

Изолированная химиоперфузия печени при метастазах увеальной меланомы: госпитальные результаты

Для корреспонденции:

Владимир Михайлович Унгурян,
avkor@internet.ru

Поступила в редакцию 12 мая 2023 г.

Исправлена 16 июня 2023 г.

Принята к печати 21 июня 2023 г.

Цитировать: Унгурян В.М., Казанцев А.Н., Коротких А.В., Иванов С.А., Белов Ю.В., Каприн А.Д. Изолированная химиоперфузия печени при метастазах увеальной меланомы: госпитальные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2023;27(3):74-82. <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-3-74-82>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы:

А.Д. Каприн, Ю.В. Белов

Сбор и анализ данных: А.Н. Казанцев, В.М. Унгурян

Статистическая обработка данных:

А.Н. Казанцев, В.М. Унгурян,

А.В. Коротких

Написание статьи: А.Н. Казанцев,

В.М. Унгурян

Исправление статьи: А.Д. Каприн,

Ю.В. Белов, С.А. Иванов

Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID

В.М. Унгурян,

<https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>

А.Н. Казанцев,

<https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>

А.В. Коротких,

<https://orcid.org/0000-0002-9709-1097>

С.А. Иванов,

<https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Ю.В. Белов,

<https://orcid.org/0000-0002-9280-8845>

А.Д. Каприн,

<https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

В.М. Унгурян¹, А.Н. Казанцев^{1,2,3}, А.В. Коротких⁴, С.А. Иванов⁵, Ю.В. Белов^{2,6}, А.Д. Каприн⁷

¹ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Костромской клинический онкологический диспансер», Кострома, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Костромская областная клиническая больница имени Королева Е.И.», Кострома, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Благовещенск, Российская Федерация

⁵ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁷ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Оценка госпитальных результатов изолированной химиоперфузии печени при метастазах увеальной меланомы.

Методы. В 2020–2022 гг. в Костромском клиническом онкологическом диспансере выявили 38 случаев нерезектабельных метастазов увеальной меланомы в печени, выполнили 38 процедур изолированной химиоперфузии печени. В исследовании учитывали следующие осложнения: летальный исход, кровотечение, синдром распада опухолевой ткани, абсцедирование левой доли печени, перитонит, асистолия, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, гидроторакс, острая печеночная недостаточность, анасарка, полисерозит, ишемическая холангиопатия, тромбоз общей печеночной артерии, отслойка интимы общей печеночной артерии. Рассчитывали комбинированную конечную точку (сумму всех осложнений).

Результаты. В двух случаях на 30-й мин химиоперфузии произошла спонтанная деканюляция канюли, установленной в собственной печеночной артерии пациента. С учетом нестабильной гемодинамики решили прекратить процедуру. Летальный исход выявили в 3 случаях, причиной стало нарастание печеночной недостаточности. У 7 пациентов в послеоперационном периоде диагностировали кровотечение, выполнили релапаротомию с его остановкой. В последующем особенностей не отмечали. Комбинированная конечная точка составила 42,11 %.

© Унгуриян В.М., Казанцев А.Н.,
Коротких А.В., Иванов С.А., Белов Ю.В.,
Каприн А.Д., 2023



Заключение. Изолированная химиоперфузия печени — небезопасный способ лечения пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени.

Ключевые слова: изолированная химиоперфузия печени; метастазы в печени; метастазы увеальной меланомы; увеальная меланома

Введение

Увеальная меланома (УМ) — редкая злокачественная опухоль, которая формируется из увеального тракта глазного яблока [1; 2]. Метастазы в 90 % случаев распространяются в печень [1–3]. Выживаемость без хирургического лечения в такой ситуации достигает 2–3 мес. [1–3].

Факторами риска УМ являются светлый цвет кожи и глаз, невусы разной локализации, мутация в *BRCA1*-ассоциированном белке-1 [4]. Самый частотный способ лечения — лучевая терапия (92 %), реже применяют энуклеацию [4–6]. Наиболее распространенные методы лечения метастазов в печени: иммунотерапия; химиоэмболизация, в том числе трансартериальная; иммуноэмболизация; радиоэмболизация; термическая абляция. Однако их эффективность не позволяет продлить жизнь пациентов более чем на полгода [5–9].

Перспективный способ лечения метастазов УМ в печени — изолированная химиоперфузия (ИХП), позволяющая с помощью аппарата искусственного кровообращения реализовать методику без системного распространения химиопрепарата [1–5]. Описано чуть более 300 случаев реализации ИХП в мире. По данным литературы, ответ на лечение достигается в 66 % случаев, а продолжительность жизни увеличивается до 2 лет [1–5].

Несмотря на то что у большинства больных УМ определяют отдаленные метастазы, в том числе в печень (в разные сроки после выявления первичной опухоли), примерно у четверти пациентов поражение печени оказывается изолированным. Это ключевое обстоятельство при решении вопроса о локальном воздействии на печень, хотя в ряде случаев метод применяют и при наличии внепеченочных проявлений заболевания.

Цель статьи — анализ госпитальных результатов ИХП у пациентов с метастазами УМ в печени.

Методы

В 2020–2022 гг. в Костромском клиническом онкологическом диспансере выявили 38 случаев не-

резектабельных метастазов УМ в печени, выполнили 38 процедур ИХП. Основным препаратом для осуществления манипуляции был мелфалана гидрохлорид (Индия). Метастазы УМ в печени идентифицировали с помощью компьютерной томографии органов брюшной полости и биопсии. На догоспитальном этапе всем пациентам проводили эхокардиографию, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансную томографию головного мозга, цветное дуплексное сканирование вен и артерий нижних конечностей.

В большинстве случаев использовали артериопортальный или портокавальный сосудистый доступ с применением аппарата искусственного кровообращения Stockert S5 (Sorin group, Мирандола, Италия), оксигенатора KIDS D101 Physio (Sorin group, Мирандола, Италия). Аутоотрансфузию крови выполняли через систему Cell Server (Haemonetics, Бостон, США). В 6 случаях вмешательство сочетали с адреналэктомией, в 1 — гистерэктомией, в 1 — экстирпацией матки.

Критерии включения и исключения

Критерии включения: метастазы УМ в печени, отсутствие внепеченочных проявлений заболевания, поражение печени менее 50 %. Критерии исключения: противопоказание к мелфалана гидрохлориду; терминальная стадия онкологического заболевания; патология, заведомо лимитирующая продолжительность жизни пациента (тяжелая хроническая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, множественные метастазы в разных органах).

Стратификация риска осложнений

Для стратификации риска осложнений применяли индекс коморбидности Чарлсон (англ. Charlson Comorbidity Index), индекс Карновского (англ. Karnofsky Performance Status), оценку физического статуса пациентов по классификации Американского общества анестезиологов (англ. American Society of Anesthesiologists).

Конечные точки

Учитывали следующие осложнения: летальный исход, кровотечение типа 3a по классификации Bleeding Academic Research Consortium (BARC), синдром распада опухолевой ткани, абсцедирование левой доли печени, перитонит, асистолия, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, гидроторакс, острая печеночная недостаточность, анасарка, полисерозит, ишемическая холангиопатия, тромбоз общей печеночной артерии, отслойка интимы общей печеночной артерии. Также рассчитывали комбинированную конечную точку (сумму всех осложнений). При наличии нескольких осложнений у одного пациента их не суммировали и расценивали как «1».

Техника операции

Под эндотрахеальным наркозом в правую яремную вену и правую бедренную вену пункционным способом устанавливали канюли. Выполняли J-образную лапаротомию, перевязывали и пересекали круглую связку печени, рассекали серповидную связку печени, устанавливали ранорасширитель (Thompson, Траверс-Сити, США). Выполняли холецистэктомию классическим методом. Производили мобилизацию правых отделов ободочной кишки и двенадцатиперстной кишки по Кохеру при помощи монополярного коагулятора. Обнажали нижнюю полую вену от ее подпеченочного отдела до бифуркации, заводили турникет на последнюю в подпеченочном отделе на 1 см выше почечных вен. Выполняли мобилизацию ретропеченочного сегмента нижней полых вен с раздельным выделением, лигированием и пересечением всех внепеченочных венозных коллатералей. Выполняли мобилизацию элементов печеночно-двенадцатиперстной связки: воротной вены, собственной печеночной артерии. Проводили визуализацию общей печеночной артерии, гастродуоденальной артерии. Общую печеночную артерию и воротную вену брали на держалки. Выделяли кавальные ворота печени с заведением держалки выше впадения печеночных вен.

Внутривенно системно вводили нефракционированный гепарин из расчета 100 Ед/кг. Выполняли канюляцию воротной вены, при этом конец канюли ориентировали в каудальном направлении. Соединяли магистралы, кровь из воротной вены и подпеченочного отдела нижней полых вен подавали в правую яремную вену с запуском параллельного кровообращения по этому контуру со скоростью 1,5 л/мин при помощи роликового насоса. Произ-

водили канюляцию воротной вены в краниальном направлении артериальной канюлей и канюляцию нижней полых вен в ее ретропеченочном сегменте выше почечных вен, при этом ее конец ориентировали в краниальном направлении. На общую печеночную артерию накладывали сосудистую клемму типа «Бульдог», рассекали переднюю стенку гастродуоденальной артерии. В ее проксимальный конец устанавливали канюлю. Клемму снимали. Выделяли, перевязывали и пересекали правую желудочную артерию.

Осуществляли прекондиционирование печени путем трехкратного пережатия собственной печеночной артерии больного на 5 мин с последующим возобновлением кровотока. Выполняли сосудистую изоляцию печени путем пережатия общей печеночной артерии, воротной вены между «подающей» и «забирающей» канюлями, пережатия нижней полых вен в под- и надпеченочном отделах сосудистыми клеммами. Выполняли старт изолированной перфузии печени путем направления заборной крови из ретропеченочного сегмента нижней полых вен в резервуар (кардиотом), далее в оксигенатор с теплообменником (39 °С), затем в артериальную канюлю, установленную в собственной печеночной артерии пациента, и канюлю, установленную в воротной вене (при применении кава-порто-артериального сосудистого доступа цитостатический перфузионный раствор поступал в печеночную артерию и воротную вену, сток забирали из печеночной нижней полых вен; при применении кава-артериального сосудистого доступа цитостатический перфузионный раствор поступал в собственную печеночную артерию больного, а сток забирали из нижней полых вен печени, при этом перекрывали кровотоки через воротную вену), со скоростью 1,2 л/мин по сформированному временному контуру раствором, состоящим из 700 мл физиологического раствора хлорида натрия.

Выполняли контроль герметичности временного контура путем введения в него 20 мг индоцинина зеленого. При помощи ICG-модуля (Karl Storz, Тутлинген, Германия) осуществляли визуальный контроль распределения флюоресцентного препарата, устанавливали признаки утечки в системный кровотоки и таким образом оценивали адекватность печеночной перфузии. В сформированный временный контур вводили 100 мг мелфалана гидрохлорида. Проводили перфузию в течение 60 мин. Промывали печень от перфузата изотоническим раствором хлорида натрия 1 500 мл и 500 мл гелофузина + 300 мл эритроцитарной массы. Останавли-

вали перфузию и снимали сосудистую изоляцию печени. Производили деканюляцию и ушивание места канюляции сосудов, нейтрализацию гепарина раствором протамина сульфата из расчета 1,5 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ гепарина. Дренировали подпеченочное пространство, Винслово отверстие и малый таз. Выполняли контроль на гемостаз. Зашивали рану, накладывали асептическую повязку.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека. Работа осуществлена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (англ. Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, не противоречит Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Исследование одобрено решением локального этического комитета Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии (протокол № 518 от 02.11.2020 г.).

Выбор тактики лечения осуществлял консилиум, в который входили директор Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба (филиала), заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, врач-хирург, врач-онколог, рентггенхирург. В связи с необходимостью проведения ИХП консилиум также делал заключение о применении по жизненным показаниям препарата мелфалана ги-

дрохлорида (Индия), не зарегистрированного в Российской Федерации. Решение консилиума согласовывалось со статьями 47 и 48 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и постановлениями Правительства Российской Федерации от 29 сентября 2010 г. № 771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации» и от 1 июня 2021 г. № 853 «Об утверждении Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию и признании утратившими силу некоторых актов и отдельных положений некоторых актов Правительства Российской Федерации».

Статистический анализ

Статистический анализ проводили при помощи программного пакета STATISTICA версии 8.0 (StatSoft, Inc., Талса, США). Данные представлены в виде целого и доли в процентах.

Результаты

Характеристика групп

В исследовании преобладают пациенты женского пола ($n = 24$) и среднего возраста ($n = 18$). Нормальный индекс массы тела имеют 23 больных (табл. 1).

У каждого третьего выявили варикозную болезнь нижних конечностей, 2-й функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (англ. New York Heart Association, NYHA). Каждый десятый перенес COVID-19 более 6 мес. назад. В единичных случаях отмечали хронические патологии (компенсированные): сахарный диабет 2-го типа, хронический бронхит, ишемическую болезнь сердца, хронический панкреатит, хронический калькулезный холецистит и так далее. До ИХП 5,26 % пациентов перенесли атипичную резекцию печени, другие 5,26 % — радиочастотную абляцию метастазов печени, 10,53 % — химиоэмболизацию метастазов печени (табл. 2).

По данным инструментальных исследований, фракция выброса левого желудочка у всех пациентов в норме, у 44,7 % выявили утолщение межжелудочковой перегородки, а у каждого десятого — атеросклеротическое изменение стенки аорты. В 13,16 % случаев визуализировали гемодинамически незначимые стенозы внутренних сонных артерий (табл. 3).

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости, наиболее часто метастазы

Табл. 1. Демографические и антропометрические показатели

Показатель	n	%
Мужской пол	14	36,84
Женский пол	24	63,16
Молодой возраст (до 44 лет)	9	23,68
Средний возраст (45–59 лет)	18	47,37
Пожилкой возраст (60–74 года)	11	28,95
Площадь поверхности тела больше 1,73 м ²	23	60,53
Индекс массы тела 25,0–29,9 кг/м ² (избыточная масса)	9	23,68
Индекс массы тела 30,0–34,9 кг/м ² (ожирение 1-й степени)	6	15,79

Табл. 2. Клинико-anamнестические показатели

Показатель	n	%
Варикозное расширение вен нижних конечностей	12	31,58
Гипертоническая болезнь	15	39,47
Хронический бронхит, ремиссия	2	5,26
Рак почки с резекцией в анамнезе (хромофобная почечно-клеточная карцинома)	1	2,63
Сахарный диабет 2-го типа	3	7,89
Хроническая сердечная недостаточность	8	21,05
2-й функциональный класс ХСН по NYHA	12	31,58
Ишемическая болезнь сердца	4	10,53
Симптоматическая фокальная эпилепсия	1	2,63
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия	2	5,26
Лейомиома матки	1	2,63
Миома матки	4	10,53
Эндометриоз	1	2,63
Киста верхнечелюстной пазухи	1	2,63
Липоматоз поджелудочной железы	1	2,63
Гепатит С	1	2,63
Хронический панкреатит, ремиссия	2	5,26
Хронический калькулезный холецистит, ремиссия	3	7,89
Аутоиммунный тиреоидит	3	7,89
Узловой зоб	1	2,63
Эутиреоз	3	7,89
Экстирпация матки в анамнезе	2	5,26
Анемия средней степени тяжести	2	5,26
COVID-19 более 6 мес. назад	5	13,16
Стеноз нижней трети пищевода	1	2,63
Аденома надпочечника	1	2,63
Хронический колит, ремиссия	1	2,63
Дивертикулез сигмовидной кишки	2	5,26
Химиоэмболизация метастазов печени в анамнезе	4	10,53
Атипичная резекция печени в анамнезе	2	5,26
Радиочастотная абляция метастазов печени в анамнезе	2	5,26
Малый гидроторакс	1	2,63

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — англ. New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.

печени локализовались в VI, VII, VIII сегментах или поражение имело метакронный характер (табл. 3).

В анамнезе для лечения пациентов с УМ применяли как ликвидационные методы (экзентерацию либо энуклеацию, n = 18), так и органосохраняющие (n = 20). Во время проведения исследования треть больных перенесли брахитерапию глаза,

Табл. 3. Результаты инструментальных методов исследования

Показатель	n	%
Эхокардиография		
Утолщение межжелудочковой перегородки (более 10 мм)	17	44,74
Атеросклеротическое изменение стенки аорты	4	10,53
Нормальная фракция выброса левого желудочка (55–70 % по Симпсону)	38	100
Цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий		
Утолщение комплекса интима – медиа общей сонной артерии (более 1 мм)	7	18,42
Гемодинамически незначимый стеноз внутренней сонной артерии (менее 70 %)	5	13,16
Кальциноз стенки внутренней сонной артерии	1	2,63
Магнитно-резонансная томография головного мозга		
Агенезия мозолистого тела	1	2,63
Ассиметричная гидроцефалия	1	2,63
Микрокистозная менингиома в теменно-затылочной области справа	1	2,63
Киста шишковидной железы	1	2,63
Цветное дуплексное сканирование артерий нижних конечностей		
Гемодинамически незначимый стеноз артерий нижних конечностей	1	2,63
Компьютерная томография органов брюшной полости		
Метастазы в I сегменте печени	1	2,63
Метастазы в II сегменте печени	9	23,68
Метастазы в III сегменте печени	8	21,05
Метастазы в IV сегменте печени	8	21,05
Метастазы в V сегменте печени	7	18,42
Метастазы в VI сегменте печени	9	23,68
Метастазы в VII сегменте печени	12	31,58
Метастазы в VIII сегменте печени	10	26,32
Метакронное метастатическое поражение печени	12	31,58
Билобарное метастатическое поражение печени	1	2,63
Канцероматоз брюшины	1	2,63

44,74 % — энуклеацию. Стереотаксическую радиохимию выполняли в 2 случаях. Единичным пациентам провели поднадкостничную экзентерацию орбиты справа с сохранением век и введение анти-VEGF (англ. Vascular Endothelial Growth Factor, васкулярный эндотелиальный фактор роста) Лущентис (табл. 4).

Табл. 4. Офтальмологический анамнез

Показатель	n	%
Поднадкостничная экзентерация орбиты справа с сохранением век	1	2,63
Стереотаксическая радиохирургия, гамма-нож	2	5,26
Брахитерапия глаза	14	36,84
Брахитерапия + термотерапия	3	7,89
Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия	3	7,89
Введение анти-VEGF Луцентис	1	2,63
Энуклеация глаза	17	44,74

Примечание. VEGF — англ. Vascular Endothelial Growth Factor, васкулярный эндотелиальный фактор роста.

Согласно оценке физического статуса пациентов по классификации Американского общества анестезиологов, 76,32 % больных имели класс 3. Индекс Чарлсон в трети случаев был больше либо равен 10, а индекс Карновского в подавляющем большинстве достигал 100 (табл. 5).

У двух пациенток ИХП выполняли сочетанно с гистерэктомией или экстирпацией матки, что было определено консилиумом до операции и обосновано как необходимый способ лечения при миоме. У 6 больных во время ИХП появилась необходимость в адреналэктомии. При изоляции ретропеченочного сегмента нижней полой вены обычно пересекают все венозные притоки, в том числе правую надпочечниковую вену. Через последнюю, как правило, дренируется до 80 % крови. В случае неразвитых коллатералей, которые отводят кровь от надпочечника в правую почечную вену, происходит его критическое полнокровие. Данное состояние может привести к кровотечению в послеоперационном периоде. Поэтому с целью профилактики геморрагических осложнений выполняли адреналэктомию. В подавляющем

Табл. 6. Объем хирургического вмешательства

Показатель	n	%
Адреналэктомия (при сращении надпочечника и метастаза висцеральной поверхности печени, для соблюдения абластики и снижения риска кровотечения)	6	15,79
Аппендэктомия (ввиду висцеро-париетальных сращений при мобилизации купола слепой кишки отмечено десерозирование аппендикса)	1	2,63
Гистерэктомия с маточными трубами, ушивание стенки мочевого пузыря	1	2,63
Экстирпация матки с левыми придатками с транспозицией правого яичника	1	2,63
Холецистэктомия	33	86,84

Табл. 5. Оценка состояния по шкалам стратификации риска

Показатель	n	%
Физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов		
Класс 2	4	10,53
Класс 3	29	76,32
Класс 4	5	13,16
Индекс Чарлсон		
Более либо равен 10	13	34,21
Индекс Карновского		
90	2	5,26
100	36	94,74

большинстве случаев (86,8 %) проводили холецистэктомию для профилактики ишемических изменений в желчном пузыре во время ИХП и последующих неблагоприятных событий (табл. 6).

Средняя длительность операции составила $478,9 \pm 23,5$ мин. Средний объем кровопотери — $1\,390,0 \pm 342,4$ мл. Объем аутоотрансфузии крови через Cell Server — $601,0 \pm 236,9$ мл. У 5 пациентов выявили вариантную анатомию артерий печени (тип III по классификации N. Michels) (табл. 7).

В двух случаях на 30-й мин химиоперфузии произошла спонтанная деканюляция канюли, установленной в собственной печеночной артерии больного (табл. 7). С учетом нестабильной гемодинамики решили прекратить процедуру.

Табл. 7. Показатели, оцениваемые в ходе операции

Показатель	n	%
Длительность операции более 500 мин	10	26,32
Длительность операции менее 401 мин	4	10,53
Длительность искусственного кровообращения более 80 мин	13	34,21
Длительность пережатия нижней полой вены более 65 мин	17	44,74
Длительность химиоперфузии с химиопрепаратом более 60 мин	2	5,26
Спонтанная деканюляция интраоперационно	2	5,26
Перфорация яремной вены	2	5,26
Спленэктомия в результате декапсуляции в области ворот	2	5,26
Вариантное строение артерий печени	5	13,16
Разрыв устья правой диафрагмальной вены	1	2,63
Объем аутоотрансфузии через Cell Server более 1 000 мл	6	15,79
Кровопотеря более 1 000 мл	20	52,63
Объем гемотрансфузии плазмы более 1 500 мл	6	15,79
Объем гемотрансфузии эритроцитарной массы более 1 500 мл	6	15,79

Табл. 8. Госпитальные послеоперационные результаты

Показатель	n	%
Синдром распада опухолевой ткани	1	2,63
Абсцедирование левой доли печени	1	2,63
Перитонит	1	2,63
Асистолия	1	2,63
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	1	2,63
Правосторонний гидроторакс	1	2,63
Двусторонний гидроторакс	1	2,63
Острая печеночная недостаточность	1	2,63
Анасарка	1	2,63
Полисерозит	1	2,63
Ишемическая холангиопатия	1	2,63
Тромбоз общей печеночной артерии	1	2,63
Отслойка интимы общей печеночной артерии	2	5,26
Кровотечение типа 3a по BARC	9	23,68
Желчный перитонит	1	2,63
Ревизия, гемостаз	9	23,68
Летальный исход	3	7,89
Комбинированная конечная точка (сумма всех осложнений)	16	42,11

Примечание. BARC — англ. Bleeding Academic Research Consortium.

Сумма всех осложнений ИХП (комбинированная конечная точка) составила 42,11 %. Наиболее частые — кровотечения (23,68 %), требующие ревизии брюшной полости, и летальный исход (7,89 %) вследствие острой печеночной недостаточности (табл. 8).

Обсуждение

В нашем исследовании летальный исход развился в 3 случаях (7,89 %). У одного пациента в послеоперационном периоде диагностировали тромбоз общей печеночной артерии, выполнили экстренную тромбэктомию из общей печеночной артерии с пластикой ее стенки аутовенозной заплатой из большой подкожной вены. Несмотря на это, наблюдали нарастание печеночной недостаточности, системной полиорганной недостаточности и летальный исход. У второго пациента в послеоперационном периоде выявили тромбоцитопению и лейкоцитопению, позже — тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Через 4 сут. после операции появились признаки печеночной, а далее системной полиорганной недостаточности, нарастание гидроторакса с летальным исходом.

В третьем случае смерть наступила на 34-е сут. после вмешательства. В послеоперационном периоде диагностировали правостороннюю нижнедолевую пневмонию, выраженную эндогенную интоксикацию с последующим развитием синдрома системной воспалительной реакции, печеночной недостаточности.

По данным литературы, летальность в госпитальном периоде после ИХП может достигать 27 %. Наиболее распространенная причина смерти — печеночная недостаточность. В нескольких исследованиях сообщалось о значительной заболеваемости и смертности в результате ИХП [9]. В самой большой когорте из 61 пациента 30-дневная смертность составила 7 % [10]. Среднее время операции — более 8 ч, средняя расчетная кровопотеря — 2,0–3,5 л.

Другим достаточно частым осложнением стало кровотечение, требующее ревизии. Во всех 9 случаях при релапаротомии отмечали диффузную кровоточивость тканей, выполняли коагуляционный гемостаз с удовлетворительным эффектом. Частота данного осложнения не превышала установленную по данным других исследований [9; 10].

В 1 случае при деканюляции интраоперационно отмечали тромбоз общей печеночной артерии в результате отслойки интимы. Выполняли продольную артериотомию с резекцией интимы и пластикой артерии заплатой из аутовены (большой подкожной вены). При контрольном исследовании зона реконструкции проходима. Данный вид осложнений в литературе не описан.

Осложнения, которые развиваются на интра- и послеоперационном этапах, чаще всего невозможно профилактировать. Их причины связаны с особенностями пациента, его коморбидного фона, системы гемостаза. Тем не менее создание шкал стратификации риска неблагоприятных событий и внедрение их в клиническую практику будут способствовать снижению вероятности осложнений.

Представленное нами исследование несет высокий практический интерес. На территории Российской Федерации ИХП мало распространена из-за сложности реализации и высокой стоимости. Тем не менее методика перспективна. В мировой литературе известно 10 исследований, в которых использовали ИХП для лечения метастазов УМ в печени. Из них 3 работы включают проспективные выборки, остальные представляют собой ретроспективный анализ. Указанным методом в общей сложности лечили 293 пациента, при этом медиана общей выживаемости составила от 9 до 25 мес. [9–13].

Ограничения

Отсутствие группы сравнения, ограниченное число наблюдений.

Заключение

ИХП является небезопасным способом лечения пациентов с метастазами УМ в печени.

Список литературы / References

1. 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):109-140. PMID: 28229253; PMCID: PMC5385203. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9663-3>
2. Aronow M.E., Topham A.K., Singh A.D. Uveal melanoma: 5-year update on incidence, treatment, and survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(3):145-151. PMID: 29765944; PMCID: PMC5939716. <https://doi.org/10.1159/000480640>
3. Каприн А.Д., Иванов С.А., Унгуриян В.М., Петров Л.О., Побединцева Ю.А., Фалалеева Н.А., Филимонов Е.В., Круглов Е.А. Современные возможности применения изолированной химиоперфузии печени в лечении метастатической увеальной меланомы. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2021;4:5-10.
Kaprin A.D., Ivanov S.A., Unguryan V.M., Petrov L.O., Pobedintseva Yu.A., Falaleeva N.A., Filimonov E.V., Kruglov E.A. Modern possibilities of using isolated liver chemoperfusion in the treatment of metastatic uveal melanoma. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2021;4:5-10. (In Russ.)
4. Kaliki S., Shields C.L. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond).* 2017;31(2):241-257. PMID: 27911450; PMCID: PMC5306463. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.275>
5. Alexander H.R. Jr, Libutti S.K., Pingpank J.F., Steinberg S.M., Bartlett D.L., Helsenbeck C., Beresneva T. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res.* 2003;9(17):6343-6349. PMID: 14695133.
6. Shields C.L., Shields J.A. Ocular melanoma: relatively rare but requiring respect. *Clin Dermatol.* 2009;27(1):122-133. PMID: 19095158. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.09.010>
7. Ulmer A., Beutel J., Süsskind D., Hilgers R.-D., Ziemssen F., Lücke M., Röcken M., Rohrbach M., Fierlbeck G., Bartz-Schmidt K.-U., Grisanti S. Visualization of circulating melanoma cells in peripheral blood of patients with primary uveal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(14):4469-4474. PMID: 18628461. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0012>
8. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширина Т.В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных с увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения. *Российский офтальмологический журнал.* 2012;5(2):55-58.
Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Shirina T.V. Metastatic disease characteristics and survival of patients with uveal melanoma depending on the method of treatment of the primary tumor. *Russian Ophthalmological Journal.* 2012;5(2):55-58. (In Russ.)
9. Rowcroft A., Loveday B.P.T., Thomson B.N.J., Banting S., Knowles B. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB (Oxford).* 2020;22(4):497-505. PMID: 31791894. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.11.002>
10. Ben-Shabat I., Belgrano V., Ny L., Nilsson J., Lindnér P., Olofsson Bagge R. Long-term follow-up evaluation of 68 patients with uveal melanoma liver metastases treated with isolated hepatic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1327-1334. PMID: 26628434. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4982-5>
11. Yang X.-Y., Xie F., Tao R., Li A.-J., Wu M.-C. Treatment of liver metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(6):602-606. PMID: 24322745. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(13\)60095-8](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(13)60095-8)
12. 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 Hyperthermia.* 2017;33(4):483-488. PMID: 28110582. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1286046>
13. Alexander H.R. Jr, Bartlett D.L., Libutti S.K. Isolated hepatic perfusion: a potentially effective treatment for patients with metastatic or primary cancers confined to the liver. *Cancer J Sci Am.* 1998;4(1):2-11.

Isolated hepatic perfusion for metastases of uveal melanoma: hospital outcomes

Vladimir M. Unguryan¹, Anton N. Kazantsev^{1,2,3}, Alexander V. Korotkikh⁴, Sergei A. Ivanov⁵, Yury V. Belov^{2,6}, Andrey D. Kaprin⁷

¹ Kostroma Regional Cancer Center, Kostroma, Russian Federation

² Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Ye.I. Korolyov Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma, Russian Federation

⁴ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russian Federation

⁵ A. Tsyb Medical Radiological Research Center, National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

⁶ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

⁷ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Vladimir M. Unguryan, avkor@internet.ru

Abstract

Objective: To evaluate hospital outcomes of isolated hepatic perfusion for metastases of uveal melanoma.

Methods: In 2020–2022, 38 isolated hepatic perfusion procedures for unresectable metastases of uveal melanoma were performed in the Kostroma Regional Cancer Center. Our study included the following complications: death, bleeding, tumor

lysis syndrome, abscess in the left lobe of the liver, peritonitis, asystole, lower extremity deep vein thrombosis, hydrothorax, acute liver failure, anasarca, polyserositis, ischemic cholangiopathy, common hepatic artery thrombosis, detachment of the common hepatic artery intima. We calculated a composite end point (the sum of all the complications).

Results: In 2 cases, there was an accidental decannulation of the cannula placed in the proper hepatic artery in the 30th minute of perfusion. Due to hemodynamic instability, the procedure was terminated. Death from worsening liver failure was reported in 3 cases. Postoperative bleeding was diagnosed in 7 patients, and relaparotomy was performed to stop the bleeding. Subsequently, no concerns were reported. The combined end point was 42.11%.

Conclusion: Isolated hepatic perfusion is an unsafe treatment option for patients with liver metastases of uveal melanoma.

Keywords: Liver; Liver Disease; Perfusion; Uveal Melanoma

Received 12 May 2023. Revised 16 June 2023. Accepted 21 June 2023.

Funding: The study did not have sponsorship.

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

Contribution of the authors

Conception and study design: A.D. Kaprin, Yu.V. Belov

Data collection and analysis: A.N. Kazantsev, V.M. Unguryan

Statistical analysis: A.N. Kazantsev, V.M. Unguryan, A.V. Korotkikh

Drafting the article: A.N. Kazantsev, V.M. Unguryan

Critical revision of the article: A.D. Kaprin, Yu.V. Belov, S.A. Ivanov

Final approval of the version to be published: V.M. Unguryan, A.N. Kazantsev, A.V. Korotkikh, S.A. Ivanov, Yu.V. Belov, A.D. Kaprin

ORCID

V.M. Unguryan, <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>

A.N. Kazantsev, <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>

A.V. Korotkikh, <https://orcid.org/0000-0002-9709-1097>

S.A. Ivanov, <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Yu.V. Belov, <https://orcid.org/0000-0002-9280-8845>

A.D. Kaprin, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Copyright: © 2023 Unguryan et al.

How to cite: Unguryan V.M., Kazantsev A.N., Korotkikh A.V., Ivanov S.A., Belov Yu.V., Kaprin A.D. Isolated hepatic perfusion for metastases of uveal melanoma: hospital outcomes. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2023;27(3):74-82. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-3-74-82>

