



## Revisión de conjunto

# Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de melanoma

José M. Ramia<sup>a,\*</sup>, Beatriz García-Bracamonte<sup>b</sup>, Roberto de la Plaza<sup>a</sup>, Pablo Ortiz<sup>b</sup>, Jorge García-Parreño<sup>a</sup> y Francisco Vanaclocha<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>b</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 23 de febrero de 2012

Aceptado el 16 de octubre de 2012

On-line el 6 de diciembre de 2012

#### Palabras clave:

Metástasis

Hígado

Melanoma

Revisión

Cirugía

#### Keywords:

Metastasis

Liver

Melanoma

Follow-up

Surgery

### RESUMEN

La aparición de metástasis hepáticas durante el seguimiento de un paciente con melanoma cutáneo se ha considerado clásicamente un signo de muy mal pronóstico. Las opciones terapéuticas son escasas ya que habitualmente estas lesiones son irreseccables y forman parte de una enfermedad diseminada en varios órganos.

En ciertos casos, en los que la enfermedad está restringida al hígado o acompañada de enfermedad extrahepática reseccable, la hepatectomía puede ser útil, obteniendo supervivencias aceptables, cercanas al 25% a los 5 años, aunque la recidiva hepática o cutánea suele ser temprana.

El escaso número de casos publicados, la ausencia de estudios aleatorizados y la heterogeneidad de las series no permiten extraer unas conclusiones para poder recomendar qué pacientes se benefician de la resección hepática con un nivel de evidencia científica aceptable, y así definir su utilidad real. Tampoco están definidas las pautas de actuación de cuándo y qué tipo de terapia adyuvante debemos emplear.

© 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Surgical treatment of melanoma liver metastases

#### ABSTRACT

The appearance of liver metastases during the follow-up of a patient with a skin melanoma has classically been considered a sign of a very poor prognosis. There are limited therapeutic options, since these lesions are non-resectable and form part of a disseminated disease in several organs.

In certain cases, in those where the disease is restricted to the liver or accompanied by a resectable extra-hepatic disease, hepatectomy can be useful, obtaining acceptable survivals of about 25% at 5 years, although hepatic or skin recurrence is usually early.

The limited number of patient cases published, the absence of randomised studies, and the heterogeneity of the series, makes it difficult to reach conclusions to be able to

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose\_ramia@hotmail.com (J.M. Ramia).

0009-739X/\$ - see front matter © 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.10.002>

recommend which patients may benefit from liver resection, with an acceptable level of scientific evidence, and thus define its real usefulness. There are also no action plans defined as to when and what type of adjuvant therapy we should use.

© 2012 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El melanoma maligno (MM) puede metastatizar vía hematogena a cualquier órgano<sup>1-3</sup>. Un 30% de los pacientes con MM desarrollan metástasis a distancia y presentan una supervivencia aproximadamente del 6% a los 5 años<sup>3-10</sup>. El hígado es el tercer órgano sólido más frecuentemente afecto por metástasis de MM tras pulmón y cerebro. Cuando las metástasis a distancia se localizan en el hígado se clasifican como estadio IV (M1c)<sup>11</sup>. La tasa de metástasis hepáticas (MH) causadas por el MM se pensaba que era baja, ya que solo un 10-20% de pacientes con MM metastásico presentan MH, tasa muy inferior a la causada por otros tumores como el de colon, que es cercana al 50%. Estudios realizados en autopsias de pacientes con MM metastásico elevan la cifra de MH de melanoma (MHM) a un 55-75%<sup>1,4-6,8,12</sup>. Tras el diagnóstico de MHM, el pronóstico a corto plazo es malo, ya que habitualmente hay afectación bilobar y frecuentemente se asocia a otros focos metastásicos. La supervivencia media en estos pacientes oscila entre 4 y 6 meses<sup>1,3-8,13</sup>.

La detección de las metástasis a distancia del MM se efectúa mediante estudios periódicos que incluyen determinación sérica de LDH, TAC toracoabdominopélvica, resonancia magnética cerebral y/o PET<sup>9,14,15</sup>. El PET-TAC presenta una sensibilidad del 85%, una especificidad del 100% y un valor predictivo del 98%<sup>14,15</sup>.

La existencia de MHM suele causar síntomas inespecíficos. Hay un reducido número de pacientes que han cursado con fallo hepático fulminante debido a afectación bilobar extensa por MHM<sup>2</sup>. Existen 3 casos descritos de rotura de una MHM que requirió cirugía hepática urgente<sup>12,16</sup>.

En la actualidad, se utilizan varios tratamientos en las MHM: médicos (quimioterapia, inmunoterapia y agentes biológicos), ablativos (radiofrecuencia, infusión arterial, quimioembolización) o de cirugía hepática<sup>3,5-7,11-13</sup>. La guía NCCN de MM oferta varias opciones terapéuticas en enfermedad metastásica limitada resecable: resección, observación, o tratamiento sistémico y reevaluación<sup>9</sup>. Los resultados obtenidos con cualquier tratamiento son mediocres y no existen estudios aleatorizados que comparen las opciones terapéuticas<sup>8,11,12,17</sup>.

La quimioterapia tiene una eficacia limitada en el MM metastásico con tasas de respuesta inferiores al 20%<sup>4,9,11</sup>. Los fármacos más comúnmente empleados son: ipilimumab, vemurafenib, dacarbazina, temozolamida y paclitaxel con/ sin cisplatino o carboplatino<sup>9</sup>. La dacarbazina, en pacientes con MM estadio IV, obtiene una tasa de respuesta entre el 12 y el 28% con una supervivencia de 4 a 12 meses<sup>11</sup>. La bioquimioterapia o combinación de quimioterapia y agentes biológicos (interleucina 2, interferón y quimioterapia), obtiene ocasionalmente (15-20%) una respuesta clínica completa<sup>6,9</sup>.

La resección quirúrgica de las metástasis de MM puede ser útil ya que supone la reducción de factores inmunosupresivos tumorales, permite confirmar histológicamente si hay presentes mutaciones tipo RAF y proporciona una respuesta clínica del 25% a 5 años<sup>8,12,18</sup>. Si nos referimos exclusivamente a las MHM, la aplicabilidad de la resección hepática es habitualmente baja ya que, con frecuencia, estos pacientes presentan MH múltiples no resecables técnicamente o asociadas a múltiples focos metastásicos.

La indicación de resección en pacientes con MH de tumores no colorrectales no neuroendocrinos (NCNN), entre las que se incluyen las pacientes con MHM, todavía es una indicación no plenamente aceptada en la comunidad médica, y el número de pacientes intervenidos es reducido, pese a obtenerse en las series publicadas una supervivencia media del 5-25% a los 5 años<sup>18-25</sup>.

Los datos existentes sobre resección de MHM se encuentran en 2 tipos de artículos: series sobre MH de tumores NCNN en los que se incluyen MH de diversos tipos de tumores, y entre ellos MHM<sup>19,22,25</sup>, y un número muy reducido de artículos dedicados exclusivamente a MHM donde frecuentemente se mezclan pacientes con melanoma cutáneo y ocular<sup>5,11,12,19-25</sup>.

Entre las series de MH de NCNN que incluyen MHM (tabla 1), destaca el multicéntrico francés de Adam et al. que incluye 148 MHM (104 MM coroides y 44 MM cutáneos) de 1.452 MH NCNN donde la resección de MHM obtuvo una supervivencia a 5 años del 21% en MM coroides y el 22% en MM cutáneos, con una supervivencia media de 27 meses<sup>22</sup>. Adam et al. observaron que los MM coroides presentan más frecuentemente tumores

**Tabla 1 – Serie de metástasis hepáticas no colorrectales no neuroendocrinas**

	MH NNNC	MHM	% SV 5 años	Mediana SV (m)
Adam et al. <sup>22</sup> , 2006	1.452	44	22%	27
Earle et al. <sup>19</sup> , 2006	95	4	-	-
Reddy et al. <sup>20</sup> , 2007	82	11	-	41
O'Rourke et al. <sup>21</sup> , 2008	102	15	39,7% <sup>a</sup>	42 <sup>a</sup>
Schmelzle et al. <sup>18</sup> , 2010	44	3	-	-
Marudanayagam et al. <sup>24</sup> , 2011	65	4	-	-

MH: metástasis hepáticas; MHM: metástasis hepáticas de melanoma; SV: supervivencia.

<sup>a</sup> Pacientes con tumores de partes blandas.

**Tabla 2 – Serie de metástasis hepáticas de melanomas cutáneos**

Autor	N	TD (meses)	EHD (%)	SV 5 años (%)	Mediana (meses)
Ripley et al. <sup>6</sup> , 2010	35	-	69	53	-
Rose et al. <sup>5</sup> , 2001	24	58	50	29	28
Pawlik et al. <sup>4</sup> , 2006	24	63	12,5	47,7 (2 años) 0%	23,6
Caralt et al. <sup>12</sup> , 2011	14 <sup>a</sup>	21	21	60 (3 años)	26,9
Chua et al. <sup>11</sup> , 2010	13	49	52	40 (3 años)	21
Herman et al. <sup>7</sup> , 2007	10 <sup>a</sup>	-	0	-	22
Crook et al. <sup>3</sup> , 2006	5 <sup>a</sup>	96	20	-	-

EHD: enfermedad extrahepática concomitante; SV: supervivencia; TD: tiempo entre diagnóstico de melanoma y metástasis hepáticas de melanoma.  
<sup>a</sup> Incluye MM ocular y cutáneo.

intrahepáticos múltiples y los MM cutáneos se asocian más a enfermedad extrahepática<sup>22</sup>. Reddy et al. publican 11 MHM con una mediana de 41 meses, pero solo 5 meses libres de enfermedad<sup>20</sup>. O'Rourke presenta un total de 20 melanomas (15 MM cutáneos y 5 oculares)<sup>21</sup> y, Earle et al., 4 MHM sin especificar origen<sup>19</sup>. En todas las series sobre MH NCNN, se destaca que la resección hepática en estos pacientes debe ser entendida como una parte integrante del tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia y cirugía) y con carácter citorreductor, no curativo<sup>20</sup>. El principal problema para evaluar estos artículos es que su objetivo principal es evaluar el resultado de la resección de MH NCNN en global, no de las MHM, por lo que la información que se puede obtener es escasa<sup>18-26</sup>.

Las series publicadas dedicadas exclusivamente a MHM son muy escasas y habitualmente tratan conjuntamente todo tipo de melanomas (ocular y cutáneo), lo que complica poder extraer conclusiones (tabla 2). Destacamos algunas series.

Ripley et al. presentan una serie de 35 pacientes (29 MM cutáneos) tratados mediante una terapia mixta de cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia con linfocitos obtenidos del tumor (TIL). El 43% de los pacientes presentaban MHM únicas. El 69% presentaba enfermedad extrahepática. La supervivencia a 3 años es del 53% con una mediana de 36 meses, que se eleva hasta un 80% en los pacientes con toda la enfermedad reseçada. Los factores pronósticos positivos en el análisis univariante fueron margen negativo en la resección hepática, MH única y ausencia de enfermedad extrahepática<sup>6</sup>. Su recomendación es que los pacientes con MH única sin enfermedad extrahepática deben ser valorados para resección. En los pacientes con enfermedad residual tras cirugía, los resultados obtenidos con la combinación de cirugía más TIL son espectaculares (supervivencia del 65% a los 3 años) y sin TIL, muy malos<sup>6</sup>.

Pawlik et al. realizan un estudio multicéntrico de 40 pacientes intervenidos de MHM (24 de MM cutáneo y 16 de MM ocular). La edad de los pacientes con MM cutáneo es inferior (40 años) a la presentada por los de MM ocular. El tiempo entre la aparición del MM y la MHM fue 63 meses. Un 67% eran MHM únicas. En el 60% se efectuó una hepatectomía mayor. Los pacientes recibieron múltiples y variadas terapias adyuvantes. La recidiva se produjo en el 75% de los pacientes, y ocurrió de forma precoz (5 meses tras la resección hepática), siendo la recidiva cutánea la más frecuente, o en otra localización extrahepática, pero no a nivel hepático. Las características clinicopatológicas del MM no tuvieron valor

pronóstico. Los pacientes con MH unilobares y menores de 5 cm tuvieron menor tasa de recidiva. Aquellos con MHM diagnosticadas simultáneamente a la lesión cutánea, o si presentaban enfermedad extrahepática, tuvieron mayor índice de recidiva. La supervivencia fue de 23 meses, alcanzando el 47% a los 2 años y el 0% a los 5 años. Aquellos pacientes tratados con algún tipo de terapia adyuvante obtuvieron mejor supervivencia que aquellos a los que se les realizó exclusivamente cirugía. Pawlik et al. recomiendan no realizar resección hepática si existe enfermedad extrahepática, tratar con alguna línea de quimioterapia y ver la evolución clínica<sup>4</sup>.

La serie de Rose et al., exclusivamente dedicada a MM cutáneo, incluye 1.750 pacientes con MM, de los cuales a 34 (2% del total) se les interviene para efectuar resección de MHM. El 75% presentaban una única MHM. En 10 casos, existía enfermedad intraabdominal extensa y solo se efectuó laparotomía exploradora. A los 24 restantes, que representan el 1,4% del total de pacientes con MM, se les realizó hepatectomía, y en 18 se pudo conseguir una resección tumoral completa (hepática y extrahepática), ya que un 50% presentaban enfermedad extrahepática asociada. En los 24 reseçados, la supervivencia media fue de 28 meses frente a los 4 meses de aquellos a los que se les realizó únicamente laparotomía exploradora. La supervivencia a 5 años fue del 29%. El 72% presentó recidiva y el hígado fue el sitio más frecuente. A 2 pacientes se les pudo efectuar una segunda resección hepática de la recidiva. Los pacientes con margen histológico hepático negativo (R0) y a los que se les efectuó la resección de todos los focos de metástasis presentes obtuvieron mejor supervivencia<sup>5</sup>.

Chua et al. presentan una serie de 23 pacientes con MM que presentan MHM y gastrointestinales, de los cuales 17 son MM cutáneos. Solo intervienen a 15, 13 de ellos con MHM, y descartan a 8 por considerarlos irreseçables. El 52% tenían otros focos metastásicos además de las lesiones hepáticas. En 12 de 13 pacientes se efectuaron resecciones hepáticas mayores. La supervivencia a 3 años fue del 30%. Los factores de mal pronóstico fueron la existencia de más de un foco metastásico y la no resección. El periodo libre de enfermedad previo a la aparición de las MHM (> 2 años) no es estadísticamente significativo por el tamaño muestral pero la diferencia es muy marcada (37 vs 9 meses)<sup>11</sup>.

Herman et al. proponen unos criterios para reseçar una MHM: enfermedad hepática reseçable, ausencia de enfermedad extrahepática comprobada mediante PET, ausencia de comorbilidades médicas graves y un intervalo

de 24 meses entre el diagnóstico del MM y las MHM<sup>7</sup>. Crook et al. no consiguen identificar factores de riesgo que sirvan para decidir qué pacientes se benefician de una hepatectomía; postulan que el número de MH no importa, pero sí la presencia de enfermedad extrahepática. Efectúan una revisión de la literatura (1978-2000) que incluye un total de 60 casos publicados, observando que la mediana de supervivencia oscila entre 10 y 51 meses, y la supervivencia a 5 años entre el 0 y el 33%<sup>2</sup>.

Otras opciones terapéuticas de las MHM cuando la cirugía no es técnicamente factible son: quimioembolización a través de la arteria hepática, que puede ofrecer mejores resultados que la quimioterapia sistémica, aunque solo consigue una estabilización de la enfermedad ya que la respuesta clínica parcial o completa es excepcional<sup>1</sup>. Se ha demostrado que un patrón nodular en la angiografía se asocia a una mayor supervivencia<sup>1</sup>; o la infusión arterial de quimioterapia, que consigue algún tipo de remisión solo en un tercio de los pacientes<sup>11,27-29</sup>; la radiofrecuencia puede ser otra opción terapéutica<sup>7</sup>.

Como conclusión y resumen de las series publicadas de resección hepática de MHM, podemos decir que su aplicabilidad es muy reducida porque cuando hay afectación hepática metastásica por MM es habitualmente irresecable y forma parte de una enfermedad diseminada en varios órganos.

Las series publicadas son muy heterogéneas y difícilmente comparables, y frecuentemente, combinan pacientes con MM ocular y cutáneo. El tiempo entre el diagnóstico del MM y la MHM suele ser elevado (49 a 96 meses), la tasa de enfermedad extrahepática es muy variable (0 a 69%), la tasa de hepatectomías mayores es alta (50-60%), la morbimortalidad de la hepatectomía por MHM es prácticamente nula, los tratamientos adyuvantes empleados son múltiples y los resultados de supervivencia a 5 años obtenidos son muy variables (0 a 53%). La recidiva suele ser temprana, en algunas series de localización hepática y en otras, cutánea. La ausencia de enfermedad extrahepática o su resección completa, un margen histológico hepático negativo, un tiempo entre MM y MHM largo y la MHM única han sido identificados como factores pronósticos positivos<sup>4-7,11</sup>.

El escaso número de casos publicados, la ausencia de estudios aleatorizados y la heterogeneidad de las series no permiten extraer recomendaciones sobre qué pacientes se benefician de la resección quirúrgica y qué terapias adyuvantes se deben emplear con un nivel de evidencia científica aceptable. Unas recomendaciones generales son:

- El PET-TC tiene una alta sensibilidad en el diagnóstico de enfermedad extrahepática y debería ser realizado si se plantea llevar a cabo una hepatectomía por MHM.
- La hepatectomía para MHM está indicada si la enfermedad está restringida al hígado o, para algunos autores, es aceptable si la enfermedad extrahepática es resecable. El número de MHM no es un factor determinante pero si la MHM es única obtiene mejores resultados. La resección debe ser R0.

Ya que la recidiva suele ser precoz, se debería emplear tratamiento adyuvante posresección de las MHM pero actualmente no está definido cuál es el mejor régimen.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN, et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *AJR*. 2008;190:99-104.
2. Kaplan GG, Medlicott S, Culleton B, Laupland KB. Acute hepatic failure and multi-system organ failure secondary to replacement of the liver with metastatic melanoma. *BMC Cancer*. 2005;5:67-9.
3. Crook TB, Jones OM, John TG, Rees M. Hepatic resection for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:315-7.
4. Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla E, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:712-20.
5. Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg*. 2001;136:950-5.
6. Ripley RT, Davis JL, Klapper JA, Mathur A, Kammula U, Royal RE, et al. Liver resection for metastatic melanoma with postoperative tumor-infiltrating lymphocyte therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:163-70.
7. Herman P, Machado MA, Montagnini AL, Albuquerque LA, Saad WA, Machado MC. Selected patients with metastatic melanoma may benefit from liver resection. *World J Surg*. 2007;31:171-4.
8. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg*. 2004;139:961-7.
9. NCCN melanoma. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199-206.
11. Chua TC, Saxena A, Morris DL. Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:634-9.
12. Caralt M, Marti J, Cortes J, Fondevila C, Bilbao I, Fuster J, et al. Outcomes of patients following hepatic resection for metastatic cutaneous and ocular melanoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18:268-75.
13. Vahrmeijer AL, van der Velde CJ, Hartgrink HH, Tollenaar RA. Treatment of melanoma metastases confined to the liver and future perspectives. *Dig Surg*. 2008;25:467-72.
14. Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med*. 2004;45:1323-7.
15. Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 6:14-21.
16. Dousei T, Miyata M, Yamaguchi T, Nagaoka M, Takahashi E, Kawashima Y. Rupture of liver metastasis of malignant melanoma—a case of hepatic resection. *Jpn J Surg*. 1991;21:480-4.
17. Hsueh EC, Gupta RK, Yee R, Leopoldo ZC, Qi K, Morton DL. Does endogenous immune response determine the outcome of surgical therapy for metastatic melanoma? *Ann Surg Oncol*. 2000;7:232-8.
18. Schmelzle M, Eisenberger CF, Schulte S, Matthaehi H, Krausch M, Knoefel WT. Non-colorectal, non-neuroendocrine, and non-sarcoma metastases of the liver:

- resection as a promising tool in the palliative management. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395:227-34.
19. Earle SA, Perez EA, Gutierrez JC, Sleeman D, Livingstone AS, Franceschi D, et al. Hepatectomy enables prolonged survival in select patients with isolated noncolorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg.* 2006;203:436-46.
  20. Reddy SK, Barbas AS, Marroquin C, Morse MA, Kuo PC, Clary BM. Resection of non colorectal nonneuroendocrine liver metastases: a comparative analysis. *J Am Coll Surg.* 2007;204:372-82.
  21. O'Rourke TR, Tekkis P, Yeung S, Fawcett J, Lynch S, Strong R, et al. Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:207-18.
  22. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases. *Ann Surg.* 2006;244:524-35.
  23. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2411-21.
  24. Marudanayadam R, Sandhu B, Perera MT, Taniere P, Coldham C, Bramhall S, et al. Hepatic resection for non-colorectal, non neuroendocrine, non-sarcoma metastasis: a single-centre experience. *HPB.* 2011;13:286-92.
  25. Ercolani G, Grazi GL, Ravaoli M, Ramacciato G, Cescon M, Varotti G, et al. The role of liver resections for noncolorectal nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:1-8.
  26. Büchler P, Pfannschmidt J, Rudek B, Dienemann H, Lehnert T. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from non-colorectal and non-neuroendocrine carcinoma. *Scand J Surg.* 2002;91:147-54.
  27. Rizell M, Mattson J, Cahlin C, Hafstrom L, Lindner P, Olausson M. Isolated hepatic perfusion for liver metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2008;18:120-6.
  28. Siegel R, Hauschild A, Kettelhack C, Kähler KC, Bembenek A, Schlag PM. Hepatic arterial Fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from cutaneous melanoma is as effective as in ocular melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:627-32.
  29. Melichar B, Dvorak J, Jandik P, Touskov M, Solichov D, Megancov J, et al. Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver. *Hepatogastroenterology.* 2001;48:1711-5.