

Для цитирования: *Погребняков И.В.* Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 64–71. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-64-71.

For citation: *Pogrebnyakov I.V.* Selective intra-arterial chemotherapy (IAC) in treatment at children with the intraocular retinoblastoma. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 64–71. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-64-71.

## СЕЛЕКТИВНАЯ ИНТРААРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (СИАХТ) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

**И.В. Погребняков**

НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва  
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: i.pogr@mail.ru

### Аннотация

Лечение интраокулярной ретинобластомы является непростой задачей, требующей от врача-онколога мультидисциплинарного, персонализированного подхода, сочетающего в себе лекарственные, хирургические и лучевые методы. Анализ результатов различных научных исследований показывает, что данная проблема не является окончательно решенной, что дает основание считать изучение данного вопроса актуальным. Основное направление сегодня – органосохраняющее лечение, при котором главная цель врача фокусируется не только на спасении жизни ребенка, но и на сохранении глазного яблока как функционирующего органа зрения при минимальных осложнениях. Целенаправленная доставка химиопрепарата в глаз путем селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) показала многообещающие результаты. Работы зарубежных авторов показывают, что данный способ лечения обеспечивает повышение выживаемости, увеличение количества сохраненных глаз и улучшение качества жизни, снижая токсичность и минимизируя побочные эффекты.

**Ключевые слова:** ретинобластома, органосохраняющее лечение, селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ), интравитреальная химиотерапия.

Ретинобластома (РБ) – злокачественная опухоль оптической части сетчатки нейроэктодермального происхождения. Ее удельный вес составляет от 2,5 до 4 % от всех новообразований детского возраста и 11 % от всех опухолей у детей первого года жизни [1]. В структуре заболеваемости злокачественными образованиями детей в неонатальном периоде ретинобластома, по данным зарубежных авторов, составляет от 2,5 до 16,7 %, по данным отечественных специалистов, – 3,0–4,5 % [2, 3]. Среди всех внутриглазных опухолей у детей частота РБ достигает 31,7–35,0 %, среди злокачественных – 90–95 % [3].

### Основные подходы к лечению интраокулярной ретинобластомы

До внедрения в 1996 г. в мировую практику протокола неoadьювантной химиотерапии, позволившего резко расширить показания к органосохраняющему лечению, практически единственными методами лечения детей с интраокулярной РБ являлись энуклеация и дистанционная лучевая терапия [4, 5].

Энуклеация всё еще остается актуальным методом лечения детей с запущенными (при наличии вторичной глаукомы, вторичного увеита, гемофтальма, тотальной отслойки сетчатки, мультифокальном росте опухоли), резистентными и рецидивными формами заболевания, когда консервативные мероприятия неэффективны. Следует указать, что, помимо негативных физиологических и психологических эффектов, энуклеация может осложниться развитием хронических местных негативных реакций, в том числе связанных с орбитальной эндоимплантацией: истончением конъюнктивы (3,2–8,3 %), конъюнктивальными кистами (3,2–6 %), выделениями из орбиты (6–21 %), реакцией окружающих тканей на инородное тело (5,4 %), симплектароном (3 %), дефицитом конъюнктивы (10 %), птозом (10,5–23,5 %), постоянной болью (2–6 %), дислокацией имплантата и/или его миграцией (11 %), эрозией (0,4–5,8 %), первичной или вторичной инфекцией (0,4–5,8 %) и экстррузией имплантата (1,9–50 %) [6–11].

Внедрение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в протокол лечения ретинобластомы по-

зволило обеспечить сохранение глазного яблока в 60 % случаев [12]. Лучевая терапия при ретинобластоме является компонентом комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию и фотокоагуляцию. Однако, как и хирургическое лечение, дистанционная лучевая терапия может сопровождаться развитием значимых побочных эффектов, таких как ксерофтальмия, катаракта (до 50 %), ретинопатия и кератопатия (17 %), а также приводить к нарушению развития мягких и костных тканей орбиты и, зачастую, к потере зрения [12–14]. Наряду с этим проведение дистанционной лучевой терапии способствует развитию вторичных злокачественных новообразований орбиты [15–17].

Брахитерапия (БТ) является методом контактного локального облучения опухоли с использованием радиоактивных пластинок, которые подводятся к склере под проекцию основания РБ. Используются аппликаторы  $^{125}\text{I}$  и аппликаторы  $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Ro}$  [18–20]. Данный метод применяется как при первичных, так и при рецидивных интраокулярных формах РБ, однако его применение ограничено размерами опухоли и наличием опухолевых отсеков – показаниями служат единичные опухоли диаметром менее 18 мм и толщиной меньше 10 мм, при этом диск зрительного нерва должен быть свободен, а также должны отсутствовать опухолевые отсеки в стекловидном теле.

В последнее десятилетие на смену высокотравматичным и органуносящим методикам пришло органосохраняющее лечение, которое включает в себя комбинацию хирургических, лекарственных и лучевых методов [18–21]. С начала 90-х гг. XX века для достижения редукции опухоли внутри глаза, с предотвращением экстраокулярного распространения, и подготовки к локальным видам лечения стали широко использовать в качестве первой линии системную неoadъювантную ПХТ. Хорошо зарекомендовал себя режим винкристин + этопозид + карбоплатин VEC, разработанный С. Shields et al. (США). Основной целью данного протокола является хеморедукция (уменьшение размеров и объема опухоли), что позволяет в дальнейшем приступить к методам локальной деструкции [17, 22]. Наряду с достаточно высокой эффективностью хеморедукции применение ПХТ не лишено тяжелых общих побочных реакций [15]. Системная химиотерапия с использованием лекарственных средств, таких как винкристин, циклофосфамид, этопозид, карбоплатин, по данным А.Е. Rizzuti et al., вызывает панцитопению в 100 % случаев с показаниями к госпитализации, трансфузии эритроцитарной массы в 60 % и тромбоконцентрата – в 48 % случаев, а также к проведению массивной антибактериальной терапии по поводу нейтропении у 50 % и сопутствующей инфекции – у 44 % пациентов [23]. Системное применение карбоплатина влияет на снижение слуха, что, по

данным некоторых авторов, составляет 5–12 % [24]. Этопозид повышает риск развития лейкоза [25]. Помимо этого, применение только системной химиотерапии не приводит к полной резорбции опухоли, что требует проведения дополнительного локального воздействия [26, 27].

Имеются отдельные сообщения об успешном лечении опухолей небольшого размера с использованием криотерапии, термотерапии, лазеротерапии. Однако авторы признают ограниченность возможностей данных методов в лечении распространенных процессов [18, 19].

Расширение возможностей органосохраняющего лечения детей, больных интраокулярной РБ с неблагоприятными предпосылками к органосохраняющему лечению, возможно за счет повышения биодоступности химиопрепарата при локальном использовании химиотерапии. Существуют несколько способов подведения лекарственных препаратов непосредственно к опухоли: селективная внутриартериальная инфузия, интравитреальная, субконъюнктивная и субтеноновая инъекции, а также витреальная хирургия, когда используется интравитреальная ирригация химиопрепарата. Большое количество публикаций посвящено интравитреальному введению препаратов (ИВХТ) [28–34]. По мнению авторов, введение лекарств непосредственно в полость глаза является наиболее эффективным способом создания терапевтической концентрации в стекловидном теле и сетчатке глаза. Вместе с тем признается, что такой способ оправдан только в тех случаях, когда другие методы лечения не дают эффекта, а также отмечается массивное поражение стекловидного тела [30]. При этом для интравитреального введения необходимы соответствующий инструментарий и четкое соблюдение техники оперативного вмешательства. Кроме того, инвазивный характер введения препарата может привести к развитию осложнений, к которым относятся эндофтальмит (0,3–1 %), увеит (0,04–1,3 %), отслойка сетчатки (0–0,7 %), разрыв сетчатки (0,04–2,1 %), кровоизлияние в сетчатку (0,3–7,2 %), витреальное кровоизлияние (0–0,6 %), развитие катаракты (0,1–1,4 %) [30, 31, 33, 35, 36].

Таким образом, обзор литературы, касающийся основных аспектов лечения интраокулярной ретинобластомы, свидетельствует о том, что более чем пятидесятилетний период изучения данной проблемы дал обнадеживающие результаты. Вместе с тем существует неопределенность в тактике ведения пациентов, а именно в определении показаний к тому или иному виду лечения. Зачастую они формируются исходя из собственных подходов и возможностей, приверженности той или иной технологии, факторов субъективного характера. Все вышеизложенное диктует необходимость в развитии уже имеющихся наработок и поиске новых способов лечения данных пациентов, основными

задачами которых являются сохранение жизни ребенка, сохранение глазного яблока и сохранение зрения при минимальных осложнениях проводимого лечения. Необходимо создание безопасной и эффективной программы лечения, снижающей токсичность и риск отдаленных последствий, в том числе вторых опухолей. В этой связи большого внимания заслуживает метод селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ), который позволяет уменьшить концентрацию химиопрепарата в системном кровотоке, тем самым снижая токсичность и минимизируя побочные эффекты (нейтропению, анемию, развитие вторичных опухолей) [37]. Сокращение системной абсорбции делает возможным подведение высоких доз химиопрепарата непосредственно к опухоли, улучшая их биодоступность. В этой связи представляется перспективным изучение возможностей селективной интраартериальной химиотерапии и ее роли при мультидисциплинарном подходе в лечении интраокулярной ретинобластомы у детей.

#### **Селективная интраартериальная химиотерапия при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей**

Идея использования интраартериального введения химиопрепарата при ретинобластоме принадлежит Reese et al. (1954), которые предложили осуществлять непосредственные инъекции алкилирующего агента триэтиленмеламина во внутреннюю сонную артерию [38, 39].

В 1990-х годах японские авторы описали способ селективной интраартериальной инфузии мелфалана за счет дистальной окклюзии внутренней сонной артерии баллонным катетером [40, 41]. Японская методика селективной интраартериальной химиотерапии в дальнейшем была усовершенствована американскими коллегами D.H. Abramson et al., которые предложили суперселективное введение химиопрепарата непосредственно в проксимальную часть глазной артерии [42].

Развитие высоких технологий в XXI веке позволило усовершенствовать обе методики и внедрить метод селективной интраартериальной химиотерапии в ведущие офтальмологические клиники. В настоящее время существуют два основных способа интраартериальной доставки лекарственных препаратов к опухоли сетчатки глаза:

1) микрокатетерная техника, которая заключается в суперселективной катетеризации с помощью микрокатетера глазной артерии или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока с последующей инфузией химиопрепарата;

2) микробаллонная техника, при выполнении которой с помощью специального баллона-окклюдера производится временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения

глазной артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона, что создает условия для селективного попадания лекарства в сосуды глаза без риска его выброса в сосуды мозга.

Наиболее эффективным химиотерапевтическим средством в лечении ретинобластомы является мелфалан – противоопухолевое средство алкилирующего типа, производное азотистого иприта. Мелфалан в терапевтических дозах при системной терапии высокотоксичен, однако при селективном внутриаартериальном введении благодаря своей высокой эффективности и короткому периоду полувыведения может быть безопасно использован в качестве основного химиотерапевтического агента [37, 43]. При запущенных формах ретинобластомы с обсеменением стекловидного тела описаны случаи совместного введения мелфалана с топотеканом, а также с добавлением карбоплатина, что обосновывает его использование при резистентных и рецидивных формах ретинобластомы, не чувствительных к монотерапии мелфаланом [44]. Дозировка и выбор препаратов для внутриаартериальной химиотерапии определяются врачом-офтальмологом с учётом возраста ребёнка, его веса, а также, в ряде случаев, индивидуальной ангиоархитектоники орбиты.

#### **Возможности селективной интраартериальной химиотерапии при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей**

В исследовании S. Suzuki et al. в период с 1987 по 2007 г. 343 больных (408 глаз – 1469 процедур SOAI с использованием 520 мг/м<sup>2</sup> мелфалана) сообщается, что 65 % глаз у больных группы В сохранены без СХТ и ДЛТ при инициальной SOAI. В 40 % случаев (группа D) и в 30 % (группа E) удалось избежать энуклеации. Степень технического успеха применяемой методики с использованием микробаллона составила 98,8 %. Основными местными осложнениями были синдром вершины орбиты (2 случая) и диффузная атрофия хориоидеи (2 наблюдения). Транзиторный отек периорбитальных тканей и рвота встречались в некоторых случаях [45].

В I/II фазе клинических испытаний D.H. Abramson et al. описали первый опыт применения микрокатетерной методики селективной интраартериальной химиотерапии в глазную артерию с применением мелфалана 10 детям с ИРБ (интраокулярной ретинобластомой), которым была показана энуклеация [42]. Во всех случаях отмечалась значительная регрессия опухолей на сетчатке, очагов роста опухолей в стекловидном теле и в субретинальном пространстве. При этом не возникало никаких системных побочных эффектов (таких как сепсис, анемия, нейтропения).

В 2010 г. вышла статья D.H. Abramson et al. о трехлетнем опыте органосохраняющего лечения 28

глаз с РБ. В среднем проводилось по 3 внутриа­ртериальных инфузии мелфалана на глаз; СХТ и ДЛТ не назначали. Лишь одному пациенту потребо­валась энуклеация глаза в связи с прогресси­рованием опухоли. Отмечены минимальные локальные побочные эффекты в виде потери ресниц на веках, тран­зиторного отека периорбитальных тканей и гиперемии лица. В нескольких случаях возникла нейтропения, не требующая госпитализации. Ни один ребенок не погиб.

В 2010 г. Shields С. et al. доложили о своем первом опыте СИАХТ при плохом ответе РБ на проведенную СХТ и при отказе родителей от нее или энуклеации у 11 детей. Непосредственные результаты демонстрировали опухолевую регрессию. В 2014 г. были опубликованы результаты ретро­спективного исследования этих же авторов, в кото­ром у 60 пациентов (70 глаз) с применением метода селективной интраартериальной химиоинфузии в качестве первой линии эффективность достиг­нута при группах В и С в 100 %, при группе D – в 94 %, при группе E – в 36 %. Полная регрессия опухолевого узла была отмечена в 48 из 51 глаза (94 %), при субретинальных отсевах – в 40 из 42 глаз (95 %), при отсевах в стекловидном теле – в 34 из 39 глаз (87 %) [46]. Период наблюдения за пациентами составил 19 мес. Одному пациенту все же потребовалась энуклеация глаза в связи с прогресси­рованием опухоли. Жизнеугрожающих осложнений и летальных исходов после проведе­ния СИАХТ не было.

У.Р. Gobin et al. сообщили о применении метода СИАХТ в 95 случаях (глазах) у 78 пациентов с односторонней или двусторонней интраокулярной ретинобластомой при запущенных формах (группы D и E) [43]. Согласно оценке по методу Каплана – Мейера, частота 2-летней ремиссии составила для всех глаз – 70,0 %, для глаз, получивших внутриа­ртериальную химиотерапию в качестве основ­ного лечения, – 81,7 %, для глаз, неэффективно перенесших предшествующую внутривенную хи­миотерапию и/или наружную лучевую терапию, – 58,4 %. Экстраокулярных осложнений, носивших стойкий характер, не наблюдалось, что позволило заключить о безопасности и эффективности интраартериальной химиотерапии для лечения пациентов с запущенными формами интраокуляр­ной ретинобластомы. С тех пор об использовании внутриа­ртериальной химиотерапии сообщило не­сколько групп исследователей [47–53].

В исследование, проведенное S. Tuncer et al., было включено 26 глаз группы D у 24 пациентов с интраокулярной ретинобластомой, не получавших предартериальной терапии, СИАХТ применили в качестве основного метода лечения [47]. В каждую глазную артерию провели в среднем по 3 инфузии (от 2 до 5). Полная регрессия опухоли была до­стигнута в 23 из 24 глаз. В одном случае, несмотря на частичную регрессию опухоли, потребовалась

энуклеация из-за распространения опухоли на рес­ничное тело. Исследователи пришли к заключению о возможности избежать энуклеацию или ДЛТ при применении СИАХТ в качестве основного метода лечения.

S.T. Michaels et al. сообщили о побочных ток­сических явлениях и результатах лечения 19 глаз у 17 пациентов с интраокулярной ретинобласто­мой, которым была проведена СИАХТ в глазную артерию с 2008 по 2013 г. [48]. В 87 случаях в ходе процедуры СИАХТ наблюдались незначительные местные реакции в виде отека периорбитальных мягких тканей и локальной гиперемии кожи, но­сивших транзиторный характер. Были отмечены системные проявления миелосупрессии, которые развивались после процедур с поочередным вве­дением 3 цитостатиков (мелфалан, топотекан, карбоплатин), однако в 11 из 19 случаев удалось сохранить глаза именно благодаря указанному способу лечения.

Имеются сообщения об успешном последова­тельном введении алкилирующего агента в обе глазные артерии одному ребенку в случае двусто­ронней ретинобластомы (тандемная терапия). В результате удалось спасти 116 глаз [49]. При оценке по методу Каплана – Мейера сохранность глаз через 1 год после лечения составила 99,2 %, через 2 и 3 года – 96,9 % и с 4-го по 7-й годы – 94,9 % соответственно. При этом не наблюдалось раз­вития отдаленных метастазов или случаев смерти детей, в среднем, в течение 3,01 года.

В литературе имеются данные о повторном проведении и оценке эффективности СИАХТ с добавлением топотекана (до 1,0 мг) у детей, ранее получавших внутриа­ртериальную химиотерапию с использованием мелфалана (в дозах 5 и 7,5 мг), после которой при динамическом наблюдении был отмечен рецидив опухоли [46]. Проведение повторной «противорецидивной» внутриа­ртериальной химиотерапии с добавлением топотекана способствовало регрессии опухоли в 75 % случаев и позволило сохранить глазное яблоко в 67 %.

M. Chen et al. изучили влияние селективной внутриа­ртериальной химиотерапии на опухоль сетчатки глаза у детей до 3 мес [50]. Средний воз­раст при первой процедуре был 10,4 нед (от 4,9 до 12,9 нед). Всего было проведено 28 процедур. При динамическом наблюдении, которое составило в среднем 28,3 мес (от 9 до 65 мес), была отмечена регрессия опухоли в 12 из 13 глаз. Все пациенты живы, ни у одного из них не выявлено отдаленных метастазов и развития других злокачественных новообразований. Результаты исследования по­зволили сделать вывод, что внутриа­ртериальная химиотерапия как основной метод лечения целе­сообразна и перспективна при ретинобластоме у детей младше 3 мес.

Описан случай выполнения СИАХТ у взрос­лого пациента 32 лет с активной односторонней

ретинобластомой группы D (рецидивировавшей после наружной лучевой терапии). После СИАХТ отмечалась частичная регрессия опухоли, но для полного контроля дополнительно потребовалось выполнение брахитерапии и интравитреальной химиотерапии [51].

Ретроспективно анализируя серию историй болезни, С.Л. Shields et al. сравнили воздействие внутриартериальной химиотерапии до и после интравитреальной химиотерапии [52]. Были обследованы 66 глаз у 66 пациентов с односторонней ретинобластомой, ранее не получавших никакого лечения. В каждом случае использовался мелфалан с подключением, при необходимости, топотекана. Установлено, что использование внутриартериальной химиотерапии в сочетании с интравитреальной химиотерапией (при наличии отсевов опухоли в стекловидном теле) улучшило показатели сохранности глазного яблока в запущенных стадиях ретинобластомы (особенно для глаз группы E – 75 против 27 %).

С.А. Leal-Leal et al. описали опыт сохранения глазного яблока при СИАХТ с применением двух препаратов (мелфалан + топотекан) у 14 детей с единственным глазом [53]. Всем пациентам выполнено по 3 курса СИАХТ в комбинации мелфалана (4 мг) и топотекана (1 мг). В 55 % случаев удалось достичь полной резорбции опухоли и избежать энуклеации. В 3 наблюдениях процедура не проводилась из-за отсутствия контрастирования глазной артерии при диагностической каротидаграфии.

### Заключение

Контроль над ретинобластомой является сложным процессом, требующим мультидисциплинарного подхода, сочетающего лекарственные, хирургические и лучевые методы. Основная цель врача сегодня состоит не только в спасении жизни ребенка, но и в сохранении глазного яблока

как функционирующего органа зрения. Анализ результатов различных исследований показывает, что проблема лечения детей с ретинобластомой не является окончательно решенной. Целенаправленная доставка химиопрепарата в глаз путем селективной интраартериальной химиотерапии показала многообещающие результаты, в том числе при использовании метода в самостоятельном варианте без системной поддержки. Работы зарубежных авторов показывают, что данный способ лечения обеспечивает повышение выживаемости, увеличение количества сохраненных глаз и улучшение качества жизни, однако каждый случай ретинобластомы требует индивидуального подхода. Повышенный интерес к этому виду лечения требует дальнейшего углубленного изучения и систематизации для обеспечения безопасности и повышения эффективности лечения. Вместе с тем внимание авторов в описанных работах концентрируется в основном на непосредственных и отдаленных результатах, однако упускаются вопросы технологического характера, которые напрямую коррелируют с эффективностью каждой процедуры и лечения в целом. Проведение процедуры интраартериальной химиотерапии – не всегда простая задача и может потребовать от интервенционного радиолога гибкого подхода для достижения желаемого результата. Для получения максимального терапевтического эффекта у детей с интраокулярной ретинобластомой необходимы разработка стандартов всех этапов проведения СИАХТ и построение оптимального поэтапного алгоритма с дифференцированным подходом к рентгенохирургической технике и выбором способа инфузии, в том числе у детей с различными вариантами гемодинамического перераспределения кровотока в магистральных сосудах глаза и орбиты. Данный вопрос требует специального изучения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: Медицина, 2005, 200.
2. Kiss S., Leiderman Y., Mukai S. Diagnosis, Classification, and Treatment of Retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2008 Spring; 48 (2): 135–47. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181693670.
3. Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С. Руководство по клинической офтальмологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2014; 960.
4. Бровкина А.Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения. *Клиническая офтальмология*; 2003; 1: 15.
5. Саакян С.В. Современные представления о структуре заболеваемости, этиопатогенезе, клиническом течении и лечении ретинобластомы. Избранные лекции по детской офтальмологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 83–101.
6. Kashkoul M.B., Beigi B. Late exposure after upper eyelid tarsoconjunctival flap for exposed porous orbital implant. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2004 Nov-Dec; 35 (6): 499–502.
7. Jordanidou V., De Potter P. Porous polyethylene orbital implant in the pediatric population. *Am J Ophthalmol.* 2004 Sep; 138 (3): 425–9. doi: 10.1016/j.ajo.2004.04.062.
8. Nolan L.M., O'keefe M., Lanigan B. Hydroxyapatite orbital implant exposure in children. *J AAPOS.* 2003; 7 (5): 345–8. doi: 10.1016/S1091853103001836.
9. Heimann H., Bechrakis N.E., Zepeda L.C., Coupland S.E., Hellmich M., Foerster M.H. Exposure of orbital implants wrapped with

polyester-urethane after enucleation for advanced retinoblastoma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2005; 21 (2): 123–8.

10. Chuah C.T., Chee S.P., Fong A.S., Por Y.M., Choo C.T., Luu C., Seah L.L. Integrated hydroxyapatite implant and non-integrated implants in nucleated Asian patients. *Ann Acad Med. Singapore.* 2004; 33 (4): 477–83.

11. Jung S.K., Cho W.K., Paik J.S., Yang S.W. Long-term surgical outcomes of porous polyethylene orbital implants: a review of 314 cases. *Br J Ophthalmol.* 2012 Apr; 96 (4): 494–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300132.

12. Ушакова Т.Л., Белкина Б.М., Поляков В.Г., Дурнов Л.А. Подходы к лечению местнораспространенной ретинобластомы у детей. Достижения и перспективы офтальмоонкологии. Материалы региональной научно-практической конференции. М., 2001; 156–158.

13. Филатова И.А. Система хирургической реабилитации пациентов с анофтальмом и постлучевой атрофией тканей орбиты. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 4: 57.

14. Филатова И.А. Эффективность пластики орбиты при постлучевой атрофии в отдаленные сроки после лечения ретинобластомы. 7-й Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов. М., 2014; 2: 271–274.

15. Abramson D.H. The Evolution of Treatments for Retinoblastoma. *Retina Today.* Nov/Dec 2010; 56–58.

16. Rivas-Perea P., Baker E., Hamerly G., Shaw B.F. Detection of leukocoria using a soft fusion of expert classifiers under non-clinical

- settings. BMC Ophthalmol. 2014 Sep 9; 14: 110. doi: 10.1186/1471-2415-14-110.
17. Rodriguez-Galindo C., Wilson M.W. Retinoblastoma. Springer Science+Business Media, LLC. 2010; 156.
  18. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение. Вестник офтальмологии. 2012; 2: 55–59.
  19. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (2): 41–48.
  20. Яровой А.А., Криволяз О.С., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Горюцова О.В. Эффективность локального лечения мультифокальной ретинобластомы. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 4: 63.
  21. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Поляков В.Г., Горюцова О.В. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. Офтальмохирургия. 2014; 1: 79–84.
  22. Shields C.L., Palamar J., Sharma P., Ramasubramanian A., Leahey A., Meadows A.T., Shields J.A. Retinoblastoma Regression Patterns Following Chemoreduction and Adjuvant Therapy in 557 Tumors. Arch Ophthalmol. 2009; 127 (3): 282–290.
  23. Rizzuti A.E., Dunkel I.J., Abramson D.H. The adverse events of chemotherapy for retinoblastoma: what are they? do we know? Arch Ophthalmol. 2008 Jun; 126 (6): 862–5. doi: 10.1001/archophth.126.6.862.
  24. Jehanne M., Lumbroso-Le Rouic L., Davigoni A., Aerts I., Mercier G., Bours D., Desjardins L., Doz F. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. Pediatric Blood Cancer. 2009; 52: 637–43. doi: 10.1002/pbc.21898.
  25. Bayer E., Robinson M.G., Kurcynski T.W. Unilateral retinoblastoma with acquired monosomy 7 and secondary acute myelomonocytic leukemia. Cancer Genet. Cytogenet. 1998; 105: 79–82.
  26. Gunduz K., Gunalp I., Yalcindag N., Unal E., Tacyildiz N., Erden E., Geyik P.O. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. Ophthalmology. 2004; 111: 1917–1924.
  27. Gunduz K., Kose K., Kurt R.A., Suren E., Tacyildiz N., Dincaslan H., Unal E., Erden E., Heper A.O. Retinoblastoma in Turkey: results from a tertiary care center in Ankara. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2013 Sep-Oct; 50 (5): 296–303. doi: 10.3928/01913913-20130730-02.
  28. Boughton B. Intravitreal Chemotherapy for Retinoblastoma: Promising but Controversial. EyeNet. 2013; 31–33.
  29. Munier F.L., Gaillard M.C., Balmer A., Soliman S., Podilsky G., Moulin A.P., Beck-Popovic M. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: From prohibition to conditional indications. Br J Ophthalmol. 2012 Aug; 96 (8): 1078–83. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450.
  30. Shields C.L., Manjandavida F.P., Arepalli S., Kaliki S., Lally S.E., Shields J.A. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. JAMA Ophthalmol. 2014 Mar; 132 (3): 319–25. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7666.
  31. Ghassemi F., Shields C.L., Ghadimi H., Khodabandeh A., Roohipoor R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. JAMA Ophthalmol. 2014 Aug; 132 (8): 936–41. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.414.
  32. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. Doc Ophthalmol. 2013; 126: 79–84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.
  33. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E., Del Sole M.J., Zapata G., Croxatto J.O., Marr B.P., Brodie S.E., Berra A., Chantada G.L., Abramson D.H. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: A preclinical and clinical study. Ophthalmology. 2014 Sep; 121 (9): 1810–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.028.
  34. Smith S.J., Smith B.D., Mohney B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. Br J Ophthalmol. 2014 Mar; 98 (3): 292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
  35. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. Doc Ophthalmol. 2013 Feb; 126 (1): 79–84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.
  36. Smith S.J., Smith B.D., Mohney B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. Br J Ophthalmol. 2014 Mar; 98 (3): 292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
  37. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C., Rosenwasser R., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report No 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. Arch Ophthalmol. 2011 Nov; 129 (11): 1399–406. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.150.
  38. Reese A.B., Hyman G.A., Merriam G.R.Jr., Forrest A.W., Kligerman M.M. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine. AMA Arch Ophthalmol. 1954 Apr; 53 (4): 505–13.
  39. Hyman G.A., Reese A.B. Combination therapy of retinoblastoma with triethylene melamine and radiotherapy. J Am Med Assoc 1956; 162: 1368–73.
  40. Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. Jpn J Clin Oncol. 2003 Dec; 33 (12): 601–7.
  41. Suzuki S., Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. nt J Clin Oncol. 2004 Feb; 9(1): 1–6.
  42. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. Ophthalmology. 2008 Aug; 115 (8): 1398–404, 1404.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.014.
  43. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: Four-year experience. Arch Ophthalmol. 2011 Jun; 129 (6): 732–7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
  44. Laurie N.A., Gray J.K., Zhang J., Leggas M., Relling M., Egorin M., Stewart C., Dyer M.A. Topotecan combination chemotherapy in two new rodent models of retinoblastoma. Clin Cancer Res. 2005 Oct 15; 11 (20): 7569–78.
  45. Suzuki S., Yamane T., Mohri M., Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. Ophthalmology. 2011 Oct; 118 (10): 2081–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.013.
  46. Shields C.L., Say E.A., Pointudjour-Lim R., Cao C., Jabbour P.M., Shields J.A. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. J Fr Ophtalmol. 2015 Jun; 38 (6): 542–9. doi: 10.1016/j.jfo.2015.03.004.
  47. Tuncer S., Sencer S., Kebudi R., Tanyildiz B., Cebeci Z., Aydin K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: First 4-year experience from a single institution in Turkey. Acta Ophthalmol. 2016 Nov; 94 (7): e644e651. doi: 10.1111/aos.13077.
  48. Michaels S.T., Abruzzo T.A., Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Lane A., Geller J.I. Selective ophthalmic artery infusion chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: CCHMC early experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Jan; 38 (1): 65–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000471.
  49. Abramson D.H., Marr B.P., Francis J.H., Dunkel I.J., Fabius A.W., Brodie S.E., Mondesire-Crump I., Gobin Y.P. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (Tandem Therapy). PLoS One. 2016 Jun 3; 11 (6): e0156806. doi: 10.1371/journal.pone.0156806.
  50. Chen M., Zhao J., Xia J., Liu Z., Jiang H., Shen G., Li H., Jiang Y., Zhang J. Intra-arterial chemotherapy as primary therapy for retinoblastoma in infants less than 3 months of age: A series of 10 case-studies. PLoS One. 2016 Aug 9; 11 (8): e0160873. doi: 10.1371/journal.pone.0160873.
  51. Magan T., Khoo C.T., Jabbour P.M., Fuller D.G., Shields C.L. Intra-arterial chemotherapy for adult onset retinoblastoma in a 32-year-old man. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2016 Jul 30; 53: e43–6. doi: 10.3928/01913913-20160722-01.
  52. Shields C.L., Alset A.E., Say E.A., Caywood E., Jabbour P., Shields J.A. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: Outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2016 Sep 1; 53 (5): 275–84. doi: 10.3928/01913913-20160719-04.
  53. Leal-Leal C.A., Asencio-López L., Higuera-Calleja J., Bernal-Moreno N., Bosch-Canto V., Chávez-Pacheco J., Isaac-Otero G., Beck-Popovic M. Globe salvage with intra-arterial topotecan-melphalan chemotherapy in children with a single eye. Rev Invest Clin. 2016; 68: 137–42.

Поступила 25.11.17  
Принята в печать 12.12.17

**Игорь Владимирович Погребняков**, врач лаборатории интервенционной радиологии, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: i.pogr@mail.ru. SPIN-код: 2533-4861.

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

## SELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY (IAC) IN TREATMENT AT CHILDREN WITH THE INTRAOCULAR RETYNOBLASTOMA

I.V. Pogrebnyakov

Clinical and Experimental Radiology Research Institute, Interventional Radiology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: i.pogr@mail.ru.

### Abstract

Treatment of intraocular retinoblastoma is challenging. It requires a multidisciplinary personalized approach that includes focal treatments, chemotherapy, surgery and radiotherapy. Today, the focus of therapy has shifted to eye preservation with the major aim to save the child's life and to preserve the eyeball as a functioning organ of vision with minimal complications. One of the most promising therapy approaches is selective intra-arterial chemotherapy (IAC), by which a cytostatic agent is given directly into the eye. This treatment modality has been shown to provide survival benefit and improvement of quality of life, reducing toxicity and minimizing side effects.

**Key words:** retinoblastoma, organ-preserving treatment, selective intra-arterial chemotherapy (IAC), intravitreal chemotherapy

### REFERENCES

1. Saakyan S.V. Retinoblastoma (clinic, diagnosis, treatment). Moscow, 2005. 200. [in Russian]
2. Kiss S., Leiderman Y., Mukai S. Diagnosis, Classification, and Treatment of Retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2008 Spring; 48 (2): 135–47. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181693670.
3. Brovkina A.F., Astakhov Yu.S. Guide to Clinical Ophthalmology. Moscow, 2014. 960. [in Russian]
4. Brovkina A.F. Radiation therapy in the treatment of tumors of the organ of vision. *Clinical Ophthalmology.* 2003; 1: 15. [in Russian]
5. Saakyan S.V. Modern ideas about the structure of morbidity, etio-pathogenesis, clinical course and treatment of retinoblastoma. Selected lectures on pediatric ophthalmology. Moscow, 2009: 83–101. [in Russian]
6. Kashkouli M.B., Beigi B. Late exposure after upper eyelid tarsoconjunctival flap for exposed porous orbital implant. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2004 Nov-Dec; 35 (6): 499–502.
7. Iordanidou V., De Potter P. Porous polyethylene orbital implant in the pediatric population. *Am J Ophthalmol.* 2004 Sep; 138 (3): 425–9. doi: 10.1016/j.ajo.2004.04.062.
8. Nolan L.M., O'keefe M., Lanigan B. Hydroxyapatite orbital implant exposure in children. *J AAPOS.* 2003; 7 (5): 345–8. doi: 10.1016/S1091853103001836.
9. Heimann H., Bechrakis N.E., Zepeda L.C., Coupland S.E., Hellmich M., Foerster M.H. Exposure of orbital implants wrapped with polyester-urethane after enucleation for advanced retinoblastoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2005; 21 (2): 123–8.
10. Chuah C.T., Chee S.P., Fong A.S., Por Y.M., Choo C.T., Luu C., Seah L.L. Integrated hydroxyapatite implant and non-integrated implants in nucleated Asian patients. *Ann Acad Med. Singapore.* 2004; 33 (4): 477–83.
11. Jung S.K., Cho W.K., Paik J.S., Yang S.W. Long-term surgical outcomes of porous polyethylene orbital implants: a review of 314 cases. *Br J Ophthalmol.* 2012 Apr; 96 (4): 494–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300132.
12. Ushakova T.L., Belkina B.M., Polyakov V.G., Durnov L.A. Approaches to the treatment of locally advanced retinoblastoma in children. Achievements and prospects of ophthalmology. Materials of the regional scientific-practical conference. Moscow. 2001; 156–158. [in Russian]
13. Filatova I.A. System of surgical rehabilitation of patients with anophthalmus and post-radial atrophy of orbital tissues. *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2014; 4: 57. [in Russian]
14. Filatova I.A. Effectiveness of orbit plastics in post-ray atrophy at a later date after treatment with retinoblastoma. Russian national ophthalmologic forum, the 7th. Collection of scientific works. 2014; 2: 271–274. [in Russian]
15. Abramson D.H. The Evolution of Treatments for Retinoblastoma. *Retina Today.* Nov/Dec 2010; 56–58.
16. Rivas-Perea P., Baker E., Hamerly G., Shaw B.F. Detection of leukocoria using a soft fusion of expert classifiers under non-clinical settings. *BMC Ophthalmol.* 2014 Sep 9; 14: 110. doi: 10.1186/1471-2415-14-110.
17. Rodriguez-Galindo C., Wilson M.W. Retinoblastoma. Springer Science+Business Media, LLC. 2010; 156.
18. Saakyan S.V., Tatskov R.A., Myakoshina E.B. Initial retinoblastoma: early diagnosis and combined organ-preserving treatment. *Herald of Ophthalmology.* 2012; 2: 55–59. [in Russian]
19. Ushakova T.L. Modern approaches to the treatment of retinoblastoma. *Herald of RONC im. N. N. Blokhina RAMN.* 2011; 22 (2): 41–48. [in Russian]
20. Yarovoy A.A., Krivovoyaz O.S., Ushakova T.L. Effectiveness of local treatment of multifocal retinoblastoma. *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2014; 4: 63. [in Russian]
21. Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Results of local treatment of retinoblastoma with insufficient effectiveness of polychemotherapy. *Ophthalmic Surgery.* 2014; 1: 79–84. [in Russian]
22. Shields C.L., Palamar M., Sharma P., Ramasubramanian A., Leahey A., Meadows A.T., Shields J.A. Retinoblastoma Regression Patterns Following Chemoreduction and Adjuvant Therapy in 557 Tumors. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127 (3): 282–290.
23. Rizzuti A.E., Dunkel I.J., Abramson D.H. The adverse events of chemotherapy for retinoblastoma: what are they? do we know? *Arch Ophthalmol.* 2008 Jun; 126 (6): 862–5. doi: 10.1001/archoph.126.6.862.

24. Jehanne M., Lumbruso-Le Rouic L., Davigoni A., Aerts I., Mercier G., Bours D., Desjardins L., Doz F. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2009; 52: 637–43. doi: 10.1002/pbc.21898.
25. Bayer E., Robinson M.G., Kurcynski T.W. Unilateral retinoblastoma with acquired monosomy 7 and secondary acute myelomonocytic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1998; 105: 79–82.
26. Gunduz K., Gunalp I., Yalcindag N., Unal E., Tacyildiz N., Erden E., Geyik P.O. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1917–1924.
27. Gunduz K., Kose K., Kurt R.A., Suren E., Tacyildiz N., Dincaslan H., Unal E., Erden E., Heper A.O. Retinoblastoma in Turkey: results from a tertiary care center in Ankara. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013 Sep-Oct; 50 (5): 296–303. doi: 10.3928/01913913-20130730-02.
28. Boughton B. Intravitreal Chemotherapy for Retinoblastoma: Promising but Controversial. *Eyenet*. 2013; 31–33.
29. Munier F.L., Gaillard M.C., Balmer A., Soliman S., Podilsky G., Moulin A.P., Beck-Popovic M. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: From prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug; 96 (8): 1078–83. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450.
30. Shields C.L., Manjandavida F.P., Arepalli S., Kaliki S., Lally S.E., Shields J.A. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Mar; 132 (3): 319–25. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7666.
31. Ghassemi F., Shields C.L., Ghadimi H., Khodabandeh A., Roohipoor R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Aug; 132 (8): 936–41. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.414.
32. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*. 2013; 126: 79–84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.
33. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E., Del Sole M.J., Zapata G., Croxatto J.O., Marr B.P., Brodie S.E., Berra A., Chantada G.L., Abramson D.H. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: A preclinical and clinical study. *Ophthalmology*. 2014 Sep; 121 (9): 1810–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.028.
34. Smith S.J., Smith B.D., Mohny B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014 Mar; 98 (3): 292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
35. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*. 2013 Feb; 126 (1): 79–84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.
36. Smith S.J., Smith B.D., Mohny B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: A systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014 Mar; 98 (3): 292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
37. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C., Rosenwasser R., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report No 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol*. 2011 Nov; 129 (11): 1399–406. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.150.
38. Reese A.B., Hyman G.A., Merriam G.R.Jr., Forrest A.W., Kligerman M.M. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine. *AMA Arch Ophthalmol*. 1954 Apr; 53 (4): 505–13.
39. Hyman G.A., Reese A.B. Combination therapy of retinoblastoma with triethylene melamine and radiotherapy. *J Am Med Assoc* 1956; 162: 1368–73.
40. Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Dec; 33 (12): 601–7.
41. Suzuki S., Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. *nt J Clin Oncol*. 2004 Feb; 9(1): 16.
42. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008 Aug; 115 (8): 1398–404, 1404.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.014.
43. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: Four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jun; 129 (6): 732–7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
44. Laurie N.A., Gray J.K., Zhang J., Leggas M., Relling M., Egorin M., Stewart C., Dyer M.A. Topotecan combination chemotherapy in two new rodent models of retinoblastoma. *Clin Cancer Res*. 2005 Oct 15; 11 (20): 7569–78.
45. Suzuki S., Yamane T., Mohri M., Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology*. 2011 Oct; 118 (10): 2081–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.013.
46. Shields C.L., Say E.A., Pointdujour-Lim R., Cao C., Jabbour P.M., Shields J.A. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Jun; 38 (6): 542–9. doi: 10.1016/j.jfo.2015.03.004.
47. Tuncer S., Sencer S., Kebudi R., Tanyildiz B., Cebeci Z., Aydin K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: First 4-year experience from a single institution in Turkey. *Acta Ophthalmol*. 2016 Nov; 94 (7): e644e651. doi: 10.1111/aos.13077.
48. Michaels S.T., Abruzzo T.A., Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Lane A., Geller J.I. Selective ophthalmic artery infusion chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: CCHMC early experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Jan; 38 (1): 65–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000471.
49. Abramson D.H., Marr B.P., Francis J.H., Dunkel I.J., Fabius A.W., Brodie S.E., Mondesire-Crump I., Gobin Y.P. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (Tandem Therapy). *PLoS One*. 2016 Jun 3; 11 (6): e0156806. doi: 10.1371/journal.pone.0156806.
50. Chen M., Zhao J., Xia J., Liu Z., Jiang H., Shen G., Li H., Jiang Y., Zhang J. Intra-arterial chemotherapy as primary therapy for retinoblastoma in infants less than 3 months of age: A series of 10 case-studies. *PLoS One*. 2016 Aug 9; 11 (8): e0160873. doi: 10.1371/journal.pone.0160873.
51. Magan T., Khoo C.T., Jabbour P.M., Fuller D.G., Shields C.L. Intra-arterial chemotherapy for adult onset retinoblastoma in a 32-year-old man. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016 Jul 30; 53: e43–6. doi: 10.3928/01913913-20160722-01.
52. Shields C.L., Alset A.E., Say E.A., Caywood E., Jabbour P., Shields J.A. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: Outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016 Sep 1; 53 (5): 275–84. doi: 10.3928/01913913-20160719-04.
53. Leal-Leal C.A., Asencio-López L., Higuera-Calleja J., Bernal-Moreno M., Bosch-Canto V., Chávez-Pacheco J., Isaac-Otero G., Beck-Popovic M. Globe salvage with intra-arterial topotecan-melphalan chemotherapy in children with a single eye. *Rev Invest Clin*. 2016; 68: 137–42.

Received 25.11.17  
Accepted 12.12.17

#### ABOUT THE AUTHOR

Igor V. Pogrebnyakov, MD, Clinical and Experimental Radiology Research Institute, Interventional Radiology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: i.pogr@mail.ru. SPIN-code: 2533-4861.

Author declare lack of the possible conflicts of interests