазов у больных ПМК [31].

В настоящее время в ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, проводится работа по выявлению метастазов меланомы кожи в регионарных лимфоузлах при помощи ультрасонографии, дополненной цветным доплеровским картированием (ЦДК). При оценке диагностической эффективности метода показано, что его чувствительность приближается к 100 %, и он может рассматриваться как альтернатива сентинельной биопсии регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи [17].

В последние годы активно обсуждается вопрос применения фотодинамической терапии при первичных меланоме кожи. Известно, что

результаты лечения первичных меланом кожи зависели от степени пигментации опухоли. Наличие пигмента в первичных меланоме кожи определяет значительное поглощение лазерного излучения меланином, обладающим мощным антиоксидантным действием, что свидетельствует о необходимости оптимизации параметров излучения и дозы фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии и возможности комбинации фотодинамической терапии с последующей лазер-индуцированной гипертермией.

При адъювантной терапии, при меланоме кожи, использовались как биологически активные вещества, обладающие иммуногенными свойствами (левамизол, БЦЖ, интерфероны, *Corynebacterium parvum*), так и химиотерапевтические препараты (производные имидазолкарбоксамидов, нитрозо мочевины, платины, виналкалоиды), которые в режиме монотерапии обладают эффективностью, превышающей 10 % [26]. Дакарбазин продолжает оставаться единственным официально зарегистрированным в США препаратом для лечения меланомы, его эффективность уже в течение 30 лет считается «эталонной». Многочисленные зарубежные и собственные данные свидетельствуют об отсутствии сколько-нибудь значимого влияния такого лечения на общую или безрецидивную выживаемость больных. С целью оценки эффективности адъювантной химиотерапии при меланоме кожи II–III стадий меланомной группой ВОЗ было проведено рандомизированное проспективное исследование (протокол № 6). В послеоперационном периоде 192 больных получали DTIC в дозе 200 мг/м² – 5 дней с интервалом в 4 нед в течение 6 мес. Показатели безрецидивной и общей выживаемости этих больных не отличались от контрольной группы пациентов, получавших плацебо [1]. Аналогичные результаты получены и для других химиопрепаратов и их комбинаций.

В последние годы некоторые авторы отмечают определенный профилактический потенциал аранозы, отечественного препарата из группы нитрозопроизводных. Его сдерживающая активность в отношении роста скрытых микрометастазов меланомы кожи у больных с III стадией заболевания послужила причиной использова-

ния его в профилактическом режиме. Однако необходимы дальнейшие исследования по профилактическому использованию аранозы [19]. По мнению ряда авторов, в настоящее время не существует эффективных адъювантных химиотерапевтических режимов, способных улучшить отдаленные результаты хирургического лечения больных меланомой кожи. Рутинное назначение химиопрепаратов и их комбинаций адъювантно, вне рамок клинических исследований следует считать необоснованным [13, 19]. В лечебных учреждениях Японии в отношении лечения первичной меланомы кожи существуют различия в тактике лечения в зависимости от стадии заболевания. При наличии у пациентов pT2 и выше им показано проведение 2–5 курсов адъювантной химиоиммунотерапии (интерферон, дакарбазин, нитрозомочевина, винкристин) [38].

Иммунологические аспекты в проблеме лечения меланом привлекают особое внимание, потому что эта опухоль относится к разряду иммунозависимых новообразований [18, 20]. Поэтому важным направлением в системе профилактического лечения больных меланомой кожи неблагоприятного прогноза является иммунотерапия препаратами рекомбинантного интерферона (рИФа). Экспериментальные исследования показали, что этот вид интерферона обладает прямым антипролиферативным действием на опухолевые клетки, подавляет экспрессию онкогенов и выработку опухолевых факторов роста, стимулирует клеточную дифференцировку, повышает активность естественных клеток-киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов, регулирует процесс восстановления структурных дефектов ДНК, а также участвует в подавлении ангиогенеза. Эффективность применения рИФа у 10–15 % больных метастатической меланомой послужила причиной назначения его с профилактической целью.

Промежуточный анализ данных крупного проспективного рандомизированного исследования (1418 больных МК IIb и III стадий), проводимого Меланомной группой EORTC (18952) в 2000 г., показал достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости при длительном использовании средних доз рИФа-2b (5 млн МЕ 3 раза в нед) у больных меланомой кожи с неблагоприятным прогнозом

(IIb–III стадия). Токсичность терапии была существенно ниже, чем при высокодозном режиме. Даже учитывая отсутствие достоверного улучшения показателей безрецидивной и общей выживаемости, достаточно четко прослеживалась тенденция к уменьшению частоты развития отдаленных метастазов в группе пациентов, получавших интерферон в пролонгированном режиме на протяжении 2 лет в сравнении с группой наблюдения. Однако небольшой срок наблюдения за больными (средняя прослеженность составила 1,6 года) не позволяет сделать окончательные выводы.

В конце XX века была разработана полусинтетическая форма рИФ- α -2b, дополнительно включающая молекулу метоксиполиэтиленгликоля (PEG). Важными особенностями фармакокинетики нового препарата являются его высокая биодоступность, длительное поддержание оптимальной терапевтической концентрации, отсроченная элиминация, переносимость и безопасность этих форм даже при использовании высоких доз. Эти характеристики наряду с общими для интерферонов свойствами и низкая токсичность делают PEG-модификацию перспективным кандидатом для долгосрочного применения с целью профилактики метастазов МК [12]. Такое исследование начато Меланомной группой EORTC в 2000 г., его основной задачей является оценка эффективности длительного профилактического лечения PEG-модификацией интерферона больных МК III стадии с хирургически излеченными метастазами в регионарных лимфоузлах (EORTC 18991). Его результаты были доложены в 2007 году на конгрессе в ASCO. При короткой медиане времени наблюдения за больными – 3,8 года, в основной группе отмечено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости с 2,1 года до 2,9 года, тенденция к увеличению времени до развития отдаленных метастазов с 3,0 до 3,8 года и одинаковые показатели общей выживаемости. Опубликованные результаты большого количества проспективных исследований с целью изучения эффективности различных дозовых режимов рИФ α -2a и α -2b у больных МК II и III стадий противоречивы и не позволяют окончательно оценить роль и место адъювантной иммунотерапии рИФа в общей

системе профилактического лечения больных меланомой кожи [12].

Опубликованы данные о том, что адъювантное использование интерферона в высоких дозах способствует улучшению результатов хирургического лечения больных меланомой II–III степени за счет удлинения безрецидивного интервала, но не влияет на результаты выживаемости пациентов [30]. Высокодозная терапия интерфероном является наиболее эффективной при меланоме кожи в стадии $T_4N_1M_0$ и позволяет продлить безрецидивный период по сравнению с полихимиотерапией с 5,0 до 24,5 мес [6]. Однако применение высокодозной терапии неэффективно у больных старше 60 лет, а также у пациентов, имеющих сопутствующую патологию. При этом высокодозная иммунотерапия является достаточно токсичной, что вынуждает прерывать лечение почти у 30 % больных. Кроме того, она сопровождается выраженным иммуносупрессивным действием. Для увеличения безрецидивного периода необходимы контроль за иммунологическим статусом больного CD_4/CD_8 и в случае его снижения обязательная коррекция с повторным однократным введением интерферона. В проспективном рандомизированном исследовании было проведено сравнение адъювантной терапии высокими дозами интерферона альфа-2b в течение 1 мес в сравнении с 1 годом у больных с меланомой кожи и высоким риском прогрессирования после хирургического лечения. Статистически значимых различий в общей продолжительности жизни и безрецидивного периода при применении интерферона в течение 1 мес или 1 года не выявлено [35]. В то же время при меланоме кожи стадии $T_{3-4}N_0M_0$ использование низких доз интерферона намного легче переносится больными, а результаты 5-летней выживаемости составляют 80 % против 17,6 % при высокодозной иммунотерапии. Поэтому использование адъювантно интерферона в высоких дозах считается малообоснованным.

Большой интерес представляют данные клинических протоколов по низкодозной адъювантной иммунотерапии при меланоме II стадии. Было показано, что длительное профилактическое использование малых доз интерферона (3–5 млн МЕ), обладающих иммуномодулирующим потенциалом, дает определенный эффект

на ранней локальной стадии заболевания (IIa и IIb), что выражается в снижении риска метастазирования и улучшении показателей безрецидивной выживаемости [28, 37]. Такое лечение хорошо переносится больными и должно продолжаться не менее 12–18 мес. По результатам этих исследований Европейское медицинское агентство по изучению эффективности лекарственных средств одобрило назначение малых доз рИФ α -2a в качестве профилактического лечения при II стадии. Проведенное во Франции рандомизированное исследование включало 499 больных меланомой кожи с толщиной опухоли более 1,5 мм, без метастазов в лимфатических узлах. Основная группа (244 пациента) после удаления первичной опухоли получали интерферон альфа-2a в дозе 3 млн МЕ подкожно 3 раза в нед в течение 18 мес. Остальным 255 больным (контрольная группа) выполнялось хирургическое лечение. В основной группе отмечены достоверное удлинение безрецидивного периода и тенденция к улучшению общей выживаемости. Смертность после 3 лет наблюдения в основной группе составила 13 %, в контрольной – 21 %.

При меланоме кожи $T_{3-4}N_0M_0$ использование низких доз интерферона- α также улучшает результаты 5-летней выживаемости по сравнению с хирургическим лечением, соответственно 80,0 % против 34,6 %. По мнению автора, дополнительная иммунотерапия в низких дозах не оказывает сильного противоопухолевого эффекта и не усиливает его при сочетании с полихимиотерапией [7, 8]. Однако низкодозная иммунотерапия, проведенная до начала химиотерапии, нивелирует иммуносупрессивный эффект химиотерапии, что позволяет использовать собственный противоопухолевый иммунитет и увеличивает 5-летнюю выживаемость и безрецидивный период по сравнению с самостоятельной полихимиотерапией.

В 1996 году в России был зарегистрирован и разрешен к применению препарат для лечения заболеваний, связанных с нарушением иммунной системы, – полиоксидоний, который к настоящему времени достаточно хорошо изучен при различных воспалительных и хронических заболеваниях, а также при некоторых злокачественных новообразованиях. При сравнительном анализе отдаленных результатов

лечения двух групп больных меланомой кожи (хирургическое лечение или операция в сочетании с иммунотерапией полиоксидонием) были сделаны выводы о достаточной эффективности использования иммуномодулятора [16]. Интересны и перспективны работы, посвященные созданию и применению алловакцин, экстракорпоральной активации дендритных клеток больных. Адьювантная вакциноterapia немодифицированными опухолевыми клетками при ПМК с высоким риском рецидива опухоли сопровождается иммунологическим эффектом у 98 % пациентов и безрецидивной выживаемостью в течение 39,6 мес у 61,8 % больных (среднее значение времени до прогрессирования – 16,4 мес). Внутривенное введение вакцины на основе дендритных клеток имеет преимущество перед внутривенным, так как не вызывает выраженных побочных эффектов и сопровождается клиническим эффектом у 66,7 % больных средней продолжительностью 5 мес.

Критически оценивая вышеизложенное, мы считаем, что в настоящее время нецелесообразно рекомендовать адьювантную терапию всем больным с первичной меланомой кожи. При этом лечебная тактика должна быть оптимизированной и строго индивидуальной как в хирургическом плане, так и при лекарственном лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000. 97 с.
2. Анисимов В.В., Барчук А.С., Семилетова Ю.В. Нерадикальное хирургическое лечение первичной меланомы кожи. Причины и последствия // Опухоли кожи и мягких тканей: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. СПб., 2009. С. 3–5.
3. Ахметов И.Р., Важенин А.В., Привалов А.С., Анищенко И.С. Меланома кожи: тактика хирургического лечения в отношении регионарных лимфатических узлов (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 3. С. 68–73.
4. Барчук А.С., Анисимов В.В., Семилетова Ю.В. Принципы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи // Опухоли кожи и мягких тканей: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. СПб., 2009. С. 9–10.
5. Барчук А.С. Хирургическое лечение меланом. Практическая онкология: Избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр Томм, 2004. С. 555–564.
6. Балтабеков Н.Т., Абисатов Х.А., Кайдаров Б.К. Интерферон α в лечении метастазов меланомы кожи // Материалы Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Дубай, ОАЭ, 2009. С. 116.
7. Балтабеков Н.Т., Абисатов Х.А., Кайдаров Б.К. Адьювантная высокодозная иммунотерапия интерфероном α при локальных формах меланомы кожи // Материалы Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Дубай, ОАЭ, 2009. С. 115.
8. Балтабеков Н.Т. Меланома кожи. Перспективы улучшения диагностики и лечения, пилотные исследования // Медицина. 2009. № 2. С. 11.
9. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч.2. СПб.: Наука, 1996. 161 с.
10. Гафтон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфонд В.М. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечностей (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия) // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 4.
11. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. № 2.
12. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: Стадирование, диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. 2003. № 11. С. 658–666.
13. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Адьювантное лечение больных меланомой кожи. Практическая онкология: Избранные лекции / Под редакцией С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр Томм, 2004. С. 573–583.
14. Демидов Л.В., Алиев М.Д., Мартынова Е.В. и др. Прогностические факторы в оценке первичной меланомы кожи и их значение для выбора объема оперативного вмешательства // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 52–54.
15. Пак Д.Д., Лазутина Т.Н. Определение сторожевых лимфатических узлов при лечении больных меланомой кожи // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1. С. 23–28.
16. Полиоксидоний в комплексной терапии онкологических заболеваний: Сб. статей. СПб., 2004. 19 с.
17. Раджабова З.А.-Г., Барчук А.С., Анисимов В.В. Выявление метастазов меланомы кожи в регионарных лимфоузлах при помощи ультрасонографии, дополненной цветным доплеровским картированием // Опухоли кожи и мягких тканей: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. СПб., 2009. С. 35–36.
18. Трапезников Н.Н., Яворский В.В., Лечение метастатических форм меланомы кожи // Лечение генерализованных форм опухолевых заболеваний / Под редакцией Н.Н. Блохина, Ш. Экхардта. М.: Медицина, 1976. С. 74–75.
19. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В., Алиев М.Д. и др. Адьювантная терапия меланомы кожи неблагоприятного прогноза: что предпочесть (Химиотерапия? Интерфероны?) // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 54–57.
20. Экхардт Ш. Иммунотерапия опухолей // Лечение генерализованных форм опухолевых заболеваний / Под ред. Н.Н. Блохина, Ш. Экхардта. М.: Медицина, 1976. С. 95–100.
21. Albano J.D., Ward E, Jemal A. et al. Cancer mortality in the United States by education level and race // J. Natl. Cancer Inst. 2007. Vol. 99 (18). P. 1384–1394.
22. Balch C.M. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide // Semin. Surg. Oncol. 1992. Vol. 8. P.400–414.
23. Balch C.M., Soong S.J., Bartolucci A.A. et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1–4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger // Ann. Surg. 1996. Vol. 224. P. 255–266.
24. Balch C.M. Prognostic Factors analysis and preliminary results of immunotherapy // Cancer (Philad.). 1982. Vol. 49. P. 1079–1084.
25. Balch C. Cutaneous melanoma. St. Louis Missouri, 1998. 596 p.
26. Balch C.M., Reintgen D.S., Kirkwood J.M. et al. Cutaneous Melanoma // Eds. V.T. De Vita Jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg et al. Principles & Practice of Oncology. 5th Edition. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1997. P. 1947–1994.
27. Fraker D. Hiperthermic regional perfusion for melanoma of the limbs // Cutaneous melanoma. St. Louis Missouri, 1998. P. 281–296.

28. *Grob J.* Randomized trial of interferon alpha 2a in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases: French cooperative group on melanoma // *Lancet*. 1999. Vol. 23. P. 328–353.
29. *Heller R.* Detection of submicroscopic lymph node metastases in patients with melanoma // *Arch. Surg.* 1991. Vol. 126. P. 1455–1460.
30. *Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. et al.* High and low dose interferon alfa 2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial E 1690/S9111/C9190 // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 244–245.
31. *Kuhn J.A., McCarty T.M.* Malignant melanoma and sentinel lymph node biopsy // *Cancer Invest.* 1999. Vol. 17 (1). P. 39–46.
32. *Margolin K.A., Sondak V.K.* Melanoma and other skin cancers // *II Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. California, 2002. P. 471–509.
33. *McMasters K.M.* Sentinel lymph node biopsy for melanoma // *Melanoma Res.* 2001. Vol. 11, Suppl. 1. S. 5–7.
34. *Morton D.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma II // *Arch. Surg.* 1992. Vol. 127. P. 392–399.
- III *Pectasides D., Dafni U., Bafaloukos D. et al.* Адьювантная терапия высокими дозами интерферона альфа-2b в течение 1 месяца в сравнении с 1 годом у больных с меланомой кожи и высоким риском прогрессирования после хирургического лечения: рандомизированное исследование III фазы // *J. Clin. Oncol.* (русское издание). 2009. Т. 27, № 6. С. 127–133.
36. *Pitt T.T.E.* Aspects of surgical treatment for malignant melanoma: the place of biopsy and wide excision II *Aust. B.Z.* // *J. Surg.* 1977. Vol. 47 (6). P. 757–766.
37. *Rehamburger H.* Adjuvant interferon alpha 2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 1425–1429.
38. *Tsutsumida Arata, Furukawa Hiroshi, Yamamoto Yuhei, Sugihara Tsuneki* Treatment strategy for cutaneous malignant melanoma // *Int. J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 10 (5). P. 311–317.
39. *Veronesi U., Cascinelli N.* Narrow excision (1 sm): A safe procedure for thin cutaneous melanoma // *Arch. Surg.* 1991. Vol. 126. P. 438.
40. *Wingo P.A., Cardinez C.J., Landis S.H. et al.* Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930–1998 // *Cancer.* 2003. Vol. 97, Suppl. 12. P. 3133–3275.
41. *Wolff K., Johnson R., Suurmond D.* *Clinical Dermatology*. New York, 2007. 1248 p.

Поступила 1.02.10