

КРИКОЛЬЦЕВАЯ ЭКСЦИЗИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

DOI: 10.17691/stm2018.10.3.6

УДК 616.5–006.81–089

Поступила 8.10.2017 г.

Т.Г. Котова, к.м.н., научный сотрудник¹;В.И. Коченов, д.м.н., старший научный сотрудник кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии²; директор¹;Т.Е. Потемина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии²;С.Н. Цыбусов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии²¹Научный клинический центр медицинской криологии «Онколор», Н. Новгород, 603057, ул. Бекетова, 4а;²Приволжский исследовательский медицинский университет, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — оценка эффективности метода крикольцевой эксцизии в хирургическом лечении меланомы кожи.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 126 человек с гистологически верифицированными злокачественными образованиями кожи — меланомами. Определение эффективности метода проводили путем исследования изменения иммунного статуса и иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у пациентов — оценки уровня основных моноклональных антител субпопуляций лимфоцитов CD3, CD16, CD4, CD8, CD4/CD8. Для глубокого замораживания меланомы кожи применяли постоянно охлаждающийся аппликатор с кольцеобразной рабочей поверхностью, над которой смонтирован открытый тубус. Криохирургическое вмешательство с иссечением опухолевых тканей проводили в три этапа.

Результаты. Значения ИРИ (CD4/CD8) до выполнения криохирургического вмешательства составляли $0,6 \pm 0,1$. Проведение лечения сопровождалось их повышением в 2 раза. Через 6 мес уровень ИРИ был $1,5 \pm 0,2$. Показатели пятилетней выживаемости после крикольцевой эксцизии даже при зарегистрированной IV–V степени инвазии по Кларку составили $80,0 \pm 8,9\%$.

Заключение. Криохирургическое лечение меланомы обладает иммуностимулирующим действием, а консолидирующий эффект длится в среднем 48 мес в зависимости от реактивности иммунной системы. Это позволяет говорить об эффективности данного метода хирургического лечения и перспективности его дальнейшего использования в онкологической клинической практике.

Ключевые слова: крикольцевая эксцизия; криохирургия меланомы; криотерапия меланомы; меланома кожи; рак кожи; иммунный статус.

Как цитировать: Kotova T.G., Kochenov V.I., Potemina T.E., Tsybusov S.N. Circular cryogenic excision in surgical treatment of skin melanoma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(3): 52–57, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.6>

English

Circular Cryogenic Excision in Surgical Treatment of Skin Melanoma

T.G. Kotova, MD, PhD, Researcher¹;V.I. Kochenov, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy²; Director¹;T.E. Potemina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology²;S.N. Tsybusov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy²¹“Oncolor” Scientific Clinical Center for Cryo-Medicine, 4a Beketova St., Nizhny Novgorod, 603057, Russia;²Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The aim of the study was to evaluate the efficacy of circular cryo-excision in the surgical treatment of skin melanomas.

Materials and Methods. The study involved 126 patients with histologically verified malignant skin melanomas. The treatment efficacy was assessed by measuring the levels of antibodies to the CD3, CD16, CD4, and CD8 lymphocytes followed by calculating the CD4/CD8 ratio (immune regulation index, IRI) as an index of the immune health. For deep freezing of skin melanoma, a continuously cooled applicator with a ring-shaped tip attached to a vertical tube was used. Cryosurgical intervention — an excision of tumor tissues — was carried out in three stages.

Для контактов: Цыбусов Сергей Николаевич, e-mail: tzybusov56@mail.ru

Results. The CD4/CD8 ratio (IRI) before the cryosurgery was 0.6 ± 0.1 ; after the treatment, the IRI increased 2-fold. In 6 months, the level of IRI reached 1.5 ± 0.2 . The 5-year survival rates after the circular cryo-excision were $80.0 \pm 8.9\%$, even for melanomas with the Clark index of IV–V.

Conclusion. Cryosurgical treatment of melanoma has a stimulating effect on the immune system and causes therapeutic consolidation that lasts for about 48 months, depending on the reactivity of the immune system. The results demonstrate the efficacy of this novel approach and rationalize its further use in oncosurgery.

Key words: circular cryo-excision; cryosurgery of melanoma; cryotherapy of melanoma; skin melanoma; skin cancer; immune status.

Введение

Меланома — одно из наиболее злокачественных и агрессивных образований кожи с непредсказуемым поведением и стремительным патогенезом. На нее приходится от 1,0 до 4,0% всех онкологических заболеваний [1, 2]. Количество людей, страдающих меланомой, с каждым годом стремительно растет. Так, в США темп прироста заболеваемости меланомой кожи находится в пределах 4,0%, а в России данный показатель составляет 4,95% [3].

Еще в 90-е гг. прошлого столетия стало понятно, что термоаблативные технологии имеют ряд преимуществ перед традиционными методами хирургического лечения опухолей: абластичность; уменьшение площади удаляемых тканей; снижение количества осложнений, стоимости и сроков госпитализации; возможность проведения вмешательства у пациентов, которым противопоказано традиционное оперативное лечение [4]. Также неоспоримыми преимуществами криогенного лечения являются отсутствие необходимости использовать анестезию и простота выполнения методики [5, 6].

Кроме того, применение низких и сверхнизких температур в лечении опухолевых заболеваний позволяет в рамках хирургического вмешательства реализовать онкоцитолитический эффект, усиливая терапевтическую эффективность таких противоопухолевых препаратов, как, например, митомицин [7, 8]. К онкоцитолитическому эффекту криовоздействия относят распространение опухолевых антигенов, что дает возможность формировать цитотоксические формы Т-лимфоцитов, чья функциональная деятельность направлена против опухолевых клеток [4, 9, 10].

Правильно подобранные циклы замораживания–оттаивания помимо прочего позволяют непосредственно убивать опухолевые клетки, запускать процессы апоптоза во множестве пораженных клеток, а также препятствовать росту выживших клеток [11]. Еще одним подтверждением выраженного иммунологического эффекта криовоздействия стали результаты исследования возможностей криотерапии регионарных кожных метастазов меланомы в комбинированном лечении с Имиквимодом (индуктором цитокинов) [12, 13].

Несмотря на описанные преимущества криохирургического лечения онкологических заболеваний, работ по исследованию возможностей криохирургии недо-

статочно. Наиболее изучен криохирургический подход к лечению злокачественного лентигино [14–17]. Он стал методом выбора в случае лечения пожилых пациентов и пациентов, имеющих противопоказания к традиционным хирургическим вмешательствам или к общему наркозу.

Цель исследования — оценка эффективности метода криокольцевой эксцизии в хирургическом лечении меланомы кожи с использованием показателей иммунологического статуса и катamnестических данных в рамках пятилетней выживаемости.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Научного клинического центра медицинской криологии «Онколор» (Н. Новгород). Под наблюдением находилось 126 пациентов с подтвержденным диагнозом «злокачественная меланома кожи» без клинических проявлений метастазирования, из них 49 мужчин (38,9%) и 77 женщин (61,1%). Средний возраст пациентов — $63,6 \pm 0,8$ года. По локализации меланомы они распределялись следующим образом: туловище — 31% (39/126); верхние и нижние конечности — 43,7% (55/126); голова и шея — 25,3% (32/126). По глубине инвазии по Кларку распределение было следующим: количество пациентов с I–II степенью инвазии — 81 человек, с III степенью — 20, с IV–V степенями — 25.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От всех пациентов получено информированное согласие.

Инструменты и процедура. Криодеструкцию меланомы выполняли при помощи охлаждающегося путем постоянной циркуляции жидкого азота по каналу кольца криоинструмента (рис. 1, 2) со сменными аппликаторами с кольцеобразной рабочей поверхностью (с разным диаметром и разной шириной полосы кольца), над которой смонтирован открытый тубус [18].

Криолазерное иссечение меланомы кожи [19] осуществляется следующим образом. Неохлажденный аппликатор располагают на предварительно увлажненной неизменной ткани вокруг опухоли так, чтобы она вся оказывалась внутри корпуса. Затем начинают охлаждение аппликатора циркуляцией хладагента по патрубку подвода, кольцевой полости и патрубку отво-

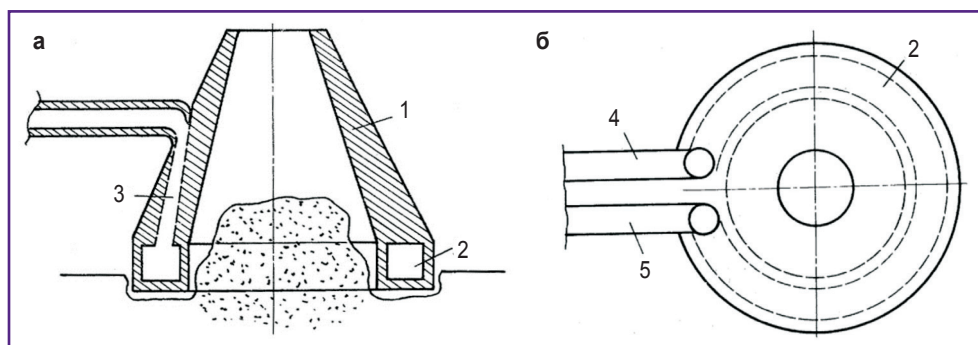


Рис. 1. Схематичное изображение криохиргического инструмента:

а — вид спереди: 1 — корпус, 2 — кольцевая полость, 3 — канал для подачи жидкого азота;
б — вид сверху: 2 — кольцевая полость, 4 — патрубок для подвода хладагента, 5 — патрубок для отвода хладагента

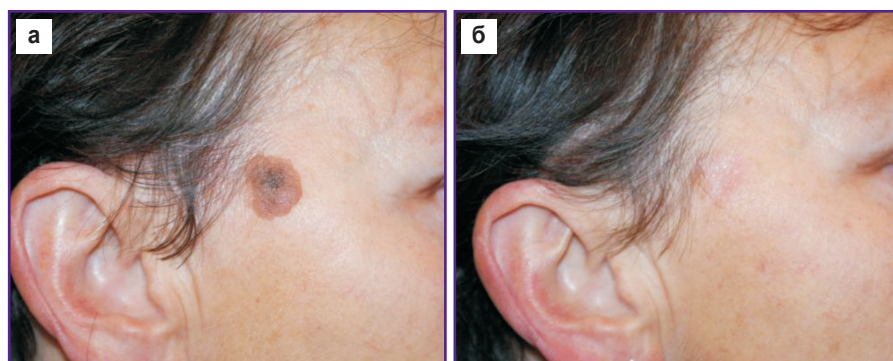


Рис. 2. Поверхностно-распространяющаяся меланوما $T_{3a}N_0M_0$ (IIA стадия по AJCC):

а — до криодеструкции; б — после криохиргического лечения

да. При этом возникает адгезивный эффект, образуется плотная механическая связь аппликатора и окружающих новообразование тканей. После этого в полость корпуса подают жидкий азот, орошая ткань опухоли. Через 1,5 мин экспозиции температура под опухолью (измеренная термпарой) составляет -40°C .

Использование криоинструмента предлагаемой конструкции позволяет обеспечить глубокую криодеструкцию, повысить пластичность криовоздействия и снизить его травматичность путем исключения механического повреждения опухолевой ткани. Сочетание аппликационного воздействия и криоорошения сокращает время замораживания.

Для радикальной криодеструкции меланомы кожи проводится 3–4 цикла замораживания (в зависимости от размеров неоплазии) с полным самопроизвольным оттаиванием, после чего выполняется криолазерное иссечение опухоли единым замороженным блоком. Сфокусированное излучение CO_2 -лазера направляется по замороженной окружающей аппликатор ткани преимущественно в районе изотермы -20°C . По линии лазерного разреза осуществляется дополнительное криовоздействие аппаратом «Ледок» из набора инструментов для медицинской криологии по доктору В.И. Коченову (Н. Новгород). Подобное иссечение можно осуществлять и при помощи электрохирургического аппарата (электроножа) ЭХВЧ-500 («Элмед»,

Россия). Контрольная биопсия выполняется с краев и дна образовавшегося раневого дефекта, а также по его окружности, отступая со всех сторон от 0,5 до 2,5 см (в зависимости от толщины образования). Послеоперационная рана послойно ушивается с оставлением дренажа, который затем удаляется (рис. 2).

Глубокое охлаждение с адгезией позволяет заморозить меланому с предварительным блокированием кровоснабжения одновременно со всех сторон, без механического контакта с самой опухолью, а тубус дает возможность ускорить процесс замораживания за счет одновременного непосредственного воздействия жидким азотом на экзофитную часть новообразования. Через отверстие тубуса можно осуществлять криобиопсию опухоли, не отводя инструмент от замороженной ткани.

Оценка иммунного статуса. Для выявления иммуностимулирующего лечебного эффекта иммунологический статус исследуется не только до лечения, но и после него, а также каждые 2 мес в течение первого года и каждые 3 мес начиная со второго года в течение 5 лет. Первое исследование клеточного иммунитета проводится при подозрении на меланому кожи, при этом в случае выявления доброкачественного процесса дальнейшее наблюдение за больным не осуществляется. При подтверждении диагноза меланомы через месяц после операции повторно определяется

состояние иммунного статуса пациента: гуморальный и клеточный иммунитет с помощью моноклональных антител субпопуляций лимфоцитов (в том числе и цитотоксических) — CD3, CD16, CD4, CD8, CD4/CD8. Основным критерием оценки эффективности проводимого криохирургического лечения является изменение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) — соотношения Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток (CD4/CD8).

Обработка данных. Для оценки нормальности распределения был использован критерий Шапиро–Уилка, для сравнения применяли t-критерий Стьюдента для связанных совокупностей. Статистически значимыми принимались значения при $p \leq 0,05$.

Результаты

У 126 пациентов с диагностированной меланомой кожи иммунологический статус определяли не только до лечения, но и после него, затем каждые 2 мес в течение первого года и каждые 3 мес начиная со второго года в течение 5 лет. Оценивали и гуморальный, и клеточный иммунитет с помощью моноклональных антител CD3, CD6, CD4, CD8, CD4/CD8, CD72 (табл. 1). До проведения криохирургического лечения уровень CD4, CD8 и CD72 был ниже границ нормы.

В табл. 2 представлены уровни CD4/CD8 у больных с различными формами меланомы кожи после лечения.

Наибольшее количество меланом в данной выборке больных имели эпителиоидно-клеточный тип — у 68 из 126 пациентов (53,9%). У этих больных и при ранних поверхностных формах, и при изъязвленных узловых CD4/CD8 до лечения составил $0,6 \pm 0,1$. Использование криохирургического лечения меланомы кожи сопровождалось повышением уровня CD4/CD8 в 2 раза по сравнению с исходным, через 6 мес его уровень составлял $1,5 \pm 0,2$. Эти данные свидетельствуют, что криохирургическое лечение обладает иммуностимулирующим действием. Консолидирующий эффект длится в среднем 48 мес в зависимости от реактивности иммунной системы.

Из 96 больных, у которых длительно проводилось исследование клеточного иммунитета после использования криогенного лечения, у 93 человек нормальные показатели CD4/CD8 сохранялись в норме в течение 48 мес. У 1 пациента (возраст больного — 82 года) значение CD4/CD8 после проведения криокольцевой эксцизии не изменилось и находилось на уровне 0,6 усл. ед. При контрольном обследовании через 4 года прогрессирования процесса не отмечено, CD4/CD8 составлял 0,5 усл. ед.

В группе пациентов с меланомой кожи I–III степени инвазии по Кларку в период наблюдения от 12 до 69 мес рецидив в зоне операции выявлен в одном случае — у 71-летней пациентки с распадающейся опухолью ушной раковины размерами $5,0 \times 4,0 \times 3,0$ см. Рецидив и метастазы в лимфатические узлы шеи были выявлены через 8 мес после операции. Смерть

Т а б л и ц а 1

Иммунологический профиль больных с меланомой кожи до и после криохирургического лечения ($M \pm m$)

Показатель	Единица измерения	Норма	Группы пациентов (n=126)	
			до лечения	после лечения
CD3	%	60–76	$67,1 \pm 2,7$	$67,2 \pm 2,6$
	$\times 10^6$ г/л	1100–1700	1251 ± 228	1079 ± 79
CD4	%	38–46	$37,1 \pm 2,4$	$42,5 \pm 2,2$
	$\times 10^6$ г/л	700–1100	646 ± 45	759 ± 50
CD8	%	31–40	$27,0 \pm 1,3$	$29,6 \pm 3,8$
	$\times 10^6$ г/л	500–1000	424 ± 30	$537 \pm 40^*$
CD4/CD8	усл. ед.	1,2–2,0	$0,6 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2^{**}$
CD16	%	10–19	$10,9 \pm 1,8$	$14,2 \pm 2,1$
	$\times 10^6$ г/л	200–400	180 ± 32	303 ± 60
CD72	%	11–16	$8,5 \pm 1,1$	$10,7 \pm 0,8$
	$\times 10^6$ г/л	200–400	166 ± 14	207 ± 23

Примечание. Статистическая значимость различий значений с данными до лечения: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Т а б л и ц а 2

Иммунологический индекс у пациентов с различными формами меланомы кожи после лечения

Форма меланомы кожи	Количество больных (n=126)	CD4/CD8
Поверхностная	54	$0,85 \pm 0,25$
Нодулярная	42	$0,5 \pm 0,2$
Язвенно-инфильтрационная с воспалением (гиперемией)	24	$2,5 \pm 0,3$
Ахроматическая (красная, розовая)	6	$2,8 \pm 0,1$
Норма	—	1,2–2,0

наступила спустя 2 мес после этого от дальнейшего прогрессирования заболевания.

Пятилетняя выживаемость после криокольцевой эксцизии при зарегистрированной IV–V степени инвазии по Кларку составила $80,0 \pm 8,9\%$.

Обсуждение

В ходе исследования было установлено, что при криокольцевой эксцизии в хирургическом лечении меланомы кожи не требуется проведения предварительных лучевых воздействий, что является преимуществом в лечении пожилых и ослабленных пациентов. Впервые в клинических условиях продемонстрировано значимое иммуностимулирующее действие криовоздействия, при этом консолидирующий эффект длится в среднем 48 мес. Применение крио-

хирургического метода лечения у пациентов с меланомой кожи (прооперированных с использованием криофиксации опухоли и криоэкстирпации) позволяет уменьшить в 2–3 раза объем окружающих здоровых тканей, удаляемых в ходе операции, по сравнению с подлежащими удалению при традиционном хирургическом вмешательстве.

Полученные результаты показали, что применение криокольцевой эксцизии в лечении больных с меланомой кожи эффективно практически при любой локализации опухоли, особенно в «неудобных» местах. Уменьшение объема операции не приводит к ухудшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, кроме того, иммунологические показатели демонстрируют усиление работы гуморального и клеточного иммунитета. Не обнаружено противопоказаний для применения метода, в большинстве случаев не требуется предоперационной подготовки и общего обезболивания под эндотрахеальным наркозом, уменьшается объем удаляемых тканей и тем самым — косметический дефект, отсутствуют послеоперационные осложнения, что вызвано также абластичностью вследствие развивающихся сразу же после замораживания (и в период оттаивания) тканевых реакций: отека вокруг очага с повышением внутритканевого давления, лимфостаза и тромбоза кровеносных сосудов.

Криовоздействие (криодеструкция и криоэкстирпация) при меланоме кожи хорошо переносится даже пожилыми и ослабленными сопутствующими заболеваниями пациентами. Полученные данные свидетельствуют о перспективах использования этого метода в лечении первичных очагов меланомы кожи.

Заключение

Полученные результаты лечения меланомы кожи с помощью криокольцевой эксцизии (иммуностимулирующее действие и консолидирующий эффект в течение в среднем 48 мес) позволяют говорить об эффективности данного метода хирургического лечения и перспективности его дальнейшего использования в онкологической клинической практике.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Малышев А.С., Прохоренков В.И., Арутюнян Г.А., Карачева Ю.В. Опыт диагностики меланоклеточных новообразований с помощью эпифлуоресцентной микроскопии: сравнительная характеристика дерматоскопических алгоритмов. *Клиническая дерматология и венерология* 2011; 1: 64–67. Malyshev A.S., Prokhorenkov V.I., Arutiunian G.A., Karacheva Yu.V. The experience with diagnostics of melanocytic neoplasms with the use of epiluminescence microscopy: comparative characteristic of dermatoscopic

algorithms. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2011; 1: 64–67.

2. Котова Т.Г., Коченов В.И., Цыбусов С.Н., Гурин А.В. Пути улучшения активного выявления злокачественных новообразований. *Успехи современной науки* 2016; 1(4): 117–122. Kotova T.G., Kochenov V.I., Tsybusov S.N., Gurin A.V. Ways to improve active detection of malignant neoplasms. *Uspekhi sovremennoy nauki* 2016; 1(4): 117–122.

3. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи. *Практическая онкология* 2001; 8(4): 3–11. Lemekhov V.G. Epidemiology, risk factors, screening of skin melanoma. *Prakticheskaya onkologiya* 2001; 8(4): 3–11.

4. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(3): 199–208, <https://doi.org/10.1038/nrc3672>.

5. Ho T., Byrne P.J. Evaluation and initial management of the patient with facial skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2009; 17(3): 301–307, <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2009.04.002>.

6. Kuflik E.G. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(6): 925–944, [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(94\)70261-6](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(94)70261-6).

7. Peksayar G., Altan-Yaycioglu R., Onal S. Excision and cryosurgery in the treatment of conjunctival malignant epithelial tumours. *Eye* 2003; 17(2): 228–232, <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700331>.

8. Anandajeya W.V., Corrêa Z.M., Augsburger J.J. Primary acquired melanosis with atypia treated with mitomycin C. *Int Ophthalmol* 2009; 29(4): 285–288, <https://doi.org/10.1007/s10792-008-9225-3>.

9. Erinjeri J.P., Clark T.W.I. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21(8): S187–S191, <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.12.403>.

10. Sabel M.S. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology* 2009; 58(1): 1–11, <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2008.10.126>.

11. Kotova T.G., Tsybusov S.N., Kochenov V.I., Tsyganov M.I. Application of cryogenic methods in skin diseases of different etiology. *Dermatologic Surgery and Procedures* 2018, <https://doi.org/10.5772/intechopen.70509>.

12. Rivas-Tolosa N., Ortiz-Brugués A., Toledo-Pastrana T., Baradad M., Traves V., Soriano V., Sanmartín V., Requena C., Martí R., Nagore E. Local cryosurgery and imiquimod: a successful combination for the treatment of locoregional cutaneous metastasis of melanoma: a case series. *J Dermatol* 2016; 43(5): 553–556, <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13197>.

13. Redondo P., del Olmo J., López-Díaz de Cerio A., Inoges S., Marquina M., Melero I., Bendandi M. Imiquimod enhances the systemic immunity attained by local cryosurgery destruction of melanoma lesions. *J Invest Dermatol* 2007; 127(7): 1673–1680, <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700777>.

14. de Moraes A.M., Pavarin L.B., Herreros F., de Aguiar Michelman F., Velho P.E., de Souza E.M. Cryosurgical treatment of lentiginomaligna. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(6): 477–480, <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06331.x>.

15. Bub J.L., Berg D., Slee A., Odland P.B. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision: a 5-year follow-up. *Arch Dermatol* 2004; 140(5): 552–558, <https://doi.org/10.1001/archderm.140.5.552>.

16. Hill D.C., Gramp A.A. Surgical treatment of lentigo

maligna and lentigo maligna melanoma. *Australas J Dermatol* 1999; 40(1): 25–30, <https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.1999.00311.x>.

17. Arlette J.P., Trotter M.J., Trotter T., Temple C.L. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: seminars in surgical oncology. *J Surg Oncol* 2004; 86(4): 179–186, <https://doi.org/10.1002/jso.20081>.

18. Шахов В.Ю., Коченов В.И., Рылкин А.И., Скачков Н.В., Дранкин А.М. Наконечник криохирургического инструмента. Авторское свидетельство СССР SU

1124961 А. 1984. Shakhov V.Yu., Kochenov V.I., Rylkin A.I., Skachkov N.V., Drankin A.M. *The tip of the cryosurgical equipment*. USSR Author's Certificate SU 1124961 А. 1984.

19. Яхонтов Н.Е., Шахов В.Ю., Скачков Н.В., Коченов В.И., Терентьев И.Г. Способ иссечения злокачественных новообразований. Авторское свидетельство СССР 1790919 А1. 1993. Yakhontov N.E., Shakhov V.Yu., Skachkov N.V., Kochenov V.I., Terentev I.G. *Method of excision of malignant neoplasms*. USSR Author's Certificate SU 1790919 А1. 1993.