Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт

А.Д. Каприн¹, В.М. Унгурян⁴, Л.О. Петров¹, С.А. Иванов¹, Ю.А. Побединцева², Е.В. Филимонов², Е.А. Круглов², Н.А. Фалалеева¹, В.В. Назарова^{3,4}✉, jezerovel@gmail.com, К.В. Орлова³, И.А. Утяшев⁵

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

⁴ Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Филиал компании «Хадасса Медикал ЛТД»; 121205, Россия, Москва, Инновационный центр Сколково, Большой бульвар, д. 46, стр. 1

Резюме

Введение. Увеальная меланома является наиболее распространенной первичной внутриглазной опухолью у взрослых. Несмотря на достигнутые успехи в лечении первичной опухоли, у 50% пациентов в различные сроки (от 3 лет до десятилетий) развиваются отдаленные метастазы. Увеальная меланома метастазирует гематогенным путем, в 90% случаев поражается печень. Медиана продолжительности жизни при развитии метастатических проявлений в печени по данным разных авторов в среднем колеблется от 4 до 9 мес. В отличие от меланомы кожи, результаты лечения таких больных по-прежнему остаются крайне неудовлетворительными. С учетом преимущественного метастатического поражения печени при увеальной меланоме особый интерес представляют локальные методы лечения. Одним из таких методов является изолированная химиоперфузия печени.

Цель исследования – оценить непосредственные результаты лечения больных метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени.

Материалы и методы. В исследование вошло 10 больных увеальной меланомой с метастазами в печень. Всем пациентам проведена изолированная химиоперфузия печени по стандартной методике мелфаланом в дозировке 100 мг в течение 60 мин.

Результаты. Впервые в отечественной литературе сообщается о непосредственных результатах лечения 9 пациентов с метастатической увеальной меланомой (1 пациент не вошел в анализ ввиду малых сроков наблюдения), которым была выполнена изолированная химиоперфузия печени. При проведении данной методики показана относительно низкая частота периоперационных осложнений для такого рода операций (30% III–IV ст. по Clavien-Dindo). При контрольном обследовании через месяц после проведения изолированной перфузии печени у одного из 9 пациентов был зарегистрирован полный ответ, у 5 – частичный ответ.

Выводы. Применение изолированной химиоперфузии печени по стандартной методике на небольшой группе пациентов позволило добиться непосредственного ответа в 67% случаев.

Ключевые слова: увеальная меланома, изолированная химиоперфузия печени, метастазы в печени, мелфалан, регионарное лечение, стадия IV, прогрессирование

Для цитирования: Каприн А.Д., Унгурян В.М., Петров Л.О., Иванов С.А., Побединцева Ю.А., Филимонов Е.В., Круглов Е.А., Фалалеева Н.А., Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А. Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт. *Медицинский совет.* 2021;(20):117–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. The first domestic experience

Andrei D. Kaprin¹, Vladimir M. Unguryan², Leonid O. Petrov¹, Sergei A. Ivanov¹, Yulia A. Pobedintseva², Evgeniy V. Filimonov², Egor A. Kруглов², Natalia A. Falaleeva¹, Valeria V. Nazarova^{3,4}✉, jezerovel@gmail.com, Kristina V. Orlova³, Igor A. Utyashev⁵

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

² Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnyaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia

³ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Branch Office of "Hadassah Medical LTD"; 46, Bldg. 1, Bolshoy Boulevard, Moscow, Skolkovo Innovation Center, 121205, Russia

Abstract

Introduction. Uveal melanoma is the most common primary intraocular tumor in adults. Despite some achievements in primary tumor treatment, 50% of patients develop distant metastases in various times (3 years to decades). Hematogenous spread is typical for uveal melanoma, and in 90% of the cases liver is the target. Median survival of patients with liver metastases is 4 to 9 months according to various researchers. And the result of treatment is extremely poor, unlike the results of skin melanoma treatment.

The aim is to evaluate the immediate results of treatment of patients with uveal melanoma metastatic to the liver using isolated hepatic perfusion technique.

Materials and methods. Considering a high risk of developing a metastatic liver disease in patients with uveal melanoma, local therapy is particularly interesting. This article describes the results of 10 metastatic uveal melanoma patients' Isolated Hepatic Perfusion (IHP) Treatment. IHP was conducted using the standard methods with 100 mg of Melphalan for 60 min.

Results and discussion. IHP treatment shows low complication rate. The data for response assessment is available on 9 out of 10 patients, because 10th patient received this treatment less than a month ago. Follow-ups a month after 9 patients underwent IHP showed an objective response to treatment in 6 patients (complete response in 1, partial response in 5 patients).

Conclusion. The use of isolated liver chemoperfusion in a small group of patients according to the standard procedure allowed achieving an immediate response in 67% of cases.

Keywords: uveal melanoma, isolated liver chemoperfusion, liver metastases, melphalan, regional treatment, stage IV, progression

For citation: Kaprin A.D., Unguryan V.M., Petrov L.O., Ivanov S.A., Pobeditseva Yu.A., Filimonov E.V., Kruglov E.A., Falaleeva N.A., Nazarova V.V., Orlova K.V., Utyashev I.A. Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. The first domestic experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):117–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома (УМ) – опухоль нейроэктодермального происхождения, которая является наиболее распространенной первичной внутриглазной опухолью у взрослых [1–3]. После лечения первичной опухоли у 50% пациентов развиваются отдаленные метастатические проявления. Как правило, в 40% случаев поражается только печень, в 50% случаев – печень и др. органы [4–10]. Поскольку в большинстве случаев метастазы располагаются билобарно, лишь небольшой группе пациентов возможно провести хирургическую резекцию в объеме R0. В настоящее время ни один из существующих вариантов лечения не продемонстрировал увеличение общей выживаемости у этой категории пациентов. С 2003 г. опубликованы результаты нескольких специализированных медицинских центров, в которых проходили клинические испытания метода изолированной перфузии печени (ИХП) в качестве лечения метастазов УМ в печень [11, 12].

Важно отметить, что до настоящего времени клинического применения метода ИХП при увеальной меланоме в нашей стране не было. ИХП – это метод, при котором осуществляется сосудистая изоляция печени с дальнейшим выделением последней из системного кровообращения и одновременной перфузией высокими дозами препарата. Поскольку системная токсичность является ограничением применения высокой дозы для большинства цитостатических препаратов, метод ИХП позволяет использовать высокие дозы препарата, которые способны вызвать системную токсичность при системном введе-

нии [13, 14]. Другим преимуществом ИХП является возможность достигать гипертермию внутри опухолевой ткани путем нагревания раствора перфузата, таким образом, потенцируя цитотоксические эффекты противоопухолевых лекарственных препаратов [15–17].

Немногочисленные работы, посвященные изучению эффективности ИХП, доказали обоснованную значимость методики, отражающуюся в объективном ответе на лечение и увеличению общей выживаемости у этой категории пациентов [14, 18, 19]. Так, в исследовании H.R. Alexander et al. частота ответа составила 62% со средней продолжительностью ответа 9 мес. и медианной выживаемостью 16 мес. [13].

Цель настоящей работы – оценить непосредственные результаты лечения больных метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в период с ноября 2020 г. по сентябрь 2021 г. совместно со специалистами Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина и клиники «Хадасса медикал ЛТД» на клинической базе Костромского онкологического диспансера.

В указанный период времени наблюдалось 16 пациентов с метастатической увеальной меланомой. Ввиду распространенности заболевания (более 50% поражения

печени) и соматического статуса пациента (ECOG более 2) части пациентов было отказано в проведении ИХП печени. Всего методом ИХП пролечено 10 пациентов, результаты лечения одного пациента не вошли в анализ в связи с коротким периодом наблюдения. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на процедуру до проведения операции. Исследование было одобрено решением локального этического Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба (филиал) – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии (выписка из протокола №518 от 02.11.2020 года). Таким образом, были проанализированы результаты лечения методом ИХП печени у 9 пациентов с изолированным неоперабельным метастатическим поражением печени.

Пациентам была проведена процедура в стандартном режиме, в качестве цитостатика использовали мелфалан в дозе 100 мг. С целью определения ангиоархитектоники печени для оценки распространенности метастатического процесса всем пациентам проводилась предоперационная компьютерная томография брюшной полости в режиме ангиографии и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Методика ИХП (*рис.*) состоит из следующих этапов:

1. Под эндотрахеальным наркозом устанавливаются канюли в яремную и бедренную вены пункционным способом (расчет диаметра канюль проводится в зависимости от роста и массы пациента). Выполняется J-образная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости на пред-

● **Рисунок.** Схема изолированной химиоперфузии печени
● **Figure.** Isolated liver chemoperfusion regimen

мет экстрапеченочных проявлений болезни. Производится медиализация правых отделов ободочной кишки и мобилизация двенадцатиперстной кишки. Обнажается нижняя полая вена от ее подпеченочного отдела до бифуркации с заведением турникета Руммеля на последнюю в подпеченочном отделе на 1 см выше правой и левой почечных вен. Проверяется позиционирование бедренной канюли. Все притоки ретропеченочного сегмента нижней полой вены лигируются. Мобилизуется нижняя полая вена в надпеченочном отделе выше впадения печеночных вен с последующим взятием последней на турникет Руммеля.

2. Выполняется мобилизация элементов печеночно-двенадцатиперстной связки (воротная вена, собственная печеночная артерия), визуализация общей печеночной артерии, гастродуоденальной артерии. Общая печеночная артерия и воротная вена берутся на обтяжки и турникет Руммеля, производится холецистэктомия.

3. Внутривенно системно вводится гепарин из расчета 100 Ед/кг. Проводится канюляция воротной вены, при этом конец канюли направляют в каудальном направлении. Магистраль соединяется с бедренной канюлей, кровь из воротной вены и подпеченочного отдела нижней полой вены подается в яремную вену с запуском параллельного кровообращения при помощи центрифужного насоса со скоростью около 1,5 л/мин.

4. Канюляция нижней полой вены в ее ретропеченочном сегменте выше почечной вены, при этом ее конец должен быть направлен в краниальном направлении.

5. На общую печеночную артерию накладывается сосудистая клемма типа «Бульдог» с рассечением передней стенки гастродуоденальной артерии (проверка ретроградного тока). В проксимальный конец последней устанавливается артериальная канюля. Клемма снимается. Правая желудочная артерия лигируется и пересекается. Производится прекондиционирование печени путем трехкратного пережатия собственной печеночной артерии на 5 мин с последующим возобновлением кровотока на 5 мин.

6. Осуществляется сосудистая изоляция печени путем пережатия собственной печеночной артерии, пережатия воротной вены выше канюли, пережатия нижней полой вены в подпеченочном отделе, пережатия нижней полой вены в надпеченочном отделе. Выполняется биопсия метастаза печени.

7. Старт изолированной перфузии печени (*рис.*) путем направления заборной крови из ретропеченочного сегмента нижней полой вены в резервуар (кардиотом), далее – в оксигенатор с теплообменником (40°C) и затем – в артериальную канюлю, установленную в собственной печеночной артерии с объемной скоростью 1 л/мин по сформированному временному контуру раствором, состоящим из 700 мл физиологического раствора хлорида натрия и 100 мг мелфалана в течении 60 мин. Перед введением химического агента контроль сосудистой изоляции осуществляется добавлением в замкнутый контур Индоцианина зеленого (ISG) в дозировке 25 мг с детекцией последнего в периферическом кровотоке при помощи аппарата Limon и/или непосредственная визуализация флуоресцентного препарата в маги-

● **Таблица 1.** Основные демографические характеристики пациентов и анализ проявления опухолевого процесса
 ● **Table 1.** Main demographic characteristics of patients and analysis of the manifestation of neoplastic process

Пациент	Пол	Дата рождения	Время от диагностики опухоли до выявления метастаз печени (мес.)	Раннее проведенное лечение метастаз	Время от обнаружения метастаз печени до проведения ИХП (мес.)
1	м	15.05.1985	29	ТАХЭ Ипилимумаб + ниволумаб*	5
3	м	14.10.1971	3	Доксорубин Пембролизумаб	3
4	м	11.01.1979	16	Ипилимумаб + ниволумаб*	2
5	ж	10.02.1983	48	Нет	1
6	ж	24.07.1971	27	Пембролизумаб 3 цикла CVD (дакарбазин + цисплатин + винбластин)	12
7	м	19.05.1985	20	Нет	2
8	ж	07.07.1982	21	Ипилимумаб + ниволумаб*, ТАХЭ	15
9	ж	10.08.1972	17	Ниволумаб	9
10	ж	20.07.1952	22	Нет	1

Примечание: *ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг – 4 введения (у всех пациентов была проведена только индукционная доза)

стралях крови при помощи видеосистемы IMAGE¹ Stm Karl Storz. После завершения перфузии печень отмывается от перфузата изотоническим раствором хлорида натрия 1500 мл и 500 мл гелофузина, и 300 мл эритроцитарной массы. Стоп перфузия. Снимается сосудистая изоляция печени. Производится деканюляция и ушивание места канюляции сосудов, нейтрализация гепарина раствором протамина сульфата из расчета 1,5 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ гепарина.

Непосредственные результаты процедуры оценивались по таким параметрам, как время операции, интраоперационная кровопотеря, время пребывания в палате интенсивной терапии, частота осложнений по шкале Clavien-Dindo, частота развития нейтропении. Клинический ответ оценивался путем проведения компьютерной томографии (КТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием через 1 мес. после вмешательства. Интерпретация результатов осуществлялась по шкале RECIST [20]. Все данные были проанализированы с помощью статистического программного обеспечения SPSS (версия 10.0. для Windows, SPSS, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациента и опухоли приведены в *табл. 1*. Средний возраст пациентов, получавших лечение, составил 38 лет (диапазон 36–72 года). Шесть из десяти пациентов с метастатическими метастазами в печени ранее получали терапию и имели прогрессирование заболевания перед проведением процедуры. Интервал от диагностики первичной опухоли до выявления метастазов в печень составил 38 мес. (диапазон 3–180 мес.). Медиана времени от обнаружения метастазов в печени до ИХП составила 6 мес. (диапазон 2–15 мес.).

Непосредственные результаты лечения представлены в *табл. 2*.

Среднее время операции составляло 245 мин, включая время перфузии 60 мин. Средняя величина кровопотери составила 1400 мл (диапазон 1500–6500 мл). Койко-

● **Таблица 2.** Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени (n = 9)

● **Table 2.** Immediate outcomes of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion (n = 9)

Параметр	Значение
Время операции (мин)	245 ± 15
Интраоперационная кровопотеря (мл)	1400 ± 150
Время пребывания в палате интенсивной терапии (сут.)	4,4
Время пребывания в стационаре (сут.)	12,3
Максимальный подъем АЛТ (ммоль/л)	1670
Частота развития осложнений по Clavien-Dindo из числа	7 (78%)
I степень	3
II степень	1
III степень	2
IV степень	1
V степень	0
Частота развития нейтропении тяжелой степени	2 (21%)
Частота развития почечной дисфункции	3 (33%)

день в реанимации составил 4,4 суток. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 12,3 дней.

Осложнения по классификации Clavien-Dindo развились у 7 пациентов. При этом осложнения III–IV степени, потребовавшие повторное оперативное вмешательство, наблюдались у 3 пациентов (прошивание места канюляции яремной вены, дренирование нагноившейся подпеченочной гематомы, кровотечение из места канюляции в ближайшем послеоперационном периоде). Летальных исходов не было. У двух из девяти пациентов развилась лейкопения III–IV степени на 8 и 10 сутки после операции соответственно, что мы связываем с недостаточной «отмывкой» печени от химиопрепарата перед завершением перфузии. У двух пациентов наблюдалась гепатотоксичность III–IV степени одного или нескольких ферментов печени. Почечная дисфункция, которая потребовала проведения заместительной почечной терапии, наблюдалась у трех пациентов.

Ответ опухоли на проведенное лечение и оценка прогрессирования заболевания были изучены при помощи выполнения КТ через месяц после ИХП. Полный ответ был выявлен в одном наблюдении. Пятеро из девяти пациентов (55%) показали частичный ответ. У трех пациентов была зафиксирована стабилизация опухолевого процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время прогноз для жизни у пациентов с метастазами УМ в печень является крайне неудовлетворительным [20]. Известно, что после хирургической резекции R0 возможно достичь общую выживаемость до 27 мес., но ввиду преимущественно билобарного метастазирования лишь ограниченному числу пациентов возможно применить этот метод лечения [21]. Описаны различные подходы системного и локорегионального контроля метастатической УМ которые не показали увеличение общей выживаемости.

Системное лечение цитотоксическими препаратами (дакарбазин, паклитаксел и др. химиотерапевтические агенты) не показало влияния на общую выживаемость [22]. Недавние исследования применения иммуно-

онкологических препаратов показали увеличение медианы выживаемости до 12 мес., но частота ответа опухоли в этих исследованиях по-прежнему оставалась низкой (0–21%) [23–26]. Исследования, посвященные транс-артериальной химиоэмболизации, показали возможность достижения ответа с влиянием на безрецидивную выживаемость, однако не было достигнуто влияния на общую выживаемость [27–29].

В нашем исследовании впервые в отечественной онкологической практике продемонстрированы результаты лечения небольшой группы пациентов с метастазами увеальной меланомы методом ИХП. Показана относительная безопасность процедуры с сопоставимыми данными периоперационных осложнений в других исследованиях [30]. Кроме этого, применение метода показало улучшение непосредственного ответа опухоли на лечение у 67% пациентов.

К недостаткам процедуры следует отнести ее техническую сложность и высокие показатели послеоперационных осложнений, связанных с утечкой химиопрепарата во время ее выполнения [31]. Для уменьшения травматичности процедуры проводятся исследования с применением минимально инвазивных методик проведения ИХП [32–36].

ВЫВОДЫ

ИХП является относительно безопасным вариантом лечения пациентов с изолированными метастазами в печень при увеальной меланоме. Применение этой методики на небольшой группе пациентов позволило добиться непосредственного ответа в 67% случаев. Необходимо продолжить набор пациентов в исследование для оценки как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения, а также оценить факторы прогноза для такой когорты пациентов. Стратегия локорегионального контроля печеночных метастаз методом ИХП с дальнейшим назначением иммуноонкологических препаратов представляется целесообразным для повышения общей выживаемости у этой категории пациентов.

Поступила / Received 01.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2021

Принята в печать / Accepted 26.10.2021

Список литературы / References

- Egan K.M., Seddon J.M., Glynn R.J., Gragoudas E.S., Albert D.M. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1988;32(4):239–251. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(88\)90173-7](https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90173-7).
- Kincaid M.C. Uveal melanoma. *Cancer Control.* 1998;5(4):299–309. <https://doi.org/10.1177/107327489800500401>.
- Seregard S. Posterior uveal melanoma. The Swedish perspective. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74(4):315–329. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1996.tb00701.x>.
- The collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). *JAMA Ophthalmol.* 2001;119(5):670–676. <https://doi.org/10.1001/archophth.119.5.670>.
- Folberg R. Tumor progression in ocular melanomas. *J Invest Dermatol.* 1993;100(3):3265–3315. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8440916/>.
- Shields J.A., Shields C.L., Donoso L.A. Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1991;36(3):161–195. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(91\)90001-v](https://doi.org/10.1016/0039-6257(91)90001-v).
- Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M., Glynn R.J., Walsh S.M., Finn S.M. et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1991;98(3):383–389. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(91\)32285-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(91)32285-1).
- Kath R., Hayungs J., Bornfeld N., Sauerwein W., Hoffken K., Seeber S. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer.* 1993;72(7):2219–2223. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931001\)72:7<2219::aid-cnrcr2820720725>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2219::aid-cnrcr2820720725>3.0.co;2-j).
- Rajpal S., Moore R., Karakousis C.P. Survival in metastatic ocular melanoma. *Cancer.* 1983;52(2):334–336. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830715\)52:2<334::aid-cnrcr2820520225>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830715)52:2<334::aid-cnrcr2820520225>3.0.co;2-e).
- Eskelin S., Pyrhonen S., Hahka-Kemppinen M., Tuomaala S., Kivela T. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer.* 2003;97(2):465–475. <https://doi.org/10.1002/cncr.11113>.

11. Alexander H.R., Libutti S.K., Pingpank J.F., Steinberg S.M., Bartlett D.L., Helsabeck C., Beresneva T. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res.* 2003;9(17):6343–6349. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14695133/>.
12. Olofsson R., Ny L., Eilard M.S., Rizell M., Cahlin C., Stierner U. et al. Isolated hepatic perfusion as a treatment for uveal melanoma liver metastases (the SCANDIUM trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:317. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-317>.
13. Alexander H.R., Libutti S.K., Bartlett D.L., Puhlmann M., Fraker D.L., Bachenhimer L.C. A phase I–II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res.* 2000;6(8):3062–3070. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/8/3062.long>.
14. Alexander H.R., Bartlett D.L., Libutti S.K., Fraker D.L., Moser T., Rosenberg S.A. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1479–1489. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1479>.
15. Bates D.A., Mackillop W.J. The effect of hyperthermia in combination with melphalan on drug-sensitive and drug-resistant CHO cells in vitro. *Br J Cancer.* 1990;62(2):183–188. <https://doi.org/10.1038/bjc.1990.257>.
16. van der Zee J., Kroon B.B., Nieweg O.E., van de Merwe S.A., Kampinga H.H. Rationale for different approaches to combined melphalan and hyperthermia in regional isolated perfusion. *Eur J Cancer.* 1997;33(10):1546–1550. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00116-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00116-0).
17. Hafstrom L.R., Holmberg S.B., Naredi P.L., Lindner P.G., Bengtsson A., Tidebrant G., Schersten T.S. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol.* 1994;3(2):103–108. [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90005-1).
18. Rothbarth J., Pijl M.E.J., Vahrmeijer A.L., Hartgrink H.H., Tijl F.G.J., Kuppen P.J.K. et al. Isolated hepatic perfusion with high dose melphalan for the treatment of metastatic colorectal cancer confined to the liver. *Br J Surg.* 2003;90(11):1391–1397. <https://doi.org/10.1002/bjs.4308>.
19. Vahrmeijer A.L., van Dierendonck J.H., Keizer H.J., Beijnen J.H., Tollenaar R.A., Pijl M.E. et al. Increased local cytostatic drug exposure by isolated hepatic perfusion: a phase I clinical and pharmacologic evaluation of treatment with high dose melphalan in patients with colorectal cancer confined to the liver. *Br J Cancer.* 2000;82(9):1539–1546. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1175>.
20. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47(1):207–214. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810101\)47:1<207::aid-cnrc2820470134>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cnrc2820470134>3.0.co;2-6).
21. Aoyama T., Mastrangelo M.J., Berd D., Nathan F.E., Shields C.L., Shields J.A. et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer.* 2000;89(7):1561–1568. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001001\)89:7<1561::aid-cnrc21>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1561::aid-cnrc21>3.0.co;2-r).
22. Bedikian A.Y., Legha S.S., Mavligit G., Carrasco C.H., Khorana S., Plager C. et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M.D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer.* 1995;76(9):1665–1670. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951101\)76:9<1665::aid-cnrc2820760925>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1665::aid-cnrc2820760925>3.0.co;2-j).
23. Becker J.C., Terheyden P., Kampgen E., Wagner S., Neumann C., Schadendorf D. et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. *Br J Cancer.* 2002;87(8):840–845. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600521>.
24. Kivela T., Suci S., Hansson J., Kruit W.H., Vuoristo M.S., Kloke O. et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer.* 2003;39(8):1115–1120. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00132-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00132-1).
25. Nathan F.E., Berd D., Sato T., Shield J.A., Shields C.L., De Potter P. et al. BOLD + interferon in the treatment of metastatic uveal melanoma: first report of active systemic therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 1997;16(2):201–208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9261748/>.
26. Pyrhonen S., Hahka-Kemppinen M., Muhonen T., Nikkanen V., Eskelin S., Summanen P. et al. Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte interferon for metastatic uveal melanoma. *Cancer.* 2002;95(11):2366–2372. <https://doi.org/10.1002/cncr.10996>.
27. Egerer G., Lehnert T., Max R., Naeher H., Keilholz U., Ho A.D. Pilot study of hepatic intraarterial fotemustine chemotherapy for liver metastases from uveal melanoma: a single-center experience with seven patients. *Int J Clin Oncol.* 2001;6(1):25–28. <https://doi.org/10.1007/pl00012075>.
28. Leyvraz S., Spataro V., Bauer J., Pampallona S., Salmon R., Dorval T. et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2589–2595. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2589>.
29. Mavligit G.M., Charnsangavej C., Carrasco C.H., Patt Y.Z., Benjamin R.S., Wallace S. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *J Am Med Assoc.* 1988;260(7):974–976. <https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410070102037>.
30. Richardson P.G., Murakami C., Jin Z., Warren D., Momtaz P., Hoppensteadt D. et al. Multi-institutional use of debirotoxin in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood.* 2002;100(13):4337–4343. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1216>.
31. Ben-Shabat I., Belgrano V., Ny L., Nilsson J., Lindner P., Olofsson Bagge R. Long-Term Follow-Up Evaluation of 68 Patients with Uveal Melanoma Liver Metastases Treated with Isolated Hepatic Perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1327–1334. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4982-5>.
32. Eggermont A.M., van Ijken M.G., van Etten B., van der Sijp J.R., ten Hagen T.L., Wiggers T., et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion (IHHP) using balloon catheter techniques: from laboratory to the clinic towards a percutaneous procedure. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(33):776–781. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10919031/>.
33. van Ijken M.G., de Bruijn E.A., de Boeck G., ten Hagen T.L., van der Sijp J.R., Eggermont A.M. Isolated hypoxic hepatic perfusion with tumor necrosis factor-alpha, melphalan, and mitomycin C using balloon catheter techniques: a pharmacokinetic study in pigs. *Ann Surg.* 1998;228(6):763–770. <https://doi.org/10.1097/0000658-199812000-00007>.
34. Rothbarth J., Pijl M.E.J., Tollenaar R.A.E.M., Tijl F., Ivancev G., Mulder G.J. et al. An experimental minimally invasive perfusion technique for the treatment of liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(9):757–763. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2003.08.004>.
35. Vogl T.J., Koch S.A., Lotz G., Gebauer B., Willinek W., Engelke C. et al. Percutaneous Isolated Hepatic Perfusion as a Treatment for Isolated Hepatic Metastases of Uveal Melanoma: Patient Outcome and Safety in a Multi-centre Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(6):864–872. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1588-2>.
36. Carr M.J., Sun J., Cohen J.B., Liu J., Serdiuk A.A., Stewart S.R. et al. Over 12 Years Single Institutional Experience Performing Percutaneous Hepatic Perfusion for Unresectable Liver Metastases. *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820983019. <https://doi.org/10.1177/1073274820983019>.

Информация об авторах:

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; главный внештатный онколог Министерства здравоохранения РФ; 107045, Россия, Москва, Колокольников пер., д. 21; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; Scopus Author ID: 6602709853; Author ID: 96775; Researcher ID: K-1445-2014; SPIN-code: 1759-8101; kaprin@mail.ru

Унгурян Владимир Михайлович, к.м.н., главный врач, Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19; <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>; SPIN-code: 7319-5814; unguryanvm@gmail.com

Петров Леонид Олегович, к.м.н., доцент, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба (филиал) – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6272-9647>; Author ID: 665865; SPIN-code: 4559-3613; leonid_petrov@mail.ru

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, директор, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба (филиал) – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>; Scopus Author ID: 16070399200; Author ID: 710405; Researcher ID: N-8221-2017; SPIN-code: 4264-5167; oncurolog@gmail.com

Побединцева Юлия Анатольевна, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации, Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19; <https://orcid.org/0000-0003-1517-6829>; y.pobedinceva@mail.ru

Филимонов Евгений Валентинович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19; <https://orcid.org/0000-0001-6125-8062>; filimonovmd@mail.ru

Круглов Егор Александрович, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №1, Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19; <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>; SPIN: 1357-3009; seakruglov@gmail.com

Фалалеева Наталья Александровна, д.м.н., заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба (филиал) – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>; falaleeva-n@mail.ru

Назарова Валерия Витальевна, к.м.н., врач-онколог отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии, Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>; jezerovel@gmail.com

Орлова Кристина Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>; krisman03@gmail.com

Утяшев Игорь Агямович, к.м.н., директор отдела клинических исследований, филиал компании «Хадасса Медикал ЛТД»; 121205, Россия, Москва, Инновационный центр Сколково, Большой бульвар, д. 46, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0002-4814>; dr.utyashev@gmail.com

Information about the authors:

Andrei D. Kaprin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; General Director, National Medical Radiology Research Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Chief Oncologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; 21, Kolokolnikov Lane, Moscow, 107045, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; Scopus Author ID: 6602709853; Author ID: 96775; Researcher ID: K-1445-2014; kaprin@mail.ru

Vladimir M. Unguryan, Cand. Sci. (Med.), Director and Chief Medical Officer, Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>; unguryanvm@gmail.com

Leonid O. Petrov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6272-9647>; Author ID: 665865; leonid_petrov@mail.ru

Sergei A. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba (branch) – National Medical Research Center for Radiology; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>; Scopus Author ID: 16070399200; Author ID: 710405; Researcher ID: N-8221-2017; oncurolog@gmail.com

Yulia A. Pobedintseva, Deputy Chief Medical Officer, Chief of Anesthesiology and Intensive Care Department, Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1517-6829>; y.pobedinceva@mail.ru

Evgeniy V. Filimonov, Chief of Anesthesiology and Intensive Care Department, Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6125-8062>; filimonovmd@mail.ru

Egor A. Kruglov, Head of Thoracoabdominal Department, Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>; seakruglov@gmail.com

Natalia A. Falaleeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment of Malignant Neoplasms, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba (branch) – National Medical Research Center for Radiology; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>; falaleeva-n@mail.ru

Valeria V. Nazarova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Oncodermatology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>; jezerovel@gmail.com

Kristina V. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Pncodermatology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>; krisman03@gmail.com

Igor A. Utyashev, Cand. Sci. (Med.), Clinical Research Director of the Branch Office of "Hadassah Medical LTD"; 46, Bldg. 1, Bolshoy Boulevard, Moscow, Skolkovo Innovation Center, 121205, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0002-4814>; dr.utyashev@gmail.com