

Особенности хирургического лечения меланомы кожи головы и шеи. Современный взгляд на проблему

М.Б. Пак¹, А.М. Мудунов^{1, 2}, Л.В. Демидов^{1, 2}, Р.И. Азизян²,
В.Ж. Бржезовский², Д.К. Стельмах², И.А. Утяшев², Г.О. Агабекян²

¹Кафедра онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Меланома кожи (МК) относится к числу высокоагрессивных злокачественных опухолей. В структуре общей онкологической заболеваемости МК составляет 1–4 %, их доля среди всех злокачественных новообразований кожи 3–5 %. По данным разных авторов, в области головы и шеи (ГШ) встречаются 22–46 % всех меланом. Несмотря на революционные открытия последних лет в области лекарственной терапии метастатической меланомы, основным методом лечения первичной МК до сих пор остается хирургический. Однако в настоящее время вопрос о ширине хирургического отступа по-прежнему остается открытым, особенно в области ГШ, так как необходимость экономного иссечения тканей наиболее актуальна для этой зоны. Несмотря на появление современных технологий в области диагностики метастазов в лимфатические узлы (ЛУ), остаются также нерешенными вопрос о диагностике скрытых метастазов в ЛУ и дальнейшая тактика лечения этих больных.

Целью настоящей публикации является обзор литературы о современном состоянии проблемы в области хирургического лечения МК ГШ. В данной статье выполнен анализ публикаций, посвященных хирургическому лечению, а также диагностике метастазов МК в ЛУ области ГШ.

Ключевые слова: меланома кожи, голова и шея, общая выживаемость, хирургический отступ, широкое иссечение, сторожевой лимфатический узел

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-19-25

Surgical treatment of head and neck cutaneous melanoma: a modern approach to the problem

M.B. Pak¹, A.M. Mudunov^{1, 2}, L.V. Demidov^{1, 2}, R.I. Azizyan²,
V.Zh. Brzhezovskiy², D.K. Stelmakh², I.A. Utyashev², G.O. Agabekyan²

¹Department of Oncology, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Cutaneous melanoma (CM) is a highly aggressive malignant tumor. The incidence of CM is 1–4 % of all cancers and 3–5 % of all malignant neoplasms of the skin. According to different authors, CM is localized in the area of head and neck (H&N) in 22–46 %. Despite revolutionary discoveries in recent years in the treatment of metastatic melanoma, the main treatment option of primary CM is still surgery. However, the question about the size of surgical margins and tissue sparing excision is still pending, particularly in the area of the head and neck. Despite the possibilities of modern methods of revealing of metastases in lymph nodes (LN), diagnosis of “latent” metastases in LN and further tactics of treatment remains the matter of argument.

The purpose of this publication is to review the literature on the current problem in the surgical treatment of CM of the H&N.

This article is the result of analysis of publication devoted to surgical treatment and diagnosis of CM metastases in the LN of the H&N.

Key words: cutaneous melanoma, head and neck, overall survival, surgical margins, wide excision, sentinel lymph node

Введение

Меланома кожи (МК) относится к числу высокоагрессивных злокачественных опухолей. В структуре общей онкологической заболеваемости МК составляют 1–4 % [1]. Несмотря на то, что данная патология составляет лишь 3–5 % среди злокачественных ново-

образований кожи, 65 % всех случаев смерти, вызванных онкологическими заболеваниями кожи приходятся на долю МК (М.И. Давыдов и др., 2011). По данным разных авторов, в области головы и шеи (ГШ) встречаются 22–46 % всех меланом [2]. За последние 3 десятилетия отмечается резкий рост заболеваемости МК

ГШ так же, как и при меланоме других частей тела [3], в основном за счет роста истинной заболеваемости и, конечно, за счет улучшения качества диагностики первичной МК (ПМК). Риск развития меланомы повышен у лиц с I и II фототипами кожи. Наиболее маловероятно развитие заболевания у людей со смуглой кожей и лиц негроидной расы. Пик заболеваемости МК отмечается в возрастной группе 60–64 года. Ежегодно в России регистрируется около 3000 новых случаев МК ГШ. На I–II стадии заболевание выявляется у 73,1 % пациентов, тогда как на III и IV стадиях — у 15,0 и 8,8 % соответственно. По данным литературы, результаты лечения МК зависят напрямую от местной распространенности опухолевого процесса; так, 3-летняя общая выживаемость (ОВ) при IA составляет 97 %, 3-летняя ОВ при IV — 33 %, летальность на 1-м году жизни — 25 %.

Клинико-морфологические особенности

Клиническая картина МК и ее течение очень разнообразно. Чаще мы можем наблюдать бурное развитие с последующей диссеминацией опухоли, реже — благоприятное течение с большим интервалом от момента постановки диагноза ПМК до реализации метастазов [4]. На частоту рецидивов, метастазирования, а также коэффициент выживаемости при ПМК влияют различные клинико-морфологические факторы. Наиболее важными из них являются: толщина опухоли [5], наличие или отсутствие изъязвления и митотический индекс. По данным исследований последних лет установлено, что уровень инвазии по Clark не коррелирует с отдаленными результатами лечения больных с толщиной опухоли ≤ 1 мм, а также то, что пролиферативная активность ПМК определяется по митотическому индексу, который, в свою очередь, является таким же важным независимым прогностическим фактором, как и толщина опухоли. Наибольшее значение эти показатели имеют для ПМК I и II стадий, так как позволяют предсказать наличие субклинических метастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ), а это является важным фактором, влияющим на выживаемость (С.М. Balch и соавт., 2009). Все вышеописанное послужило поводом для пересмотра классификации TNM (6-е издание) [6]. Таким образом, в 2009 г. на основании Melanoma Staging Database Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) был выполнен пересмотр системы стадирования МК. Результатами этих изменений стали следующие положения [7]:

- толщина опухоли, изъязвление и митотический индекс коррелировали больше всего с отдаленными результатами лечения (10-летняя выживаемость больных при толщине опухоли < 1 мм составила 92 %, а > 4 мм — 50 %). Выживаемость при МК с изъязвлением ниже, чем при МК без изъязвления, при одной

и той же толщине опухоли (5-летняя выживаемость при меланоме стадии T2b — 82 %, а при T3a — 79 %);

- основным критерием для МК стадии T1b стал не уровень инвазии, а митотический индекс (!). Уровень инвазии по Clark исключен из новой классификации и используется только в том случае, если нельзя определить митотический индекс опухоли при категории T1;

- наличие метастазов в регионарные ЛУ является фактором, значительно ухудшающим результаты лечения (5-летняя выживаемость больных с метастазами в ЛУ примерно на 40 % ниже, чем в группе пациентов без метастазов) [8]. Даже наличие скрытых метастазов в ЛУ является фактором, который ухудшает результаты лечения (5-летняя выживаемость пациентов с МК при наличии микрометастаза в 1 ЛУ составляет 70 % при T1–4N1aM0 — стадия IIIA и 39 % при T1–4N3M0 — стадия IIIC). Следует отметить, что в случае наличия макрометастазов в ЛУ прогноз заболевания несущественно зависит от характеристик первичной опухоли (М.В. Faries и соавт., 2006).

Таким образом, к III стадии отнесены все случаи МК с микрометастазами в ЛУ, в том числе случаи, когда микрометастазы выявлены иммуногистохимическим (ИГХ) методом.

После ряда исследований стало понятно, что определяющими критериями для категории M являются такие параметры, как локализация отдаленных метастазов и увеличение лактатдегидрогеназы в сыворотке.

История развития хирургического лечения первичной меланомы кожи

Несмотря на революционные открытия последних лет в области лекарственной терапии метастатической меланомы, основным лечением ПМК до сих пор остается хирургическое. Долгие годы считалось, что радикальной для лечения ПМК является операция, при которой кожа вокруг опухоли иссекается не меньше чем на 3 см, но проведенные за последние 20–30 лет исследования изменили эту точку зрения [9].

W. Norris в 1857 г. первым предложил широкое иссечение опухоли как основу хирургического лечения локальной меланомы [10]: он рекомендовал иссекать не только опухоль, но и часть здоровых тканей. Радикальное иссечение состояло из удаления опухоли с частью нормальной ткани вниз до мышечной фасции.

В 1907 г. W.S. Handly определил, что меланома метастазирует по лимфатическим путям [11]. Кроме того, автор считал, что первичную опухоль может окружать «поле следствия» (field effect) [12], что, в свою очередь, является источником местных рецидивов. W.S. Handly предложил операцию для «меланотической саркомы кожи», которая, по сути, стала «золотым стандартом» хирургического лечения ПМК для последующих нескольких десятилетий.

1. Кожа вокруг опухоли иссекается циркулярно.
2. Края резекции должны распространяться на 1 дюйм (приблизительно 2,5 см) нормальной кожи.
3. Кожа вокруг отсепаровывается еще на 1 дюйм.
4. Края лоскута поднимаются, иссечение продолжается вглубь, включая клетчатку, мышцу и глубокую фасцию.

Таким образом, вплоть до 50–60-х годов XX века большинством онкологов выполнялись довольно обширные и даже сверхрадикальные операции для улучшения отдаленных результатов лечения [13].

Только в 1977 г. руководитель Queensland Melanoma Project N. Davis (Австралия) одним из первых поставил под сомнение необходимость такой агрессивной хирургической тактики. Он считал, что объем удаляемых тканей должен напрямую зависеть от прогностических факторов [14].

Среди многочисленных работ, посвященных широкому иссечению, все чаще стали появляться клинические исследования, направленные на более экономное иссечение при ПМК (табл. 1). Таким образом, более чем 30 лет назад основным в хирургическом лечении ПМК во всем мире был вопрос о величине хирургического отступа [15].

С 1985 г. в мире были проведены 6 проспективных клинических исследований, изучавших оптимальные

границы резекции для ПМК в сравнении с различной толщиной опухоли. Все работы были направлены на изучение широкого, на тот момент стандартного отступа против экономного иссечения, и всегда данные были в пользу последнего, так как отдаленные результаты лечения не зависели от величины хирургического отступа. Однако в одном из этих исследований, проведенном British Association of Plastic Surgeons, в котором сравнивали отступ в 1 см против 3 см, показано, что частота локорегионарных рецидивов была достоверно выше в группе с отступом в 1 см. Такие результаты могут свидетельствовать о том, что для ПМК толще 2 мм отступ от краев резекции в 1 см недостаточен. Стоит отметить, что больные с МК ГШ были включены только в один из этих протоколов, где сравнивались экономное иссечение с отступом в 2 см против стандартного широкого в 4 см, отдаленные результаты не отличались в этих группах, что дало авторам основание высказаться в пользу экономного иссечения [16–21].

С учетом вышесказанного можно сделать вывод о том, что вопрос о безопасных границах отступа у больных с любыми стадиями местного процесса, за исключением ПС, был изучен в проспективных исследованиях и всегда результат был в пользу экономного иссечения ПМК. Вопрос о величине оптимального хирургического отступа при резекции ПМК ПС

Таблица 1. Клинические исследования, оценивающие границы резекции при радикальном удалении первичной меланомы кожи

Исследование	Число пациентов	Толщина опухоли	Края резекции	Стадии по AJCC-2009	Общая выживаемость	Частота развития местных рецидивов
French Cooperative Group, 1993	336	≤ 2 мм	2 см против 5 см	I–IIA	87 % против 86 % (10-летняя)	13,6 % против 20,0 %
Swedish Melanoma Group, 2000	989	0,8–2,0 мм	2 см против 5 см	I–IIA	79 % против 76 % (5-летняя)	0,6 % против 2,4 %
World Health Organization, Melanoma Program 10, 1991	612	≤ 2 мм (0,99 мм в группе 1 см отступа, 1,02 мм в группе 3 см отступа)	1 см против 3 см	I–IIA	96,4 % против 96,4 % (10-летняя)	0,98 % против 0,97 %
Intergroup Melanoma Surgical Trial, 1996	740	1–4 мм (средняя толщина в обеих группах 1,8 мм)	2 см против 4 см	I–IIIB	70 % против 77 % (6-летняя)	2,1 % против 2,6 %
UK Melanoma Study Group, 2004	900	≥ 2 мм (средняя толщина в группе 1 см – 3 мм, в группе 3 см – 3,1 мм)	1 см против 3 см	I–IIIC	32,2 % против 30,9 % (5-летняя)	8,27 % против 5,64 %
Swedish Melanoma Trial Group	1000	≥ 2 мм (pT3, pT4)	2 см против 4 см	I–IIIC	По предварительным результатам нет различий в 5-летней выживаемости	Нет данных

Таблица 2. Рекомендации для хирургического лечения первичной меланомы кожи (RUSSCO)

Толщина опухоли, определяемая по данным ультразвукового исследования	Необходимый отступ, см
<i>In situ</i>	0,5
< 2 мм	1,0
2–4 мм	2,0
> 4 мм	2,0

стадии, которая, по нашим данным, наиболее распространена в российской популяции в связи с поздней диагностикой, наименее изучен в проспективных рандомизированных исследованиях [22].

В настоящее время существуют современные рекомендации для хирургического лечения ПМК. Но эти рекомендации относятся к МК всего тела, тогда как вопрос экономного иссечения тканей наиболее актуален в области ГШ (табл. 2).

Оценка поражения регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи области головы и шеи

Одной из главных проблем хирургического лечения ПМК остается высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Современные неинвазивные методы диагностики метастазов МК в ЛУ, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных ЛУ, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография (КТ), прямая и непрямая лимфосцинтиграфия, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и др., характеризуются высокой частотой (до 30 %) ложноотрицательных результатов.

Одно из ведущих мест в диагностике ПМК и метастазов в ЛУ занимает УЗИ. Высокочастотное УЗИ позволяет определить с высокой точностью толщину первичной опухоли, при этом коэффициент корреляции варьирует в пределах от 0,88 до 0,97 с результатами гистологического исследования ($p < 0,001$) [23]. В том случае, когда используется цветное доплеровское картирование, точность может возрасти до 90 %, а специфичность до 100 % [24].

Точность УЗИ при выявлении метастазов МК в регионарные ЛУ, по данным разных авторов, составляет 87,0–97,0 %, чувствительность – 82,0–99,2 %, специфичность – 84,0–99,7 % [25].

По различным данным, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под ультразвуковым контролем является достаточно точным методом, чувствительность которого достигает 92,6 %, специфичность – 88,2 %, точность – 89,1 %, диагностическая эффективность – 90,4 %. Также с помощью этой методики

возможна идентификация сторожевого ЛУ и наличия микрометастазов в ЛУ [26].

Сравнивая возможности УЗИ, КТ и магнитно-резонансной томографии в диагностике метастатического поражения ЛУ, следует отметить, что последние не способны распознать микрометастазы [27].

Появившийся метод ПЭТ/КТ оказался более эффективным и информативным в диагностике метастатического процесса, чем только ПЭТ [28]. Наибольшая чувствительность этого метода (90 %) отмечена при метастазах размером > 1 см в диаметре. Также исследования показали низкую чувствительность метода 5,9–1,3 % в случае, когда вторичные проявления болезни были ограничены сторожевым ЛУ, что делает использование этой методики неоправданным [29].

Сторожевой лимфатический узел

С учетом вышеперечисленных методов диагностики становится понятно, что трудно взять под контроль локорегионарный рецидив и отдаленные метастазы на раннем этапе их развития, особенно когда идет речь о микрометастазах. Раннее выявление регионарных метастазов и своевременное хирургическое лечение имеют решающее значение в снижении смертности. Пожалуй, удаление и гистологическое исследование регионарных ЛУ остается наиболее точным методом диагностики распространенности заболевания у данной когорты пациентов.

Пожалуй, одно из самых значимых исследований в этой области, которые были проведены за последние несколько десятилетий, – это исследование International Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT I), целью которого послужил поиск ответа на вопрос: влияет ли выполнение биопсии сторожевого ЛУ на выживаемость больных с МК? Таким образом установили, что выполнение биопсии сторожевого ЛУ с последующей селективной профилактической лимфаденэктомией (СПЛЭ) достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость больных. Кроме того, результаты показали, что с течением времени выявленные метастазы приводят к еще большему вовлечению лимфатических узлов в процесс в группе больных динамического наблюдения [30].

Вопрос о точности методики биопсии сторожевого ЛУ в области головы и шеи был спорным на протяжении последних 10 лет. С. Chao и соавт. вместе с Sunbelt Melanoma Trial Group провели субанализ пациентов с МК области ГШ (Sunbelt Trial). Они обнаружили более низкий уровень эффективности методики и трудности в проведении биопсии ввиду сложной анатомии [31].

Были и другие исследования, опубликованные в 2000-е годы, чьи авторы усомнились в полезности методики биопсии сторожевого ЛУ области ГШ. Исследование MSLT, проведенное в 2005 г., выявило, что уровень успеха в идентификации составил 85 % в области ГШ, что оказалось ниже на 10 % [32].

С. Шао и соавт. выдвинули несколько объяснений сравнительно худших результатов, полученных в области ГШ в отношении биопсии сторожевого ЛУ [31].

Во-первых, вымывание лимфы происходит быстрее в области ГШ. Меньшее количество ЛУ было окрашено синим в испытании Sunbelt в связи с увеличенным кровоснабжением данного региона.

Во-вторых, количество ЛУ меньше в области ГШ, чем на других участках тела.

В-третьих, регионарные лимфатические коллекторы расположены в непосредственной близости с первичным очагом, вследствие чего могут иметь место ложноположительные результаты из-за интенсивного эффекта просвечивания (активного накопления радиофармпрепарата в ткани ввиду его медленного выведения).

В-четвертых, область ГШ содержит сложную анатомию, в связи с чем усложняет биопсию сторожевого ЛУ. Отток лимфы значительной части МК ГШ происходит в околоушную область.

И наконец, МК ГШ может иметь повышенную скорость транзитных метастазов.

Эффективность селективных лимфодиссекций при меланоме кожи области головы и шеи

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый на сегодняшний день в области лекарственного лечения метастатической меланомы (таргетная терапия, иммунотерапия), основным методом лечения регионарного метастазирования остается хирургический. Безусловно, нужно понимать, что достичь локорегионарного контроля посредством только одного метода можно далеко не всегда. Тем не менее из-за отсутствия надежных средств профилактики регионарного метастазирования хирургический метод лечения часто используется самостоятельно.

В настоящее время по-прежнему остается дискуссионным вопрос о целесообразности выполнения СПЛЭ несмотря на то, что многочисленные проведенные исследования подтверждают неэффективность данного метода. Но среди специалистов, как зарубежных, так и отечественных, мы можем встретить сторонников СПЛЭ. Они основываются на том, что современные методы диагностики не всегда способны выявить метастазы в ЛУ (15–50 %) [33, 34], что подтверждают данные плановых гистологических заключений.

Одной из предполагаемых причин неэффективности СПЛЭ, особенно в области ГШ, является сложность анатомии лимфодренажной системы. J. Shah опубликовал доклад, в котором говорится о высокой вариабельности распространения лимфатической системы. В 1993 г. D.L. Morton опубликовал исследование, которое показало, что с частотой до 10 % лимфатический дренаж может осуществляться на контралатеральную

сторону [35]. Сопоставление результатов лимфосцинтиграфии при МК области ГШ с клиническими предикторами возможности метастазирования опухоли в ЛУ шеи показало, что более чем в 30 % случаев при учете только клинических прогностических параметров при выборе объема лимфодиссекции высока вероятность нерадикального хирургического лечения [36]. Эти исследования доказывают, что лимфодренаж в области ГШ — особенно сложный процесс, и селективная лимфаденэктомия для скрытых метастазов может быть предпочтительнее. Возможно, по этим же причинам биопсия сторожевого ЛУ в этой области показала более низкую эффективность в отличие от ее использования на туловище и конечностях.

Обсуждение

Улучшения выживаемости пациентов с метастазами в ЛУ можно добиться только благодаря улучшению ранней диагностики, точной оценке распространенности опухолевого процесса и своевременному адекватному лечению. Несмотря на проведенные многочисленные ретроспективные и проспективные клинические исследования, оценивающие величину хирургического отступа при ПМК, этот вопрос остается обсуждаемым, особенно при ПМК области ГШ.

Методика ТАБ под контролем ультразвуковой КТ несовершенна и напрямую зависит от локализации расположенных ЛУ, а также от их размера и, конечно, от правильного забора материала, однако является достаточно точной и может конкурировать с биопсией сторожевого ЛУ. Хотелось бы отметить, что ультразвуковая КТ доступна и экономически выгодна, что делает ее незаменимой на первых этапах обследования.

Несмотря на успешные проведенные многочисленные исследования в области лимфосцинтиграфии и биопсии сторожевого ЛУ, вопрос об использовании этой методики в области ГШ остается открытым по сей день.

Выполнение СПЛЭ себя не оправдало, поскольку показало улучшение выживаемости лишь в группах пациентов, у которых при морфологическом исследовании обнаружены метастазы в ЛУ. Более чем у 80 % пациентов при СПЛЭ метастатическое поражение ЛУ гистологически не определяется, следовательно, этим пациентам объем хирургического лечения расширяется неоправданно.

В настоящее время нет четких рекомендаций в вопросе оптимальных границ резекции при ПМК области ГШ. В отечественной литературе встречается небольшое число публикаций, которые касаются данного вопроса, каких-либо централизованных исследований не проводилось. Несмотря на сложности в диагностике регионарного метастатического процесса, в том числе на ранних этапах, и с учетом особенностей хирургического лечения СПЛЭ себя не зарекомендовала. На се-

годняшний день методика ТАБ под контролем УЗИ наиболее предпочтительна и является альтернативой биопсии сторожевого ЛУ. Эта методика более доступна

и экономически выгодна. ТАБ менее травматична и более безопасна по сравнению с открытой биопсией ЛУ с учетом особенностей анатомии области ГШ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Двойрин В.В., Церковный Г.Ф., Аксель Е.М. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями (1985–1989 гг.). Вопросы онкологии 1991;(4):401–36. [Dvoyrin V.V., Tserkovnyy G.F., Aksel' E.M. Morbidity of malignant neoplasms of the USSR (1985–1989). Voprosy onkologii = Oncology Issues 1991;(4):401–36. (In Russ.)].
2. Пачес А.И., Бржезовский В.Ж., Демидов Л.В. и др. Опухоли головы и шеи: клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2013. С. 60–9. [Paches A.I., Brzhezowskiy V.Zh., Demidov L.V. et al. Tumors of the head and neck: clinical guidelines. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. Pp. 60–9. (In Russ.)].
3. Friedman R.J., Rigel D.S., Silverman M.K. et al. Malignant melanoma in the 1990s: the continued importance of early detection and the role of physician examination and self-examination of the skin. Cancer 1991;41(4):201–26.
4. Morton D.L., Essner R., Kirkwood J.M., Wollman R.C. Malignant Melanoma. London, 2000.
5. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970;172(5):902–8.
6. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Hand-book: TNM Classification of Malignant Tumors. 6th edn. New York: Springer-Verlag, 2002.
7. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S. et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 2009;27(36):6199–206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
8. Демидов Л.В. Изучение факторов прогноза при меланоме кожи. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1982. 188 с. [Demidov L.V. A study of factors and prognosis in cutaneous melanoma. Thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 1982. 188 p. (In Russ.)].
9. Veronesi U., Casinelli N., Adarnus J. et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. N Engl J Med 1988;318:1159–62.
10. Essner R. Surgical treatment of malignant melanoma. Surg Clin North Am 2003;83:109–56.
11. Handley W.S. The pathology of melanotic growths in relation to their operative management. Lancet 1907;1:27.
12. Ames F.S., Balch C.M., Reintgen D. Local recurrences and their management. Philadelphia: JB Lippincott, 1992. 287 p.
13. Balch C.M., Hjugton A.N., Peters L.I. Cutaneous Melanoma. In: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, 1993. Pp. 1612–61.
14. Davis N.C. Cutaneous melanoma: The Queensland experience. Curr Probl Surg 1976;13(5):28–31.
15. Вагнер Р.И., Анисимов В.В. Факторы, способствующие местному рецидивированию и региональному метастазированию меланомы кожи. Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда онкологов. Л., 1986. С. 230. [Wagner R.I., Anisimov V.V. Factors contributing to local recurrence and regional metastasis of cutaneous melanoma. Theses of reports of IV all-Union Congress of oncologists. Leningrad, 1986. P. 230. (In Russ.)].
16. Khayat D., Rixe O., Martin G. et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). Cancer 2003;97(8):1941–6.
17. Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R. et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. Cancer 2000;89(7):1495–501.
18. Cascinelli N., Belli F., Santinami M. et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. Ann Surg Oncol 2000;7(6):469–74.
19. Balch C.M., Soong S.J., Smith T. et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. Ann Surg Oncol 2001;8(2):101–8.
20. Thomas J.M., Newton-Bishop J., Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004;350:757–66.
21. Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. World Congress on Melanoma, 6–10 September 2005. Vancouver, Canada, 2005.
22. Демидов Л.В., Утяшев И.А. Хирургическое лечение меланомы кожи. Практическая онкология 2012;13(2):125–34. [Demidov L.V., Utyashev I.A. Surgical treatment of melanoma. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2012;13(2):125–34. (In Russ.)].
23. Serrone L., Solivetti F.M., Thorel M.F. et al. High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. Melanoma Res 2002;12(3):287–90.
24. Bessoud B., Lassau N., Koscielny S. et al. High-frequency sonography and color Doppler in the management of pigmented skin lesions. Ultrasound Med Biol 2003;29(6):875–9.
25. Voit C., Mayer T., Kron M. et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. Cancer 2000;90(3):186–93.
26. Voit C.A., van Akkooi A.C.J., Hesterberg G.S. et al. Rotterdam Criteria for Sentinel Node (SN) Tumor Burden and the Accuracy of Ultrasound (US) Guided Fine-Needle Aspiration Cytology (FNAC): Can US-Guided FNAC Replace SN Staging in Patients With Melanoma? J Clin Oncol 2009;27(30):4994–5000.
27. Van den Brekel M.W., Pameijer F.A., Koops W. et al. Computed tomography for the detection of neck node metastases in melanoma patients. Eur J Surg Oncol 1998;24(1):51–4.
28. Halpern B.S., Schiepers C., Weber W.A. et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. Chest 2005;128(4):2289–97.
29. Klode J., Dissemmond J., Grabbe S. et al. Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: a retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American joint committee on cancer stages I and II. Dermatol Surg 2010;36(4):439–45.
30. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006;355(13):1307–17.
31. Chao C., Wong S.L., Edwards M.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. Ann Surg Oncol 2003;10(1):21–6.
32. Morton D.L., Cochran A.J., Thompson J.F. et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity

in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242(3):302–11; discussion 311–3.

33. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения). Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000. 97 с. [Anisimov V.V. Melanoma of the skin (the prospects for improving diagnosis and treatment). Thesis ... of doctor of medicine.

Saint Petersburg, 2000. 97 p. (In Russ.)].

34. Balch C.M., Smalley R.V., Bartolucci A. et al. A randomized prospective clinical trial of adjuvant C. parvum immunotherapy in 260 patient with clinically localized melanoma (stage I): prognostic factors analysis and preliminary results of immunotherapy. *Cancer* 1982;49(6):1079–84.

35. Morton D.L., Wen D.R., Foshag L.J. et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751–6.

36. O'Brien C.J., Uren R.F., Thompson J.F. et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 1995;170:461–6.