



Выбор сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени при метастазах в печени. Место искусственного кровообращения. Обзор литературы

Унгурян В. М.¹, Казанцев А. Н.^{1,2,3}, Белов Ю. В.³

Применение аппарата искусственного кровообращения и эндоваскулярных технологий в лечении метастазов увеальной меланомы в печень является высокоактуальным направлением. Увеальная меланома — редкое злокачественное новообразование, возникающее из увеального тракта глаза. Печень — является наиболее распространенным местом метастазирования и поражается в 70-90% случаев, являясь единственным местом метастазирования примерно в 50% случаев. Выживаемость колеблется от 2 до 3 мес. Данный обзор литературы описывает следующие способы лечения метастазов в печень увеальной меланомы с применением аппарата искусственного кровообращения: артериальный (артерио-кавальный), порталный (порто-кавальный), артерио-порто-кавальный, ретроградный артерио-портальный. Отдельное внимание уделяется эндоваскулярному способу лечения.

Поиск литературных источников осуществлялся в следующих электронных библиотеках: elibrary.ru, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, researchgate.net.

Ключевые слова: сосудистый доступ, сердечно-легочное шунтирование, изолированная химиоперфузия печени.

Отношения и деятельность: нет.

¹ОГБУЗ Костромской онкологический диспансер, Кострома; ²Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева, Кострома; ³ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Унгурян В. М. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-2094-0596, Казанцев А. Н.* — зав. отделением сосудистой хирургии, зав. отделением кардиохирургии, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Костромской области, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Белов Ю. В. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-9280-8845.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dr.antonio.kazantsev@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, УМ — увеальная меланома.

Рукопись получена 08.03.2023

Рецензия получена 06.04.2023

Принята к публикации 07.04.2023



Для цитирования: Унгурян В. М., Казанцев А. Н., Белов Ю. В. Выбор сосудистого доступа для изолированной химиоперфузии печени при метастазах в печени. Место искусственного кровообращения. Обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5393. doi:10.15829/1560-4071-2023-5393. EDN YADTSI

Vascular access for isolated hepatic perfusion in liver metastases. Place of artificial circulation. Literature review

Unguryan V. M.¹, Kazantsev A. N.^{1,2,3}, Belov Y. V.³

The use of an artificial circulation and endovascular technologies in the treatment of liver metastases of uveal melanoma is a highly relevant area. Uveal melanoma is a rare cancer from the uveal tract of the eye. The liver is the most common site of metastasis and is affected in 70-90% of cases, being the only site of metastasis in about 50% of cases. Survival ranges from two to three months. This literature review describes the following methods of treatment of liver metastases of uveal melanoma using a heart-lung machine: arterial (arterio-caval), portal (porto-caval), arterio-portal-caval, retrograde arterio-portal. Special attention is paid to the endovascular method of treatment.

Literature sources were searched in the following electronic libraries: elibrary.ru, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, researchgate.net.

Keywords: vascular access, cardiopulmonary bypass, isolated hepatic perfusion.

Relationships and Activities: none.

¹Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma; ²E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma; ³B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Unguryan V. M. ORCID: 0000-0003-2094-0596, Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Belov Y. V. ORCID: 0000-0002-9280-8845.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 08.03.2023 **Revision Received:** 06.04.2023 **Accepted:** 07.04.2023

For citation: Unguryan V. M., Kazantsev A. N., Belov Y. V. Vascular access for isolated hepatic perfusion in liver metastases. Place of artificial circulation. Literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5393. doi:10.15829/1560-4071-2023-5393. EDN YADTSI

Увеальная меланома (УМ) — редкое злокачественное новообразование, которое развивается из увеального тракта глаза. Она биологически отличается от кожной меланомы с различиями в клинической картине, реакции на лечение и профиле мутации [1].

УМ является наиболее распространенным первичным внутриглазным злокачественным новообразованием у взрослых, при этом ежегодная заболеваемость составляет 5,2 случая на 1 млн населения. У мужчин заболеваемость выше по сравнению с жен-

Ключевые моменты

- Методы изолированного лечения метастазов печени с применением аппарата искусственного кровообращения продлевают продолжительность жизни более чем на 12 мес.
- Гибридные технологии лечения метастазов печени отличаются низкой травматичностью, возможностью повторного применения.
- Гибридные технологии лечения метастазов печени не получают широкого распространения из-за своей дороговизны.

Key messages

- Isolated treatment of liver metastases using a heart-lung machine prolong life expectancy by more than 12 months.
- Hybrid technologies for the treatment of liver metastases are characterized by low invasiveness and the possibility of repeated use.
- Hybrid technologies for the treatment of liver metastases are not widely used because of their high cost.

щинами: 6,0 на 1 млн населения против 4,5, соответственно [2, 3]. Средний возраст при постановке диагноза составляет 62 года с пиковым возрастом от 70 до 79 лет [2, 4]. Большинство опухолей УМ встречается в европеоидной популяции (98%), причем редкие случаи встречаются среди других рас и этнических групп [2, 5].

На сегодняшний день нет единого мнения относительно лечения метастазов в печень УМ [6]. Однако регионарный метод лечения в объеме изолированной химиоперфузии печени с применением аппарата искусственного кровообращения или эндоваскулярных технологий является многообещающим, поскольку позволяет целенаправленно воздействовать на пораженную ткань печени без системного распределения химиотерапевтического препарата [7-11]. Но из-за технической сложности и высокой ресурсоемкости изолированная химиоперфузия печени для лечения метастазов в печень УМ проводится в единичных клиниках с глобальным кумулятивным опытом не более 300 процедур [12, 13]. Сущность способа заключается в обеспечении в тканях, ограниченных печенью, локальной концентрации химического агента, кратной допустимой для системной химиотерапии. При этом исключается характерная для такой концентрации системная токсичность. Кроме того, благодаря возможности проведения операции в условиях регионарной гипертермии и гипероксии усиливается цитотоксическое действие на опухолевые клетки, что недостижимо при других вариантах локальной терапии. Применение данного метода позволяет добиться увеличения медианной общей выживаемости у пациентов с нерезектабельными опухолями печени, в то время как в некоторых случаях описана полная регрессия опухоли и стабильная ремиссия [12, 14].

В настоящее время существует несколько способов подключения аппарата искусственного кровообращения к сосудам печени для выполнения изолированной химиоперфузии. В обзоре литературы

описываются существующие сосудистые доступы для осуществления изолированной химиоперфузии печени.

Поиск литературных источников осуществлялся в следующих электронных библиотеках: elibrary.ru, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, researchgate.net.

Обзор сосудистых доступов подключения аппарата искусственного кровообращения для осуществления изолированной химиоперфузии печени

1. Артериальный (артерио-кавальный) сосудистый доступ, при котором цитостатический перфузионный раствор поступает в собственную печеночную артерию, а сток забирается из нижней полой вены печени, при этом перекрывается кровоток через воротную вену. Фактически, этот способ был использован для проведения наибольшего количества изолированных химиоперфузий печени, которые известны из доступной литературы [13, 15, 16]. Этот вариант основан на исследованиях, которые показали, что метастазы колоректального рака в печень снабжаются кровью в основном из артериального ложа печени, а гепатоциты промываются в основном портальной кровью [16, 17]. Таким образом, предполагается, что при артериальной перфузии реализуется противоопухолевый эффект изолированной химиоперфузии печени и снижается тяжесть токсического воздействия на гепатоциты (рис. 1).

2. Портальный (порто-кавальный) сосудистый доступ, при котором цитостатический перфузионный раствор подается только в воротную вену, сток забирается из печеночного участка нижней полой вены и кровоток через печеночную артерию блокируется [18]. Его использование может быть недостаточно эффективным, учитывая, что, по мнению большинства исследователей, метастазы в печень поставляются в основном из артериального ложа [16, 17]. Кроме того, метод ограничен его нефизиологическим характером, т.к. желчная сеть печени снабжается главным образом артериальной кровью и есть риск ее ишемического повреждения, однако метод

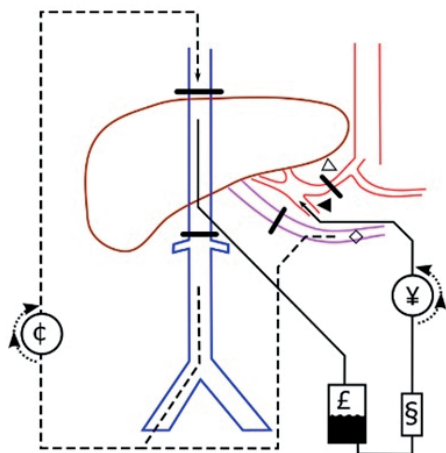


Рис. 1. Схема артерио-кавальной изолированной химиоперфузии печени.

Примечание: сплошная линия — перфузионный контур, пунктирная линия — контур окольного кровообращения, жирные линии — зажимы на сосудах, стрелки — направление потока жидкости, C — центробежный насос круговой циркуляции, Y — роллерная помпа питает гастродуоденальную артерию; E — кардиотом, S — оксигенатор, совмещенный с теплообменником, ◀ — чревная культя гастродуоденальной артерии, Δ — общая печеночная артерия, ◇ — воротная вена.

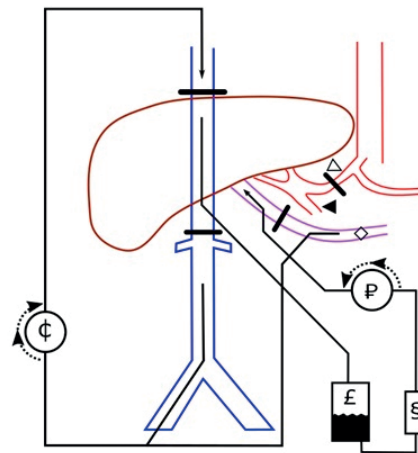


Рис. 2. Схема портальной изолированной химиоперфузии печени.

Примечание: сплошная линия — перфузионный контур, пунктирная линия — контур окольного кровообращения, жирные линии — зажимы на сосудах, стрелки — направление потока жидкости, C — центробежный насос круговой циркуляции, P — роллерная помпа для доставки в воротную вену, E — кардиотом, S — оксигенатор, совмещенный с теплообменником, ◀ — гастродуоденальная артерия (перевязана или пережата), Δ — общая печеночная артерия, ◇ — воротная вена.

может использоваться, когда артериальное кровоснабжение к печени уменьшено [18–20] (рис. 2).

3. Артерио-порто-кавальный сосудистый доступ, при котором цитостатический перфузионный раствор поступает в печеночную артерию и воротную вену, сток забирается из печеночной нижней полый вены [18, 21, 22] (рис. 3).

Медленно в печеночную артерию доставляли концентрированный цитостатический агент с помощью дозатора, который принимал участие в кава-портальной циркуляции перфузионного раствора. Попадая в сток, цитостатическое средство забирали из печеночного отдела нижней полый вены и подавали для перфузии в печень через воротную вену, смешивая в печеночных ацинусах новую порцию цитостатиков, вводимых в печеночную артерию [22, 23]. Авторы утверждают, что этот метод уменьшает вызванное гипоксией повреждение печени и сообщают о более высокой максимальной переносимой дозе цитостатика по сравнению с другими доступами [22, 23]. Это показало значительную разницу в частоте ответа опухоли (62% vs 33%), времени до прогрессирования (7,7 мес. (95% доверительный интервал (ДИ): 6,1–9,4) vs 3,6 мес. (95% ДИ: 2,9–4,3) и выживаемости (32,7 мес. (95% ДИ: 22,9–35,8) vs 8,6 мес. (95% ДИ: 7,7–9,5) между пациентами, перфузируемыми через артерию и воротную вену, и пациентами, перфузируемыми только через воротную вену (перфузия через артерию у этих пациентов планировалась, но не проводилась по ряду причин, не указанных авторами публикации) [24].

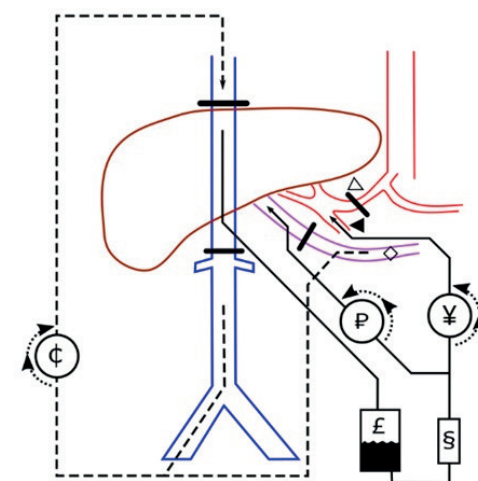


Рис. 3. Схема артерио-порто-кавальной изолированной химиоперфузии печени.

Примечание: сплошная линия — перфузионный контур, пунктирная линия — контур окольного кровообращения, жирные линии — зажимы на сосудах, стрелки — направление потока жидкости, C — центробежный насос круговой циркуляции, P — роллерная помпа для доставки в воротную вену, E — кардиотом, S — оксигенатор, совмещенный с теплообменником, ◀ — чревная культя гастродуоденальной артерии, Δ — общая печеночная артерия, ◇ — воротная вена.

4. Ретроградный артерио-портальный сосудистый доступ, при котором цитостатический раствор поступает в печеночную артерию, а сток забирается из воротной вены, кровоток через печеночный участок нижней полый вены прекращается, а есте-

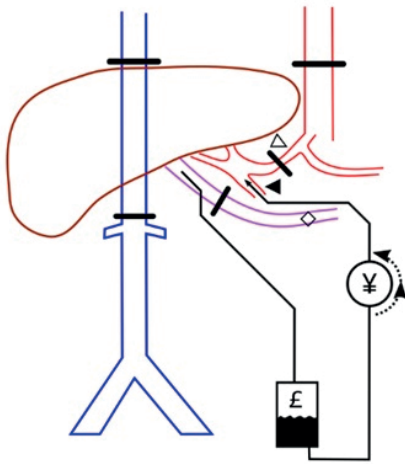


Рис. 4. Схема артерио-портальной ретроградной изолированной химиоперфузии печени в гипоксическом варианте. Оксигенатор не используется.

Примечание: сплошная линия — перфузионный контур, пунктирная линия — контур окольного кровообращения, жирные линии — зажимы на сосудах, стрелки — направление потока жидкости, Ф — центробежный насос круговой циркуляции, Р — роликовая помпа для доставки в воротную вену, У — роллерная помпа питает гастродуоденальную артерию, Э — кардиотом, § — оксигенатор, совмещенный с теплообменником, ◄ — чревная культя гастродуоденальной артерии, Δ — общая печеночная артерия, ◇ — воротная вена.

ственный венозный дренаж печени заменяется портальным дренажем. Этот вариант доступа к сосудам для изолированной химиоперфузии печени изучали в режиме однопроводной перфузии у крыс и свиней. Рациональность этого метода основана на данных о том, что опухоли печени преимущественно снабжаются кровью из артериального ложа печени, а печеночные артериолы сливаются с венулами воротной вены в пределах 1-й зоны печеночных синусоид [16, 25-27]. Таким образом, реверсирование кровотока через синусоиды из 3-й в 1-ю зону позволяет сохранить действие цитостатика на опухолевую ткань, значительно уменьшив воздействие на паренхиму печени [24, 28]. Для этого в нижнюю полую вену подавали основной перфузионный раствор (гелофузин, кристаллоиды и промытые эритроциты человека), в печеночную артерию подавали смесь основного раствора с цитостатическим агентом (мелфаланом), а из воротной вены брали сток; после чего он не использовался повторно, а был утилизирован [24, 28]. Этот способ значительно отличается от перфузии с рециркуляцией перфузионного раствора и требует большого количества раствора для постоянной подачи в нижнюю полую вену в течение всего периода перфузии, что в клинической практике может быть трудно осуществимо. Эти исследования показали одинаковую концентрацию цитостатика в опухоли при ретроградной и обычной артериальной изолированной химиоперфузии печени с рециркуляцией, в то же

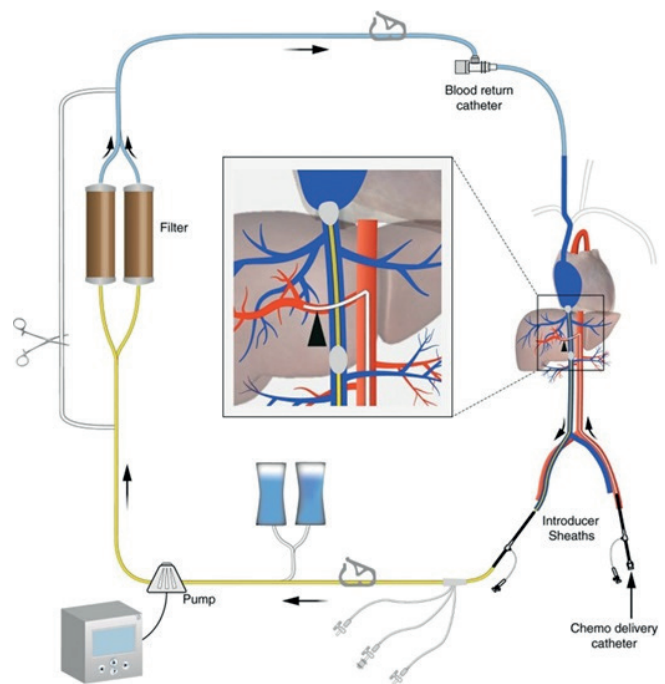


Рис. 5. Схематическое изображение чрескожной техники изолированной химиоперфузии.

Примечание: химиотерапия вводится через катетер, вставленный в печеночную артерию. Возврат венозной крови осуществляется через отверстие катетера между двумя баллонами. Экстракорпоральная система с углеводными фильтрами перфузирует и очищает кровь от химиопрепаратов для дальнейшего возврата в яремную вену.

время при ретроградной изолированной химиоперфузии печени концентрация цитостатика в ткани печени снижалась на 80% [24, 28].

Возможно, терминологически было бы правильнее назвать этот метод лечения "массивной артериопортальной ретроградной инфузией в собственную печеночную артерию". Другой ретроградный артериопортальный метод перфузии применялся у 24 пациентов в варианте гипоксической ретроградной артериопортальной изолированной химиоперфузии печени, при этом процедура не сопровождалась шунтированием кавал-кавального кровообращения, а производилась на пережатой аорте непосредственно под диафрагмой. Процедура длилась 25 мин [20, 29]. Авторы сообщают об отсутствии отличий от общепринятой методики по основным параметрам, а также о снижении кровопотери, заболеваемости и нулевой смертности в сериях [20, 29] (рис. 4).

Эндоваскулярный чрескожный доступ

Процедуру проводят под общим наркозом командой, состоящей из интервенционного рентгенолога, анестезиолога и перфузиолога. Канюлю помещают в лучевую артерию для непрерывного контроля артериального давления. Проводят катетеризацию левой

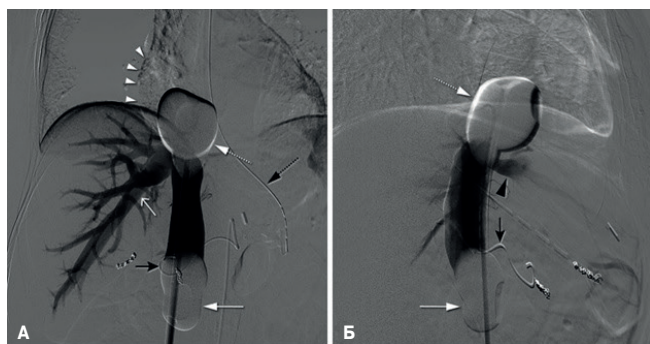


Рис. 6. Венография в задне-переднем (А) и боковом (Б) положениях при ретроградном введении контрастного вещества в боковое отверстие между баллонами.

Примечание: верхний баллон препятствует попаданию венозной крови в правое предсердие. Нижний баллон препятствует ретроградному току крови в инфраренальную нижнюю полую вену.

яремой вены для контроля центрального венозного давления и инфузии симпатомиметиков. Доступ к правой яремой вене осуществляется с помощью 10 Fr катюли, правой общей бедренной вены 18 Fr и правой общей бедренной артерии 5 Fr (рис. 5).

Затем гепарин вводят в дозе 300 МЕ/кг. После ангиографии кончик катетера помещают в место предполагаемой инфузии, в правую и левую печеночные артерии раздельно. У большинства пациентов калибр этих сосудов таков, что 60% дозы должно быть доставлено в правую и 40% в левую печеночные артерии. Однако недостатком этого подхода является задержка в продолжительности процедуры. После размещения инфузионного катетера в печеночной артерии в правую бедренную вену помещают двойной баллонный катетер 16 Fr (Isfuse Isolation Aspiration Catheter, Delcath Systems Inc, США) так, чтобы его кончик находился при входе в правое предсердие. Затем катетер подключают к экстракорпоральной циркуляционной системе, состоящей из центробежного насоса и двух фильтров. Венозный возврат осуществляется в правую яремную вену. Затем баллон надувают в правом предсердии и в нижней полой вене ниже печеночных вен и выше почечных вен (рис. 6). Центробежный насос используется для достижения скорости потока от 0,4 до 0,7 л/мин. Расход не должен превышать 0,8 л/мин. Давление на насос не должно превышать 250 мм рт.ст. Далее к цепи подключаются гемофильтры. После стабилизации гемодинамики целевая скорость перфузии — 0,4 л/мин. До и во время инфузии химиотерапевтического препарата проводят ангиографию и при спазме печеночной артерии вводят 100–200 мкг нитроглицерина. После инфузии химиотерапевтического препарата проводят экстракорпоральную фильтрацию в течение 30 мин. В конце процедуры действие гепарина нейтрализуют введением про-

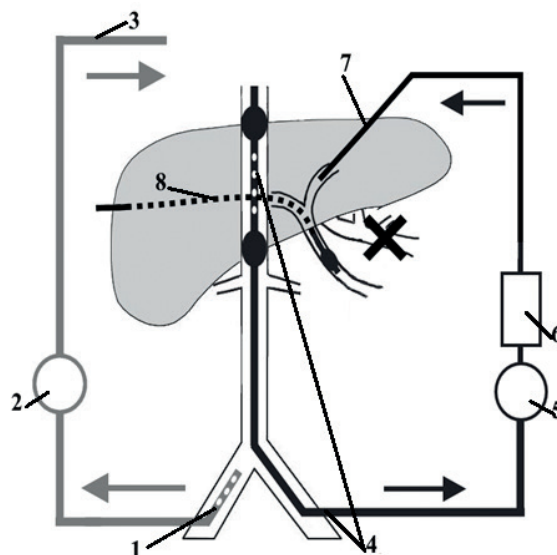


Рис. 7. Схема изолированной гипертермической эндоваскулярной химиоперфузии печени при редукции артериального кровотока печени.

Примечание: 1 — канюля в правой бедренной вене; 2 — насос обходного контура; 3 — магистраль к канюле в правой яремой вене; 4 — баллонные катетеры в нижней полой вене, один из которых с перфорированным участком; 5 — насос перфузионного контура; 6 — оксигенатор с теплообменником; 7 — катетер для подачи перфузата, проведенный чрескожно-чреспеченочно в долевую ветвь воротной вены; 8 — чрескожный-чреспеченочный катетер с баллоном для окклюзии воротной вены в ее устье.

таминсульфата. Все катетеры остаются на месте до тех пор, пока система свертывания крови не придет в норму.

Основным преимуществом чрескожной перфузии печени является то, что она может повторяться у пациентов с частичным ответом или стабильным заболеванием после терапии [30–32]. Этот тип лечения часто обеспечивает контроль опухоли, но эта сложная процедура имеет присущие и специфические риски, и выживаемость аналогична другим методам лечения печени [30–32]. Кроме того, стоимость и наличие расходных материалов не позволяют использовать их в обычной практике.

Новый эндоваскулярный доступ для лечения метастазов печени

Мы разработали новый эндоваскулярный способ для лечения метастазов УМ в печени. Особенность его заключается в том, что в правую яремную вену и в правую бедренную вену пункционно чрескожно устанавливают канюлю, затем также через левую бедренную вену устанавливают "заборный" баллонный катетер, который располагают в супраренальном отделе нижней полой вены, таким образом, чтобы баллон находился непосредственно над почечными венами, а перфорированный участок катетера — над баллоном и, соответственно, на уровне печеночных

вен. Через левую яремную вену устанавливают второй баллонный катетер, который располагают выше печеночных вен и ниже правого предсердия. Затем чрескожно пункционно устанавливают катетер в левую бедренную артерию и проводят ангиографию ветвей чревного ствола. Оценивают кровоснабжение печени, наличие непеченочных ветвей собственной печеночной артерии. Последние — эмболизируются, в собственную печеночную артерию устанавливают "подающий" баллонный катетер, ограничивают отток крови по печеночным артериям, проводят катетеризацию ветвей воротной вены: через правую или левую долевую ветвь воротной вены, в которую устанавливают "подающий" катетер. Далее для окклюзии воротного притока крови к печени чрескожно-чреспеченочно устанавливают через левую или правую долевую ветвь воротной вены окклюдированный баллонный катетер в устье воротной вены. Затем системно вводят гепарин натрия с расчётом 100 МЕ/кг массы тела, бедренную и яремную канюли соединяют магистральями с центрифужным насосом, формируют обходной контур — из инфраренального отдела нижней полой вены в бассейн верхней полой вены — яремную вену с объемной скоростью в пределах 1-2 л/мин. Далее выполняют сосудистую изоляцию печени путем раздувания "подающего" баллона катетера собственной печеночной артерии, баллона окклюдированного катетера в воротной вене, баллонов нижней полой вены, формируют перфузионный контур — кровь из позапеченочного отдела нижней полой вены по каналу "заборного" катетера направляют последовательно в кардиотом, оксигенатор с теплообменником, центрифужный насос и затем в "подающий" катетер — в сосудистое русло печени с объемной скоростью потока в перфузионном контуре 0,5-1,2 л/мин (рис. 7). Длительность изолированной перфузии печени составляет 30 мин, далее печень отмывают от химиоперфузата физиологическим

раствором хлорида натрия 1500 мл и 300 мл донорской эритроцитарной массы, сосудистую изоляцию печени снимают, параллельное кровообращение по обходному контуру останавливают, производят нейтрализацию гепарина натрия раствором протамина сульфата из расчета 1,5 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ гепарина натрия и после достижения нормокоагуляции по данным активированного времени свертывания крови производят деканюляцию и удаление эндоваскулярных катетеров.

Разработанный способ позволяет эффективно увеличивать общую выживаемость у больных с нерезектабельными метастазами и первичными опухолями печени и является безопасным — за счет уменьшения количества хирургических манипуляций в брюшинном пространстве и замены этой группы оперативных приемов на пункционное чрескожное введение эндоваскулярного двухбаллонного катетера через бедренную вену в нижнюю полую вену.

Заключение

Применение искусственного кровообращения и эндоваскулярных технологий для изолированной химиоперфузии печени имеет высокую актуальность. Наиболее оптимальным сосудистым доступом для изолированной химиоперфузии печени является классический артериальный (артерио-кавальный) подход, имеющий минимальное количество технических трудностей, высокую эффективность и физиологию процесса. Однако чрескожный доступ к сосудам для химиоперфузии печени имеет высокую перспективу, но высокая стоимость расходных материалов и обучение специальным эндоваскулярным навыкам не позволяют его рутинное использование.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(1):109-40. doi:10.1007/s10555-017-9663-3.
2. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(3):145-51. doi:10.1159/000480640.
3. Zherko IYu, Naumenko LV, Zhilyaeva EP, et al. Treatment outcomes in patients with metastatic uveal melanoma: a retrospective monocenter study. *Issues of oncology.* 2022;68(2):224-31. doi:10.37469/0507-3758-2022-68-2-224-231.
4. Ben-Shabat I, Belgrano V, Ny L, et al. Long-Term Follow-Up Evaluation of 68 Patients with Uveal Melanoma Liver Metastases Treated with Isolated Hepatic Perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1327-34. doi:10.1245/s10434-015-4982-5.
5. Ben-Shabat I, Belgrano V, Hansson C, Olofsson Bagge R. The effect of perfusate buffering on toxicity and response in isolated hepatic perfusion for uveal melanoma liver metastases. *Int J Hyperth.* 2017:1-17.
6. Nathan P, Cohen V, Coupland S, et al. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer.* 2015;51(16):2404-12. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.013.
7. Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, et al. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB (Oxford).* 2020;22(4):497-505. doi:10.1016/j.hpb.2019.11.002.
8. Yang XY, Xie F, Tao R, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(6):602-6. doi:10.1016/s1499-3872(13)60095-8.
9. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):706-12. doi:10.1016/j.ejso.2016.02.019.
10. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, 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. doi:10.1016/j.ejso.2009.02.016.
11. Gonsalves CF, Eschelman DJ, Adamo RD, et al. A Prospective Phase II Trial of Radio-embolization for Treatment of Uveal Melanoma Hepatic Metastasis. *Radiology.* 2019;293(1):223-31. doi:10.1148/radiol.2019190199.
12. Bethlehem MS, Katsarelis D, Olofsson Bagge R. Meta-Analysis of Isolated Hepatic Perfusion and Percutaneous Hepatic Perfusion as a Treatment for Uveal Melanoma Liver Metastases. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4726. doi:10.3390/cancers13184726.
13. Reddy SK, Kesmodel SB, Alexander HR Jr. Isolated hepatic perfusion for patients with liver metastases. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(4):180-94. doi:10.1177/1758834014529175.

14. Olofsson R, Cahlin C, All-Ericsson C, et al. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):466-72. doi:10.1245/s10434-013-3304-z.
15. Oldhafer KJ, Lang H, Freker M, et al. First experience and technical aspects of isolated liver perfusion for extensive liver metastasis. *Surgery*. 1998;123(6):622-31.
16. Sigurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, Daly JM. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol*. 1987;5(11):1836-40. doi:10.1200/JCO.1987.5.11.1836.
17. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30(5):969-77.
18. Facy O, Doussot A, Zinzindohoué F, et al. Isolated hepatic perfusion: principles and results. *J Visc Surg*. 2014;151(Suppl 1):S25-32. doi:10.1016/j.jvisurg.2013.12.006.
19. Shaji Mathew J, Kumar KYS, Nair K, et al. Antegrade Hepatic Artery and Portal Vein Perfusion Versus Portal Vein Perfusion Alone in Living Donor Liver Transplantation: A Randomized Trial. *Liver Transpl*. 2019;25(9):1353-62. doi:10.1002/lt.25455.
20. Verhoef C, de Wilt JH, Brunstein F, et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion with retrograde outflow in patients with irresectable liver metastases; a new simplified technique in isolated hepatic perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1367-74. doi:10.1245/s10434-007-9714-z.
21. Rothbarth J, Pijl ME, Vahrmeijer AL, et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver. *Br J Surg*. 2003;90(11):1391-7. doi:10.1002/bjs.4308.
22. van Iersel LB, Hoekman EJ, Gelderblom H, et al. Isolated hepatic perfusion with 200 mg melphalan for advanced noncolorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(7):1891-8. doi:10.1245/s10434-008-9881-6.
23. van Iersel LB, Verlaan MR, Vahrmeijer AL, et al. Hepatic artery infusion of high-dose melphalan at reduced flow during isolated hepatic perfusion for the treatment of colorectal metastases confined to the liver: a clinical and pharmacologic evaluation. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(7):874-81. doi:10.1016/j.ejso.2007.02.022.
24. Rothbarth J, Tollenaar RA, Schellens JH, et al. Isolated hepatic perfusion for the treatment of colorectal metastases confined to the liver: recent trends and perspectives. *Eur J Cancer*. 2004;40(12):1812-24. doi:10.1016/j.ejca.2004.04.009.
25. Wang LQ, Persson BG, Stenram U, Bengmark S. Influence of portal branch ligation on the outcome of repeat dearterializations of an experimental liver tumor in the rat. *J Surg Oncol*. 1994;55(4):229-34. doi:10.1002/jso.2930550406.
26. Watanabe Y, Püschel GP, Gardemann A, Jungermann K. Presinusoidal and proximal intrasinusoidal confluence of hepatic artery and portal vein in rat liver: functional evidence by orthograde and retrograde bivascular perfusion. *Hepatology*. 1994;19(5):1198-207.
27. Fu X, Sluka JP, Clendenon SG, et al. Modeling of xenobiotic transport and metabolism in virtual hepatic lobule models. *PLoS One*. 2018;13(9):e0198060. doi:10.1371/journal.pone.0198060.
28. Rothbarth J, Sparidans RW, Beijnen JH, et al. Reduced liver uptake of arterially infused melphalan during retrograde rat liver perfusion with unaffected liver tumor uptake. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(2):736-40. doi:10.1124/jpet.102.037895.
29. van Etten B, de Wilt JH, Brunstein F, et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion with melphalan in patients with irresectable ocular melanoma metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):539-45. doi:10.1016/j.ejso.2008.07.004.
30. Karydis I, Gangi A, Wheeler MJ, et al. Percutaneous hepatic perfusion with melphalan in uveal melanoma: A safe and effective treatment modality in an orphan disease. *J Surg Oncol*. 2018;117(6):1170-8. doi:10.1002/jso.24956.
31. Artzner C, Mossakowski O, Heffernan G, et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: a single center experience. *Cancer Imaging*. 2019;19(1):31. doi:10.1186/s40644-019-0218-4.
32. Vogl TJ, Koch SA, Lotz G, 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):864-72. doi:10.1007/s00270-017-1588-2.