

doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-491-501

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Л.О. ПЕТРОВ¹, В.В. КУЧЕРОВ¹, Е.А. КРУГЛОВ², А.П. ПЕТРОСЯН¹, В.В. НАЗАРОВА³, В.М. УНГУРЯН²

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Обнинск, Российская Федерация

² Костромской клинический онкологический диспансер, Кострома, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Увеальная меланома (УМ) – распространённая злокачественная опухоль глаза, более агрессивная, чем меланома кожи, резистентна к противоопухолевому лекарственному лечению, имеет плохой прогноз и высокий потенциал метастазирования, часто он ограничивается печенью и до 90% случаев поражение нерезектабельно. Медиана общей выживаемости в таких ситуациях – 7 месяцев. Выживаемость без прогрессирования значительно выше в группе локальной химиотерапии против системного лечения. К локальной терапии относятся: трансартериальная химиоэмболизация, иммуноэмболизация, радиоэмболизация и изолированная химиоперфузия печени. Последняя является перспективным методом и обеспечивает изолированно в печени концентрацию химиопрепарата, превышающую допустимую для системной химиотерапии, предотвращая системную токсичность. Возможность обеспечения регионарной гипертермии и гипероксии потенцирует лечебный эффект. Применение данного метода при метастазах УМ, ограниченных печенью, показало наиболее высокий показатель медианы общей выживаемости – 17,1-24 мес. По причине технической сложности и ресурсоёмкости мировой кумулятивный опыт составляет около 300 процедур. Неудовлетворительные результаты системного противоопухолевого лечения при метастазах УМ в печень побуждают искать новые пути локального воздействия.

Ключевые слова: увеальная меланома, метастазы печени, изолированная химиоперфузия печени, трансартериальная химиоэмболизация печени, радиоэмболизация печени, иммуноэмболизация печени.

Для цитирования: Петров ЛО, Кучеров ВВ, Круглов ЕА, Петросян АП, Назарова ВВ, Унгуриян ВМ. Современные методы локального лечения больных с увеальной меланомой при метастатическом поражении печени. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):491-501. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-491-501>

MODERN METHODS OF LOCAL TREATMENT OF PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA WITH LIVER METASTASES

L.O. PETROV¹, V.V. KUCHEROV¹, E.A. KRUGLOV², A.P. PETROSYAN¹, V.V. NAZAROVA³, V.M. UNGURYAN²

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

² Oncology Clinical Center in Kostroma, Kostroma, Russian Federation

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Uveal melanoma (UM) is a common malignant tumor of the eye, more aggressive than skin melanoma, resistant to anticancer drug treatment, having a poor prognosis and a high potential for metastasis, which is often limited to the liver and in up to 90% of cases unresectable. The median overall survival in these patients is 7 months. Progression-free survival is significantly higher in the topical versus systemic chemotherapy group. Local therapy includes transarterial chemoembolization, immunoembolization, radioembolization, and isolated liver chemoperfusion. The latter is a promising method and provides a high concentration of a chemotherapy treatment confined to the liver exceeding the allowable for systemic chemotherapy, thus preventing systemic toxicity. The provision of regional hyperthermia and hyperoxia potentiates the therapeutic effect. The use of this method for UM metastases limited to the liver showed the highest median overall survival of 17.1-24 months. Due to technical complexity and resource intensity, the global cumulative experience is about 300 procedures. Unsatisfactory results of systemic antitumor treatment for UM liver metastases prompt us to look for new ways of local treatment.

Keywords: Uveal melanoma, liver metastases, isolated liver chemoperfusion, transarterial liver chemoembolization, liver radioembolization, liver immunoembolization

For citation: Petrov LO, Kucherov VV, Kruglov EA, Petrosyan AP, Nazarova VV, Unguryan VM. Sovremennye metody lokal'nogo lecheniya bol'nykh s uveal'noy melanomoy pri metastaticheskom porazhenii pecheni [Modern methods of local treatment of patients with uveal melanoma with liver metastases]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):491-501. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-491-501>

ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома (УМ) является наиболее часто встречающейся первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых [1]. У 80-85% больных УМ возникает из меланоцитов в сосудистой области глаза, в то время как остальные опухоли возникают из радужной оболочки и цилиарного тела [1]. УМ отличается от меланомы кожи более агрессивным клиническим течением, обладает резистентностью к современным схемам противоопухолевого лекарственного лечения [2]. УМ имеет плохой прогноз и высокий потенциал метастазирования: так у 25-31% пациентов развиваются метастазы в течение 5 лет, у 34-45% и 49% пациентов – в течение 10-15 и 25 лет соответственно [3]. Печень является наиболее распространённым и часто единственным органом метастазирования УМ [4]. Хирургическая резекция R0 при метастазах УМ в печень показывает наилучшие результаты отдалённой выживаемости и достигает 38 месяцев [5]. Однако до 90% метастазов УМ в печень являются нерезектабельными, ввиду их билобарного расположения [6]. Медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с метастатической УМ составляет 19 месяцев, но снижается до 7 месяцев при поражении печени [7].

Гепатотропизм метастазов УМ способствует развитию локальных методов воздействия на опухоль. Недавний мета-анализ 912 пациентов с метастазами УМ в печень показал, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) была значительно выше в группе локальной химиотерапии в сравнении с химиотерапией, иммунотерапией и таргетной терапией [8]. К основным методам локальной терапии метастазов УМ в печени относятся: трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), иммуноэмболизация, радиоэмболизация и изолированная химиоперфузия печени (ИХП) [9]. Среди представленных методов наибольшее распространение в лечении пациентов с метастазами УМ в печени получила ТАХЭ. ТАХЭ – это метод регионального воздействия на опухоль путём селективного эндоваскулярного подведения химиотерапевтического агента высокой концентрации непосредственно к поражённому очагу с последующей пролонгированной ишемией. В качестве химиотерапевтического агента при УМ используют цисплатин, карбоплатин, митомицин С, доксорубин и их комбинации. Медиана ОВ при применении ТАХЭ составляет 14-18 месяцев [10].

Другим перспективным методом локального воздействия на метастазы УМ в печени является ИХП. ИХП – это метод локального воздействия, суть которого заключается в формировании на первом этапе обходного вено-венозного шунта от бедренной вены к наружной яремной вене. Затем через лапаротомный доступ осуществляется сосудистая изоляция печени с позиционированием «подающей» канюли в собственной печёночной артерии и «забирающей» канюли в ретропечёночном отделе нижней полой вены. После сосудистой изоляции печени эти канюли подключают к аппарату искусственного кровообращения с добавлением высокой дозы химиотерапевтического агента в условиях гипертермии [11]. В качестве цитостатического средства при ИХП наиболее часто используют мелфалан изолированно или в сочетании с фактором некроза опухоли (TNF α). Применение ИХП при метастатической УМ даёт один из самых высоких показателей медианы ОВ – 17,1-24 месяцев [12]. На сегодняшний день, ввиду технической сложности и высокой ресурсоёмкости, ИХП при метастазах УМ в печень выполняется в единичных клиниках с мировым кумулятивным опытом около 300 процедур [13, 14].

INTRODUCTION

Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular malignancy in adults [1]. In 80-85% of patients, UM arises from melanocytes in the vascular region of the eye, while the remaining tumors arise from the iris and ciliary body [1]. UM differs from skin melanoma in a more aggressive clinical course and is resistant to modern antitumor drug treatment [2]. UM has a poor prognosis and a high potential for metastasis: thus, 25-31% of patients develop metastases within 5 years, 34-45%, and 49% of patients within 10-15 and 25 years, respectively [3]. The liver is the most common and often the only organ of UM metastasis [4]. R0 surgical resection of liver metastases in UM shows the best results of long-term survival and reaches 38 months [5]. However, up to 90% of UM liver metastases are unresectable due to their bilobar distribution [6]. Median overall survival (OS) in patients with metastatic UM is 19 months but decreases to 7 months in patients with liver disease [7].

Hepatotropism of UM metastases promotes the development of local methods of treatment. A recent meta-analysis of 912 patients with UM liver metastases showed that progression-free survival (PFS) was significantly higher in the topical chemotherapy group compared to chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy [8]. The main methods of local therapy for UM liver metastases include transarterial chemoembolization (TACE), immunoembolization, radioembolization, and isolated liver chemoperfusion (ICP) [9]. Among the presented methods, TACE has received the most widespread use in the treatment of patients with UM liver metastases. TACE is a method to produce a regional effect on a tumor by the selective endovascular supply of a high concentration of a chemotherapeutic agent directly to the affected area, followed by prolonged ischemia. As a chemotherapeutic agent in UM, cisplatin, carboplatin, mitomycin C, doxorubicin, and combinations thereof are used. The median OS with TACE is 14-18 months [10].

Another promising method of local impact on UM metastases in the liver is ICP. ICP is a method of local exposure, the idea of which lies in the formation of a veno-venous bypass from the femoral vein to the external jugular vein at the first stage. Then, through laparotomic access, vascular isolation of the liver is achieved by inserting the “inflow” catheter in the proper hepatic artery and the “outflow” catheter in the retrohepatic part of the inferior vena cava. After vascular isolation of the liver, these catheters are connected to a heart-lung machine with the addition of a high dose of a chemotherapeutic agent in hyperthermia [11]. Melphalan alone or in combination with tumor necrosis factor (TNF α) is most commonly used as a cytostatic agent in ICP. The use of ICP in metastatic UM gives one of the highest median OS rates, which is 17.1-24 months [12]. To date, due to the technical complexity and high resource intensity, ICP for UM liver metastases is performed in rare clinics with a global cumulative experience of about 300 procedures [13, 14].

Thus, the unsatisfactory results of systemic antitumor treatment of patients with UM liver metastases, together with a small group of patients who require surgical resection, force us to look for new methods of regional treatment. The advantage of regional chemotherapy is the targeted high-dose drug effect on the tumor, and in the case of the ICP, the drug effect is potentiated by hyperthermia, while systemic toxicity is excluded [12].

Таким образом, неудовлетворительные результаты системного противоопухолевого лечения пациентов с метастазами УМ в печени в сочетании с малой группой больных, которым показана хирургическая резекция, заставляют искать новые пути регионарного воздействия. Преимуществом региональной химиотерапии является точечное высокодозное воздействие лекарственного агента на опухоль, а в случае применения метода ИХП, лекарственное воздействие потенцируется гипертермией при этом исключается системная токсичность [12].

Хирургическое лечение поражения печени метастазами УМ

Хирургическая резекция R0 метастазов УМ, ограниченных печенью, показывает наилучшие результаты отдалённой выживаемости и достигает 38 месяцев [5]. Так, в исследовании Rivoire M et al (2005), именно качество резекции печени имело ключевое значение в исходе пациентов – медиана ОВ составила 28 месяцев при R0 против 9 месяцев при R1,2 [14].

При этом до 90% метастазов УМ в печень являются нерезектабельными, ввиду их билобарного расположения. Характерной особенностью метастатического поражения печени при УМ является «милиарный» вид распространения опухоли, что является плохим прогностическим фактором [15].

В крупном исследовании, включавшем 602 пациента с первичной УМ, авторы сообщили, что полное хирургическое удаление метастазов с послеоперационной внутриартериальной химиотерапией было более эффективным для увеличения выживаемости, чем частичное удаление метастазов вместе с послеоперационной внутриартериальной химиотерапией [16]. Поражения цилиарного тела и наличие более 10 метастазов печени являлось неблагоприятным фактором при планировании хирургического лечения. Другие исследования показали, что радикальная резекция до четырёх-пяти метастазов в печени без признаков микрометастазов может улучшить прогноз метастатического заболевания. Так, исследование 3873 пациентов с УМ, в том числе 798, у которых развились метастазы в печень, показало, что время до диагностики метастазов в печень (<24 месяцев после первичного диагноза), нерадикальная резекция метастазов в печени (R1,2), более четырёх метастазов в печень и подтверждённые милиарные метастазы отрицательно ассоциировались с ОВ [15]. В исследовании 35 пациентов с изолированным метастатическим поражением печени УМ Frenkel S et al (2009) показали более чем трёхкратное увеличение ОВ в группе, где имело место менее 5 метастазов [17].

Таким образом, рекомендуется тщательное наблюдение за всеми пациентами с УМ для выявления возможных метастазов в самые ранние сроки. Своевременное обнаружение метастазов у тщательно отобранных пациентов позволяет провести хирургическую резекцию и системное лечение, направленное на полную регрессию. Важными показателями для определения возможности выполнить хирургическую резекцию являются: время от диагностики заболевания до появления печёночных метастазов, количество и полнота резецированных метастазов, а также наличие или отсутствие милиарного поражения печени.

Трансартериальная химиоэмболизация

ТАХЭ объединяет механизм действия химиопрепарата и результат эмболизации ветвей печёночной артерии. При этом перекрытие кровотока по артерии, выполняемое одновременно или после введения химиопрепарата, способствует продлению локального действия химиопрепарата на опухолевую ткань. Се-

Surgical treatment of liver lesion with UM metastases

R0 surgical resection of UM metastases limited to the liver shows the best results of long-term survival which reaches 38 months [5]. Thus, in the study by Rivoire M et al (2005), the quality of liver resection was shown to be of key importance for the outcome of patients: the MOS was 28 months at R0 versus 9 months at R1.2 [14].

At the same time, up to 90% of UM liver metastases are unresectable due to their bilobar distribution. A characteristic feature of liver metastasis in UM is the “miliary” type of tumor spread, which is a poor prognostic factor [15].

In a large study including 602 patients with primary UM, the authors reported that complete surgical removal of metastases with postoperative intra-arterial chemotherapy showed better survival benefits than partial removal of metastases together with postoperative intra-arterial chemotherapy [16]. Ciliary body lesions and the presence of more than 10 liver metastases were unfavorable factors in planning surgical treatment. Other studies have shown that radical resection of up to four to five liver metastases without evidence of micrometastases can improve the prognosis of metastatic disease. A study of 3,873 patients with UM, including 798 ones with liver metastases, showed that the time to diagnosis of liver metastases (<24 months after initial diagnosis), non-radical resection of liver metastases (R1.2), presence of more than four liver metastases, and confirmed miliary metastases were negatively associated with OS [15]. In a study of 35 patients with isolated liver metastases, Frenkel S et al (2009) showed a more than threefold increase in OS in the group with less than 5 metastases [17].

Therefore, careful monitoring of all patients with UM is recommended to detect possible metastases as early as possible. Timely detection of metastases in thoroughly selected patients allows surgical resection and systemic treatment aimed at complete regression. Important indicators for determining the possibility of surgical resection are the time from the diagnosis of the disease to the appearance of liver metastases, the number of metastases, as well as the presence or absence of military liver disease.

Transarterial chemoembolization

TACE combines the action of chemotherapy and the effect of embolization of hepatic artery branches. At the same time, blocking the blood flow through the artery, performed simultaneously or after the administration of the chemotherapy treatment, contributes to the prolongation of the local action of the chemotherapy on the tumor tissue. Selective administration of a chemotherapy treatment significantly reduces its systemic effect, and long-term maintenance of a high concentration significantly increases the impact on the tumor, leading to its damage and the development of ischemic necrosis [18].

Yamada R et al (1979), injected ground gelatin sponge saturated with 10 mg of mytomyacin C or 20 mg of adriamycin into the hepatic artery branch supplying to the tumor [19].

With oil chemoembolization of the hepatic artery, the drug penetrates, in addition to the tumor tissue, into the healthy liver parenchyma. Rapid removal of chemoembolizate is ensured by the muscular layer in the arteries of the background hepatic parenchyma. To make sure blood circulation is discontinued, oil

лективное введение химиопрепарата значительно снижает его системное влияние, а длительное сохранение высокой концентрации значительно повышает воздействие на опухоль, приводя к её повреждению и развитию ишемического некроза [18].

Yamada R et al (1979) вводили измельчённую желатиновую губку, насыщенную 10 мг митомицина С или 20 мг адриамицина, в ветвь печёночной артерии, относящуюся к опухоли [19].

При масляной химиоэмболизации печёночной артерии препарат попадает, помимо опухолевой ткани, в здоровую паренхиму печени. Из-за имеющегося мышечного слоя стенок артериального русла непоражённой паренхимы печени обеспечивается продвижение и быстрое выведение химиоэмболизата. Для большей гарантии прекращения кровоснабжения масляную химиоэмболизацию дополняют механической, используя гемостатическую губку [20].

В 2007 г. Vogl T et al, применяя ТАХЭ с цисплатином (10 мг/м²) при метастазах УМ в печень, отметили такую закономерность, что ОВ у пациентов, продемонстрировавших частичный ответ на ТАХЭ цисплатином, была значительно выше, чем у тех, кто не показал ответа на химиоэмболизацию – 21 и 16,5 месяца, соответственно ($p < 0,01$) [10].

В серии, представленной Sharma KV et al (2008), 20 пациентам было проведено 46 сеансов ТАХЭ (в среднем 2,4 сеанса на пациента, при диапазоне от 1 до 5). Медиана ОВ составила 271 день. 30-суточная летальность отсутствовала. У 13 из 20 пациентов наблюдалось прогрессирование, при этом медиана выживаемости без прогрессирования у них составила 185 дней. Пациенты с опухолями, имеющими ангиографически узловую форму роста, имели более хорошую выживаемость без прогрессирования, нежели чем пациенты, имевшие инфильтративную форму роста, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составила 249 и 63 дней соответственно. Пациенты с узловой формой роста имели большую ОВ – 621 дней против 114 дней у имевших инфильтративную форму роста ($p = 0,0002$). На основании этих данных авторы предположили, что ответ на ТАХЭ и прогноз зависят от характера роста метастаза [21].

Для лечения пациентов с метастазами УМ в печени в последние годы также применяются микросферы с лекарственным покрытием, содержащим иринотекан или доксорубицин. Гранулы или микросферы с лекарственным покрытием формируют из гидрогеля поливинилового спирта, который модифицируется сульфонатными группами для контролируемой загрузки и доставки химиопрепаратов. Благодаря этой технологии, эмболизация сосудов опухоли сферами с лекарственным покрытием, оказывая ишемическое повреждение, так же приводит к длительному высвобождению цитотоксических лекарственных средств непосредственно в опухоль.

Fiorentini G et al (2009) представили результаты исследования ТАХЭ II фазы, в котором использовались гранулы с иринотеканом (100 мг) с микросферами для лечения 10 пациентов. В соответствии с критериями RECIST у 3 пациентов наблюдался значительный частичный ответ в виде снижения объёма метастазов на 90%, у 3 пациентов – на 80% и у 4 – от 70% до 60%. Процент поражения печени коррелировал с полученным ответом: 3 пациента с метастазами до 25% замещения печени получили наиболее значительное уменьшение метастазов, близкое к полному. У трёх больных с множественным замещением (до 75%) частота ответа была значительно ниже. Среднее время наблюдения от начала терапии составило 6,5 (диапазон 4-9) месяцев. Два пациента с 75% и 60% замещением печени умерли через 4 и 6 месяцев соответственно из-за быстрого прогрессирования

chemoembolization is supplemented with mechanical embolization using a hemostatic sponge [20].

Vogl T et al (2007) reported the patients with UM liver metastasis who demonstrated a partial response to TACE with cisplatin (10 mg/m²) had a significantly higher OS compared to the patients who showed no response (21 months vs. 16.5 months, $p < 0.01$) [10].

Sharma KV et al (2008) reported on the 20 patients who received 1-5 TACE sessions (total 46 sessions with an average of 2.4 sessions per patient). The median OS was 271 days. There was no 30-day mortality. Thirteen of the 20 patients progressed, with a median PFS of 185 days. Patients with nodular tumors confirmed angiographically had longer PFS than those with infiltrative growth, median PFS being 249 days vs. 63 days respectively. Patients with a nodular form of growth had a longer OS compared to the patients with an infiltrative growth (621 days vs. 114 days, $p = 0.0002$). Based on these data, the authors suggested that the response to TACE and prognosis depend on the pattern of metastasis growth [21].

In recent years, drug-coated microspheres containing irinotecan or doxorubicin have also been used to treat patients with UM liver metastases. Drug-coated beads or microspheres are formed from a polyvinyl alcohol hydrogel that is modified with sulfonate groups for controlled loading and delivery of chemotherapy drugs. Due to this technology, embolization of tumor vessels with drug-coated spheres, giving rise to ischemic lesions, also causes the prolonged release of cytotoxic drugs directly into the tumor.

Fiorentini G et al (2009) presented the results of a phase II TACE study using 100 mg irinotecan microsphere to treat 10 patients. According to the RECIST criteria, 3 patients had a significant partial response in the form of a reduction in the volume of metastases by 90%, 3 patients – by 80%, and 4 patients by 70% to 60%. The percentage of liver damage correlated with the response obtained: 3 patients with up to 25% hepatic replacement obtained the most significant reduction of metastases, which was close to complete. In three patients with significant replacement (up to 75%), the response rate was significantly lower. The median follow-up time from the start of therapy was 6.5 (range 4-9) months. Two patients with 75% and 60% hepatic replacement died after 4 and 6 months, respectively, due to the rapid progression of hepatic lesions, the remaining eight patients were alive at the time of follow-up [22].

Venturini M et al (2012) published data from their TACE study with irinotecan. Five patients underwent 15 procedures (an average of three per patient). Response to treatment was demonstrated in 4 of them (80%), namely, 1 patient showed a complete response, 2 had a partial response, and in 1 patient stabilization of the disease was achieved. The duration of follow-up was 10.6 months on average, and all patients were alive at the time of the last follow-up [23].

Obviously, the problem of treating inoperable patients with liver metastases of UM does not lose its relevance. Many of the above authors in their papers report on the clinical success of TACE in UM liver metastases, but their approaches are based on empirical data, preferences in technique and combination of drugs, based on the opinion of a particular specialist, and not on the results of comparative studies. Despite many years of international clinical experience, to date, there are no

поражения печени, остальные восемь больных были живы на момент написания статьи [22].

Venturini M et al (2012) опубликовали данные своего исследования ТАХЭ с иринотеканом. Пяти пациентам было проведено 15 процедур (в среднем три на пациента). 80% (4 из 5) пациентов ответило на лечение. При этом у 1 больного был полный ответ, у 2 – частичный, у 1 достигнута стабилизация заболевания. Длительность наблюдения составила в среднем 10,6 месяцев, и все пациенты были живы на момент последнего наблюдения [23].

Очевидно, что проблема лечения неоперабельных больных с метастатической УМ печени не теряет своей актуальности. Многие вышеуказанные авторы в своих работах сообщают о клинических успехах ТАХЭ при метастазах УМ в печени, но их подходы основаны на эмпирически полученных данных, предпочтениях в технике и комбинации препаратов, основанных на мнении конкретного специалиста, а не на результатах сравнительных исследований. Несмотря на многолетний международный клинический опыт, до настоящего времени отсутствуют стандартные протоколы и сравнительные клинические испытания, которые демонстрировали бы превосходство результатов одного конкретного химиотерапевтического препарата для ТАХЭ над другим.

На основании изложенного очевидно необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований для стандартизации подходов к лечению данной сложной категории пациентов.

Радиоэмболизация печени

Радиоэмболизация печени – это селективное внутриартериальное введение микросфер, содержащих радионуклид, в результате чего происходит местное лучевое воздействие на опухолевую ткань. Локальное воздействие радионуклида на опухоль достигает 120 Гр, при этом обеспечивается минимальное влияние на нормальную ткань печени. В качестве радионуклида при метастазах УМ наиболее часто используют иттрий-90 (Y-90). Данный метод применяется для воздействия на крупные солидные очаги в печени и не может быть рекомендован пациентам с милиарным расположением метастазов, что ограничивает его применение при УМ [24, 25].

В доступной литературе представлено незначительное количество работ, посвящённых применению метода радиоэмболизации метастазов УМ в печени. В исследовании Klingenstein A et al (2013) авторы на группе из 13 пациентов достигли ещё большей частоты объективных ответов (SD – 15%; PD – 62%) с медианой ОВ – 19 месяцев [26]. В более крупном (24 наблюдения) исследовании Levey AO et al (2020) применяли радиоэмболизацию в комбинации с anti-CTLA-4 и anti-PD-1 препаратами, тем самым была достигнута медиана ОВ – 26 месяцев [27]. Однако в другом исследовании с похожим дизайном авторы не добились столь большой медианы ОВ (15,1 месяцев) [25].

Таким образом, в настоящее время метод радиоэмболизации печени при метастазах УМ не нашёл широкого применения. Однако результаты отдельных исследований свидетельствуют о высокой частоте объективных ответов у небольшой группы отобранных пациентов.

Иммуноэмболизация печени

Иммуноэмболизация – это метод селективного внутриартериального введения иммуностимуляторов непосредственно в опухолевый очаг с дальнейшей эмболизацией питающей опухоль артерии. Проведение подобной терапии, помимо ише-

standard protocols and comparative clinical trials that would demonstrate the benefits of one specific chemotherapeutic drug for TACE over another.

Based on the foregoing, the need for randomized multicenter trials to standardize approaches to the treatment of this complex category of patients is obvious.

Liver radioembolization

Radioembolization of the liver is a selective intra-arterial administration of microspheres containing a radionuclide, resulting in a local radiation effect on the tumor tissue. The local effect of the radionuclide on the tumor reaches 120 Gy, while providing a minimal effect on normal liver tissue. Yttrium-90 (Y-90) is most often used as a radionuclide in UM metastases. This method is used to treat large solid lesions in the liver and cannot be recommended for patients with miliary metastases, which limits its use in UM [24, 25].

Few papers are available on radioembolization of UM metastases in the liver. In a study by Klingenstein A et al (2013), an even higher objective response rate (SD – 15%; PD – 62%) with a median OS of 19 months was achieved in a group of 13 patients [26]. In a larger (24 observations) study by Levey AO et al (2020), radioembolization was used in combination with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 drugs, thus achieving a median OS of 26 months [27]. However, in another study with a similar design, the authors did not achieve this large median OS (15.1 months) [25].

Thus, at present, the method of radioembolization of the liver in UM metastases is not widely used. However, the results of individual studies indicate a high frequency of objective responses in a small group of selected patients.

Immunoembolization of the liver

Immunoembolization is a method of selective intra-arterial injection of immunostimulators directly into the tumor focus with further embolization of the artery supplying the tumor. Such therapy, in addition to the ischemic effect of embolization, is aimed at potentiating the systemic immune response to tumor cells [28]. The most commonly used immunostimulants are preparations containing granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) together with interleukin-3 and interleukin-4. GM-CSF is a glycoprotein that is secreted mainly by activated T cells and stimulates immune cells such as macrophages and dendritic cells [29]. Tumor cells genetically modified to produce GM-CSF are believed to induce specific, long-lasting antitumor immunity in animal models and provide efficacy as immunoadjuvants for cancer vaccines [30]. Clinical studies have shown significant inflammatory reactions in distant metastases and the development of tumor-specific T- and B-cell responses after patients received GM-CSF-transduced melanoma cell vaccines [31].

There are several papers on the use of the method of liver immunoembolization in UM metastases. Sato T et al (2008) showed a median recurrence-free survival of 4.8 months, a median OS of 14.4 months in 34 patients, with a complete and partial response of 9.6% and 25.8%, respectively [32]. In another phase II study comparing the use of embolization and embolization with the addition of GM-CSF in the groups of 25 and 27 patients, respectively, the higher frequency (PR – 21.2%) of objective responses in the CSF group versus the embolization group (16.7%) was shown [33]. A recent retrospective analysis comparing im-

мического эффекта от эмболизации, направлено на потенцирование системного иммунного ответа на опухолевые клетки [28]. В качестве иммуностимулятора чаще всего используют препараты, содержащие гранулоцитарный-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) вместе с интерлейкином 3 и интерлейкином 4. GM-CSF представляет собой гликопротеин, который секретируется, главным образом, активированными Т-клетками и стимулирует иммунные клетки, такие как макрофаги и дендритные клетки [29]. Считается, что опухолевые клетки, генетически модифицированные для производства GM-CSF, индуцируют специфический, длительный противоопухолевый иммунитет на животных моделях и обеспечивают эффективность в качестве иммуноадьювантов для противораковых вакцин [30]. Клинические исследования показали значительные воспалительные реакции в отдалённых метастазах и развитие опухолеспецифических Т- и В-клеточных ответов после того, как пациенты получали GM-CSF-трансдуцированные клеточные вакцины меланомы [31].

В настоящее время представлено несколько работ применения метода иммуноэмболизации печени при метастазах УМ. Так, Sato T et al (2008) на 34 случаях показали медиану безрецидивной выживаемости – 4,8 месяца, медиану ОВ – 14,4 месяца, при полном и частичном ответе – 9,6% и 25,8% соответственно [32]. В другом исследовании II фазы, где сравнивалось применение эмболизации и эмболизации с добавлением GM-CSF в группах 25 и 27 пациентов соответственно, авторы показали более высокую частоту (PR – 21,2%) объективных ответов в группе с применением колониестимулирующего фактора, против группы с эмболизацией (16,7%) [33]. Последний ретроспективный анализ, в котором сравнивали иммуноэмболизацию с химиоэмболизацией кармустином, показал более длительную выживаемость при иммуноэмболизации [34].

Прогноз у пациентов с УМ с метастазами в печень крайне неблагоприятный, а ОВ обычно короткая: в большинстве случаев менее 1 года. Иммуноэмболизация представляется безопасной, простой в применении и потенциально эффективной. Результаты, полученные в настоящем исследовании, обнадеживают; однако необходимы дальнейшие клинические и фундаментальные исследования для оптимизации и повышения эффективности иммуноэмболизации.

Изолированная химиоперфузия печени

Как было отмечено выше, изолированная перфузия печени – это метод локального воздействия, суть которого заключается в формировании на первом этапе обходного вено-венозного шунта от бедренной вены к наружной яремной вене. Затем через лапаротомный доступ осуществляется сосудистая изоляция печени с позиционирование «подающей» канюли в собственной печёночной артерии и «забирающей» канюли в ретропечёночном отделе нижней полой вены. После сосудистой изоляции печени эти канюли подключают к аппарату искусственного кровообращения с добавлением высокой дозы химиотерапевтического агента в условиях гипертермии (рис.). В качестве цитостатика при ИХП наиболее часто используют мелфалан изолированно или в сочетании с фактором некроза опухоли (TNF α).

Первые методики ИХП описал профессор R. Ausman в 1961 г. Методика сначала была апробирована на собаках, а затем использована у пяти пациентов с различными метастазами печени [35]. Выраженный клинический эффект наблюдался у 2 больных. Поскольку процедура была технически сложной, сопровождалась высокой частотой осложнений и имела минимальную до-

муноэмболизацию с кармустином химиоэмболизация показала longer survival with the former [34].

The prognosis in patients with liver metastases in UM is extremely poor, and OS is usually short: in most cases less than 1 year. Immunoembolization appears to be safe, easy to use, and potentially effective. The results obtained in the present study are encouraging; however, further clinical and basic science research is needed to optimize and improve the effectiveness of immunoembolization.

Isolated liver chemoperfusion

As noted above, isolated liver perfusion is a method of local exposure, the idea of which is the formation of a veno-venous bypass from the femoral vein to the external jugular vein at the first stage. Then, through the laparotomy access, vascular isolation of the liver is carried out with the placement of the "inflow" catheter in its proper hepatic artery, and the "outflow" catheter in the retrohepatic part of the inferior vena cava. After vascular isolation of the liver, these catheters are connected to a heart-lung machine with the addition of a high dose of a chemotherapeutic agent in hyperthermia (Fig.). Melphalan alone or in combination with TNF α is most commonly used as a cytostatic agent in ICP.

The ICP technique was first described by Professor R. Ausman in 1961. The technique was initially tested on dogs and then used in five patients with various liver metastases [35]. A pronounced clinical effect was observed in 2 patients. As the procedure was technically complex, had a high complication rate, and minimal documented efficacy, the clinical development of ICP was limited for more than 20 years. In 1969 Professor Stehlin JS demonstrated the synergistic effect of hyperthermia and regional chemotherapy [36]. Thus, the combination of hyperthermia and chemotherapy became the "gold standard" that has been extrapolated into the ICP. Due to the technical difficulty and high mortality associated with ICP, this technique did not gain widespread acceptance over the following 30 years. Further studies have demonstrated high efficacy and safety as a result of several innovations in the ICP technique, such as the use of an external venous bypass with a pump to ensure the return of blood from the inferior vena cava and portal vein to the heart, as well as continuous intraoperative monitoring of leakage using I-131-labeled albumin [37]. Few undertaken studies were not systematic due to the inadequate selection of patients, as well as the use of various ICP regimens [38]. In the early 1990s, interest in this technique re-appeared due to a report by Lienard D et al regarding the use of chemotherapy and TNF α for the treatment of melanoma and sarcoma of the limbs [39]. As the use of TNF α has a potential for systemic toxicity, special attention was paid to the standardization of the technique to ensure complete vascular isolation of the organ. Methods have been developed to assess systemic leakage of chemotherapy treatment during perfusion.

About 20 years ago, several independent groups from the US and Europe developed protocols to evaluate the safety and efficacy of ICPs for the treatment of unresectable malignant liver tumors [40-42]. Researchers from the US National Cancer Institute conducted a clinical trial (a randomized prospective study, phase II), which evaluated the use of high doses of melphalan, TNF α , and local hyperthermia for the treatment of unresectable liver metastases [43]. In their study, the authors used melphalan at a dosage of 1.5 mg/kg, TNF α – 1.0 mg/kg. The total number

кументально подтверждённую эффективность, клиническое развитие ИХП было ограничено в течение более, чем 20 лет. В 1969 году профессор Stehlin JS продемонстрировал синергетический эффект гипертермии и региональной химиотерапии [36]. Таким образом, комбинация гипертермии и химиотерапии стала «золотым стандартом», который был экстраполирован в ИХП. Из-за технической трудности и высокой смертности, связанной с проведением ИХП, эта методика не получила широкого признания в последующие 30 лет. Дальнейшие исследования продемонстрировали хорошую эффективность и безопасность в результате некоторых инноваций в технике ИХП, таких как использование внешнего контура венозного шунтирования с насосом для обеспечения возврата крови от нижней полой и воротной вен к сердцу, а также непрерывный интраоперационный контроль мониторинга утечек с использованием альбумина, меченного I-131 [37]. Небольшое количество работ в это время не имели системный характер из-за некорректного отбора пациентов, а также использования различных режимов ИХП [38]. В начале 90-х годов интерес к этой методике был возобновлён из-за доклада Lienard D et al касательно применения химиотерапии и TNF α для лечения меланомы и саркомы конечностей [39]. Потенциальная возможность существенной системной токсичности при использовании TNF α заставила уделить большое внимание стандартизации методики, обеспечивающей полную сосудистую изоляцию органа. Были разработаны методики оценки системных утечек химиопрепаратов во время перфузии.

Около 20 лет назад несколько независимых групп из США и Европы разработали протоколы для оценки безопасности и эффективности ИХП для лечения нерезектабельных злокачественных опухолей печени [40-42]. Исследователи из Национального института онкологии США провели клиническое испытание (рандомизированное проспективное исследование, II фаза), в котором оценивали применение высоких доз мелфалана, TNF α и локальной гипертермии для лечения нерезектабельных метастазов печени [43]. В своём исследовании авторы использовали мелфалан в дозировке 1,5 мг/кг, TNF α – 1,0 мг/кг. Общее количество пациентов составило – 34. Летальный исход, связанный с проведением процедуры, наблюдался в 1 случае. Токсическое поражение печени имело место у 75% больных, при этом было обратимым, за исключением одного пациента. Общий уровень ответа составил – 75%.

Первые исследования, посвящённые этой проблеме, были представлены коллективом авторов (Alexander HR et al) и включали 22 пациента, получавших мелфалан с TNF α или без него. Результаты показали, что общий ответ составил 62%, включая двух пациентов с полным ответом – 10%, со средней ОВ – 11 месяцев [44]. В последующем исследовании сообщалось о результатах лечения 29 пациентов, получавших только мелфалан. Результат были очень похожими: общий ответ составил 62%, включая полный ответ – 10% и среднюю выживаемость 12 месяцев [45].

В исследовании Rizell M et al (2008) было включено 20 пациентов с УМ. Пациенты были разделены на три разных временных периода, и результаты показали снижение смертности с 27% до 0% за счёт улучшения отбора пациентов и технического развития [46]. В недавнем исследовании фазы II было показано, что средняя выживаемость составила 26 месяцев, что оказалось на 14 месяцев выше по сравнению с контрольной группой [47].

Таким образом, до сих пор не существует лечения, которое в исследованиях фазы III показало бы длительную общую выживаемость пациентов с метастазами УМ в печень. ИХП представляет собой интересную и многообещающую локорегиональную

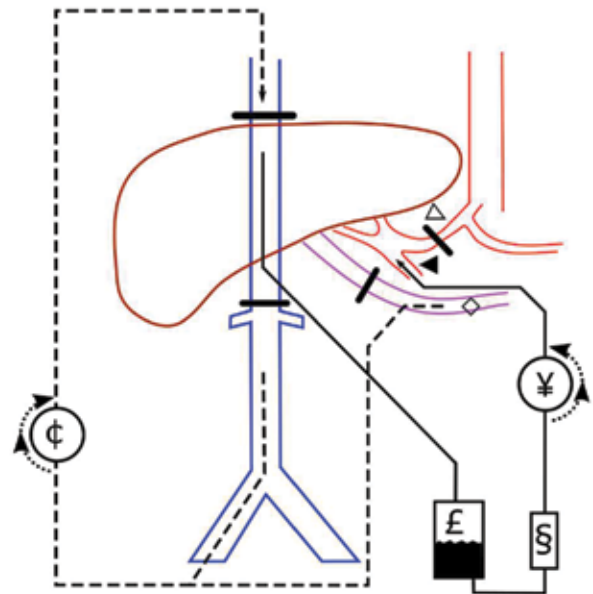


Рис. Схема изолированной химиоперфузии печени. Сплошная линия – перфузионный контур; пунктирная линия – контур околоного кровообращения; жирные линии – зажимы на сосудах; стрелки – направление тока жидкости; с – центрифужный насос околоного кровообращения; Y – роликовый насос подачи в гастродуоденальную артерию; E – кардиотом; S – оксигенатор, совмещённый с теплообменником; L – чревная культя гастродуоденальной артерии; A – общая печёночная артерия; V – воротная вена

Fig. Scheme of isolated liver chemoperfusion. The solid line is the perfusion circuit; the dotted line is the contour of the collateral circulation; bold lines – clamps on the vessels; arrows – direction of fluid flow; с – centrifugal pump of collateral circulation; Y – roller pump for supply to the gastroduodenal artery; E – cardiome; S – oxygenator combined with a heat exchanger; L – celiac stump of the gastroduodenal artery; A – common hepatic artery; V – portal vein

of patients was 34. Death associated with the procedure was observed in one case. Toxic liver injury was seen in 75% of patients, and it was reversible, with the exception of one patient. The overall response rate was 75%.

The first reports addressing this issue were presented by a team of authors (Alexander HR et al) and included 22 patients treated with melphalan with or without TNF α . The results showed an overall response rate of 62%, including two patients with a complete response rate (around 10%), with a median OS of 11 months [44]. A follow-up study reported the outcome of 29 patients treated with melphalan alone. The results were very similar, with an overall response of 62%, including a complete response of 10% and a median survival of 12 months [45].

The study by Rizell M et al (2008) included 20 patients with UM. Patients were divided into three different time periods, and the results showed a decrease in mortality from 27% to 0% due to improved patient selection and technical development [46]. In a recent phase II study, median survival was shown to be 26 months, which was 14 months longer than controls [47].

Thus, there is still no phase III studies on treatment that would provide long-term OS of patients with UM liver metastases. ICP is an interesting and promising regional technique for the

методику контроля метастазов УМ, потенциальные преимущества показателя выживаемости в настоящее время изучаются в рандомизированных клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УМ является редкой патологией, которая отличается более агрессивным течением в сравнении с другими формами меланомы. УМ наиболее часто метастазирует в печень, что предопределяет разработку различных методов локорегионарного контроля. Несмотря на то, что достигнут значительный прогресс в понимании биологии УМ, стандартизированных подходов в локальном лечении метастатической УМ в печень всё ещё не существует. Немногочисленные публикации различных вариантов локального лечения метастазов УМ требуют дополнительной оценки в рамках клинических исследований.

control of UM metastases, and potential survival benefits are currently being explored in randomized clinical trials.

CONCLUSION

UM is a rare pathology that is characterized by a more aggressive course compared to other forms of melanoma. Most often UM metastasizes to the liver, which predetermines the development of various methods of local control. Despite the significant progress achieved in understanding the biology of UM, standardized approaches in the local treatment of metastatic UM in the liver still do not exist. A few publications on various options for local treatment of UM metastases prompt their further evaluation in clinical trials.

ЛИТЕРАТУРА


1. Bronkhorst IH, Jager MJ. Inflammation in uveal melanoma. *Eye (London)*. 2013;27(2):217-23. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.253>
2. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):109-40. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9663-3>
3. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(12):1639-43. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.12.1639>
4. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*. 1978;135(6):807-10. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(78\)90171-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(78)90171-x)
5. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang He-Jing, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intra-ocular melanoma. *Cancer*. 2004;100:122-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.11872>
6. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Seminars in Oncology*. 2010;37(2):127-38. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.03.014>
7. Kath R, Hayungs J, Bornfeld N, Sauerwein W, Höffken K, Seeber S. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer*. 1993;72(7):2219-23. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931001\)72:7<2219::aid-cncr2820720725>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2219::aid-cncr2820720725>3.0.co;2-j)
8. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: An International Rare Cancers Initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1370-80. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz176>
9. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: Where are we now? *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834018757175. <https://doi.org/10.1177/1758834018757175>
10. Vogl T, Eichler K, Zangos S, Herzog C, Hammerstingl R, Balzer J, Gholami A. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: Local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(3):177-84. <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0155-z>
11. Ben-Shabat I, Hansson C, Sternby Eilard M, Cahlin C, Rizell M, Lindner P, et al. Isolated hepatic perfusion as a treatment for liver metastases of uveal melanoma. *J Vis Exp*. 2015;(95):52490. <https://doi.org/10.3791/52490>
12. Каприн АД, Унгурян ВМ, Петров ЛО, Иванов СА, Побединцева ЮА, Филимонов ЕВ, и др. Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт. *Медицинский совет*. 2021;20:117-23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>

REFERENCES

1. Bronkhorst IH, Jager MJ. Inflammation in uveal melanoma. *Eye (London)*. 2013;27(2):217-23. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.253>
2. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):109-40. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9663-3>
3. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(12):1639-43. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.12.1639>
4. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*. 1978;135(6):807-10. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(78\)90171-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(78)90171-x)
5. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang He-Jing, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intra-ocular melanoma. *Cancer*. 2004;100:122-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.11872>
6. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Seminars in Oncology*. 2010;37(2):127-38. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.03.014>
7. Kath R, Hayungs J, Bornfeld N, Sauerwein W, Höffken K, Seeber S. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer*. 1993;72(7):2219-23. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931001\)72:7<2219::aid-cncr2820720725>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2219::aid-cncr2820720725>3.0.co;2-j)
8. Khoja L, Atenafu EG, Suci S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: An International Rare Cancers Initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1370-80. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz176>
9. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: Where are we now? *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834018757175. <https://doi.org/10.1177/1758834018757175>
10. Vogl T, Eichler K, Zangos S, Herzog C, Hammerstingl R, Balzer J, Gholami A. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: Local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(3):177-84. <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0155-z>
11. Ben-Shabat I, Hansson C, Sternby Eilard M, Cahlin C, Rizell M, Lindner P, et al. Isolated hepatic perfusion as a treatment for liver metastases of uveal melanoma. *J Vis Exp*. 2015;(95):52490. <https://doi.org/10.3791/52490>
12. Kaprin AD, Unguryan VM, Petrov LO, Ivanov SA, Pobeditseva YuA, Filimonov EV, i dr. Neposredstvennyye rezul'taty lecheniya patsientov s metastaticheskoy uveal'noy melanomoy metodom izolirovannoy khimioterapii pecheni. Pervyy otechestvennyy opyt [Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. The first domestic experience]. *Meditsinskiy sovet*. 2021;20:117-23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>

13. Каприн АД, Иванов СА, Унгуриян ВМ, Петров ЛО, Круглов ЕА, Побединцева ЮА, и др. Изолированная химиогипертермическая перфузия печени Мелфаланом в лечении нерезектабельных метастазов печени uvealной меланомой. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021;8(4):80-6. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-8>
14. Rivoire M, Kodjikian L, Baldo S, Kaemmerlen P, Ne'grier S, Grange JD. Treatment of liver metastases from uveal melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):422-8. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.06.032>
15. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.02.016>
16. Kodjikian L, Grange JD, Baldo S, Baillif S, Garweg JG, Rivoire M. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(10):985-93. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-1188-8>
17. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, Pe'er J. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1042-6. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.153684>
18. Долгушин БИ, Вишке ЭР, Кучинский ГА. Рентгенэндоваскулярное лечение больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010;5:68-75.
19. Yamada R, Nakatsuka H, Nakamura K, Sato M, Tamaoka K, Takemoto K, et al. Super-selective arterial embolization in unresectable hepatomas. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1979;39(5):540-3.
20. Wang Y, Zheng C, Liang B, Zhao H, Qian J, Liang H, et al. Hepatocellular necrosis, apoptosis, and proliferation after transcatheter arterial embolization or chemoembolization in a standardized rabbit model. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(11):1606-12. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.08.005>
21. Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN, et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *Am J Roentgenol*. 2008;190(1):99-104. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2675>
22. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, Tilli M, Rossi S, Ballardini P, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009;23(1):131-7.
23. Venturini M, Pilla L, Agostini G, Cappio S, Losio C, Orsi M, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: Tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(7):937-41. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.04.027>
24. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres® plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(12):1711-20. <https://doi.org/10.1023/A:1013569329846>
25. Zheng J, Irani Z, Lawrence D, Flaherty K, Arellano RS. Combined effects of yttrium-90 transarterial radioembolization around immunotherapy for hepatic metastases from uveal melanoma: A preliminary retrospective case series. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(10):1369-75. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.04.030>
26. Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(1):158-65. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0373-5>
27. Levey AO, Elsayed M, Lawson DH, Ermentrout RM, Kudchadkar RR, Bercu ZL, et al. Predictors of overall and progression-free survival in patients with ocular melanoma metastatic to the liver undergoing Y90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(2):254-63. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02366-8>
28. Sato T. Locoregional immuno(bio)therapy for liver metastases. *Semin Oncol*. 2002;29(2):160-7. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.31716>
29. Bot FJ, van Eijk L, Schipper P, Löwenberg B. Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) stimulates immature marrow precursors but no CFU-GM, CFU-G, or CFU-M. *Exp Hematol*. 1989;17(3):292-5.
30. Jaffee EM, Hruban RH, Biedrzycki B, Laheru D, Schepers K, Sauter PR, et al. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: A phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):145-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.145>
31. Soiffer R, Hodi FS, Haluska F, Jung K, Gillissen S, Singer S, et al. Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granulocyte-
13. Kaprin AD, Ivanov SA, Unguryan VM, Petrov LO, Kruglov EA, Pobeditseva YuA, i dr. Izolirovannaya khimiohipertermicheskaya perfuziya pecheni Melfalanom v lechenii nerezektabel'nykh metastazov pecheni uveal'noy melanomoy [Isolated chemohyperthermal perfusion of the liver with melphalan in the treatment of unresectable liver metastases with uveal melanoma]. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021;8(4):80-6. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-8>
14. Rivoire M, Kodjikian L, Baldo S, Kaemmerlen P, Ne'grier S, Grange JD. Treatment of liver metastases from uveal melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):422-8. <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.06.032>
15. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.02.016>
16. Kodjikian L, Grange JD, Baldo S, Baillif S, Garweg JG, Rivoire M. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(10):985-93. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-1188-8>
17. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, Pe'er J. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1042-6. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.153684>
18. Dolgushin BI, Virshke ER, Kuchinskiy GA. Rentgenendovaskulyarnoe lechenie bol'nykh neoperabel'nykh gepatotsellyulyarnym rakom [Radiological endovascular treatment of patients with inoperable hepatocellular cancer]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010;5:68-75.
19. Yamada R, Nakatsuka H, Nakamura K, Sato M, Tamaoka K, Takemoto K, et al. Super-selective arterial embolization in unresectable hepatomas. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1979;39(5):540-3.
20. Wang Y, Zheng C, Liang B, Zhao H, Qian J, Liang H, et al. Hepatocellular necrosis, apoptosis, and proliferation after transcatheter arterial embolization or chemoembolization in a standardized rabbit model. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(11):1606-12. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.08.005>
21. Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN, et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *Am J Roentgenol*. 2008;190(1):99-104. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2675>
22. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, Tilli M, Rossi S, Ballardini P, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009;23(1):131-7.
23. Venturini M, Pilla L, Agostini G, Cappio S, Losio C, Orsi M, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: Tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(7):937-41. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.04.027>
24. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres® plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(12):1711-20. <https://doi.org/10.1023/A:1013569329846>
25. Zheng J, Irani Z, Lawrence D, Flaherty K, Arellano RS. Combined effects of yttrium-90 transarterial radioembolization around immunotherapy for hepatic metastases from uveal melanoma: A preliminary retrospective case series. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(10):1369-75. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.04.030>
26. Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(1):158-65. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0373-5>
27. Levey AO, Elsayed M, Lawson DH, Ermentrout RM, Kudchadkar RR, Bercu ZL, et al. Predictors of overall and progression-free survival in patients with ocular melanoma metastatic to the liver undergoing Y90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(2):254-63. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02366-8>
28. Sato T. Locoregional immuno(bio)therapy for liver metastases. *Semin Oncol*. 2002;29(2):160-7. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.31716>
29. Bot FJ, van Eijk L, Schipper P, Löwenberg B. Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) stimulates immature marrow precursors but no CFU-GM, CFU-G, or CFU-M. *Exp Hematol*. 1989;17(3):292-5.
30. Jaffee EM, Hruban RH, Biedrzycki B, Laheru D, Schepers K, Sauter PR, et al. Novel allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: A phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):145-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.145>
31. Soiffer R, Hodi FS, Haluska F, Jung K, Gillissen S, Singer S, et al. Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granu-

- macrophage colony-stimulating factor by adenoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3343-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.005>
32. Sato T, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Terai M, Chervoneva I, McCue PA, et al. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5436-42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0705>
 33. Valsecchi ME, Terai M, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Chervoneva I, Shields JA, et al. Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(4):523-32.e.2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.11.037>
 34. Yamamoto A, Chervoneva I, Sullivan KL, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Mastrangelo MJ, et al. High-dose immunoembolization: Survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma. *Radiology*. 2009;252(1):290-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2521081252>
 35. Ausman RK. Development of a technic for isolated perfusion of the liver. *N Y State J Med*. 1961;61:3993-7.
 36. Stehlin JS Jr. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet*. 1969;129(2):305-8.
 37. Jones A, Alexander HR Jr. Development of isolated hepatic perfusion for patients who have unresectable hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008;17(4):857-76. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2008.04.011>
 38. Skibba JL, Quebbeman EJ. Tumorcidal effects and patient survival after hyperthermic liver perfusion. *Arch Surg*. 1986;121(11):1266-71. <https://doi.org/10.1001/archsurg.121.11.1266>
 39. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):52-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.1.52>
 40. Lebtahi R, Cadiot G, Marmuse JP, Vissuzaine C, Petegnief Y, Courillon-Mallet A, et al. False-positive somatostatin receptor scintigraphy due to an accessory spleen. *J Nucl Med*. 1997;38(12):1979-81.
 41. Hafström LR, Holmberg SB, Naredi PL, Lindnér PG, Bengtsson A, Tidebrant G, et al. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol*. 1994;3(2):103-8. [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90005-1)
 42. Marinelli A, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Phase I/II studies of isolated hepatic perfusion with mitomycin C or melphalan in patients with colorectal cancer hepatic metastases. *Recent Results Cancer Res*. 1998;147:83-94. https://doi.org/10.1007/978-3-642-80460-1_9
 43. Alexander HR, Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1479-89. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1479>
 44. Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, Puhlmann M, Fraker DL, Bachenheimer LC. 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):3062-70.
 45. Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6343-9.
 46. Rizell M, Mattson J, Cahlin C, Hafström L, Lindner P, Olausson M. Isolated hepatic perfusion for liver metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2008;18(2):120-6. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3282f8e3c9>
 47. Olofsson R, Cahlin C, All-Ericsson C, Hashimi F, Mattsson J, Rizell M, et al. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: Registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):466-72. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3304-z>
 - lyocyte-macrophage colony-stimulating factor by adenoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3343-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.005>
 32. Sato T, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Terai M, Chervoneva I, McCue PA, et al. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5436-42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0705>
 33. Valsecchi ME, Terai M, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Chervoneva I, Shields JA, et al. Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(4):523-32.e.2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.11.037>
 34. Yamamoto A, Chervoneva I, Sullivan KL, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Mastrangelo MJ, et al. High-dose immunoembolization: Survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma. *Radiology*. 2009;252(1):290-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2521081252>
 35. Ausman RK. Development of a technic for isolated perfusion of the liver. *N Y State J Med*. 1961;61:3993-7.
 36. Stehlin JS Jr. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet*. 1969;129(2):305-8.
 37. Jones A, Alexander HR Jr. Development of isolated hepatic perfusion for patients who have unresectable hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008;17(4):857-76. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2008.04.011>
 38. Skibba JL, Quebbeman EJ. Tumorcidal effects and patient survival after hyperthermic liver perfusion. *Arch Surg*. 1986;121(11):1266-71. <https://doi.org/10.1001/archsurg.121.11.1266>
 39. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):52-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.1.52>
 40. Lebtahi R, Cadiot G, Marmuse JP, Vissuzaine C, Petegnief Y, Courillon-Mallet A, et al. False-positive somatostatin receptor scintigraphy due to an accessory spleen. *J Nucl Med*. 1997;38(12):1979-81.
 41. Hafström LR, Holmberg SB, Naredi PL, Lindnér PG, Bengtsson A, Tidebrant G, et al. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol*. 1994;3(2):103-8. [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90005-1)
 42. Marinelli A, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Phase I/II studies of isolated hepatic perfusion with mitomycin C or melphalan in patients with colorectal cancer hepatic metastases. *Recent Results Cancer Res*. 1998;147:83-94. https://doi.org/10.1007/978-3-642-80460-1_9
 43. Alexander HR, Bartlett DL, Libutti SK, Fraker DL, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1479-89. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1479>
 44. Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, Puhlmann M, Fraker DL, Bachenheimer LC. 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):3062-70.
 45. Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6343-9.
 46. Rizell M, Mattson J, Cahlin C, Hafström L, Lindner P, Olausson M. Isolated hepatic perfusion for liver metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2008;18(2):120-6. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3282f8e3c9>
 47. Olofsson R, Cahlin C, All-Ericsson C, Hashimi F, Mattsson J, Rizell M, et al. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: Registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):466-72. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3304-z>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петров Леонид Олегович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии

ORCID ID: 0000-0001-6272-9647

SPIN-код: 4559-3613

Author ID: 665865

E-mail: leonid_petrov@mail.ru

Кучеров Валерий Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии

E-mail: v.v.kuchеров@gmail.com

Круглов Егор Александрович, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1, Костромской клинический онкологический диспансер

ORCID ID: 0000-0002-6709-1395

SPIN-код: 1357-3009

E-mail: seakruglov@gmail.com

Петросян Артур Павлович, кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии

ORCID ID: 0000-0002-7663-0362

SPIN-код: 3640-2594

E-mail: 79533162464@yandex.ru

Назарова Валерия Витальевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

ORCID ID: 0000-0003-0532-6061

E-mail: jezerovel@gmail.com

Унгурян Владимир Михайлович, кандидат медицинских наук, главный врач, Костромской клинический онкологический диспансер

ORCID ID: 0000-0003-2094-0596

SPIN-код: 7319-5814

E-mail: ungunyanvm@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Круглов Егор Александрович

заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 1, Костромской клинический онкологический диспансер

156005, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Нижняя Дебря, 19

Тел.: +7 (921) 7409812

E-mail: seakruglov@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ПЛО, КВВ, НВВ, УВМ

Сбор материала: КВВ, ППА, НВВ, УВМ

Анализ полученных данных: ПЛО, КВВ, КЕА

Подготовка текста: КВВ, ППА, УВМ

Редактирование: КЕА

Общая ответственность: ПЛО

Поступила

29.10.22

Принята в печать

22.12.22

 AUTHOR INFORMATION

Petrov Leonid Olegovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

ORCID ID: 0000-0001-6272-9647

SPIN: 4559-3613

Author ID: 665865

E-mail: leonid_petrov@mail.ru

Kuchеров Valeriy Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Interventional Radiology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

E-mail: v.v.kuchеров@gmail.com

Kruglov Egor Aleksandrovich, Head of Thoracoabdominal Department, Oncology Clinical Center in Kostroma

ORCID ID: 0000-0002-6709-1395

SPIN: 1357-3009

E-mail: seakruglov@gmail.com

Petrosyan Artur Pavlovich, Candidate of Medical Sciences, Surgeon of the Interventional Radiology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

ORCID ID: 0000-0002-7663-0362

SPIN: 3640-2594

E-mail: 79533162464@yandex.ru

Nazarova Valeriya Vitalievna, Candidate of Medical Sciences, Oncologist of Oncodermatology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

ORCID ID: 0000-0003-0532-6061

E-mail: jezerovel@gmail.com

Unguryan Vladimir Michaylovich, Candidate of Medical Sciences, Head Physician, Oncology Clinical Center in Kostroma

ORCID ID: 0000-0003-2094-0596

SPIN: 7319-5814

E-mail: ungunyanvm@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Kruglov Egor Aleksandrovich

Head of Thoracoabdominal Department, Oncology Clinical Center in Kostroma

156005, Russian Federation, Kostroma, Niznyaya Debrya str., 19

Tel.: +7 (921) 7409812

E-mail: seakruglov@gmail.com

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: PLO, KVV, NVV, UVM

Data collection: KVV, PPA, NVV, UVM

Analysis and interpretation: PLO, KVV, KEA

Writing the article: KVV, PPA, UVM

Critical revision of the article: KEA

Overall responsibility: PLO

Submitted

29.10.22

Accepted

22.12.22