

A Review on Local Chemotherapy for Treatment of Retinoblastoma

Ghassemi F, MD*; Abdehag M, BS; Roohipoor R, MD; Karkhaneh R, MD; Nili-Ahmadabadi M, MD

Eye Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: Fariba.ghassemi@gmail.com

Retinoblastoma is the most common primary intraocular malignancy of childhood. Current treatments for retinoblastoma have led to a survival rate exceeding 95% and only occasional long-term morbidity. Locally delivered chemotherapy could carry the benefits of chemoreductive effects and conceivably spare patients from the toxicity and mutagenicity associated with systemic chemotherapy. Mainstays of local chemotherapy are improving drug delivery to the tumor site in the eye and molecular target treatment of the tumor while sparing intact organs. In this review, chemotherapeutic drug delivery as peribulbar, intraophthalmic artery and/or intravitreal injections and finally gene therapy and use of vectors for local delivery of drugs and genes are presented. Despite many pre-clinical advanced improvements in local chemotherapeutic control of the tumors, using these methods in the clinic requires many delicate and well controlled preclinical and clinical studies.

Keywords: Local Chemotherapy, Chemotherapy, Intraocular Tumor, Retinoblastoma

• Bina J Ophthalmol 2010; 16 (2): 159-165.

Received: 28 April 2010

Accepted: 4 August 2010

مروری بر شیمی درمانی موضعی در درمان رتینوبلاستوما

دکتر فریبا قاسمی^۱، دکتر محمد عبدحق^۲، دکتر رامک روحی پور^۱، دکتر رضا کارخانه^۲ و دکتر مهدی نیلی احمدآبادی^۳

رتینوبلاستوما شایع ترین تومور اولیه داخل چشمی در دوران کودکی است. درمان های کنونی منجر به میزان بقای بالای ۹۵ درصد اما گاه با عوارض طولانی مدت شده اند. رساندن موضعی داروهای شیمی درمانی، هم فواید کموریداکشن را داراست و هم بیماران را از سمیت و پتانسیل موتاژنیک شیمی درمانی سیستمیک در امان نگاه می دارد. دو اساس مهم در شیمی درمانی موضعی، بهبود در رساندن دارو به محل تومور در چشم و درمان مولکول هدف در تومور با حفظ ارگان های سالم است. در این مقاله، مروری بر تزیقات دارویی به صورت پری بولبار، داخل شریان افتالمیک و یا داخل زجاجیه ای و در نهایت ژن درمانی و استفاده از وکتورها در تجویز داروهای جدید و ژن ها به صورت موضعی شده است. با وجود پیشرفت های بسیار پره کلینیکی در کنترل این تومور با شیمی درمانی موضعی، استفاده بالینی از چنین روش هایی نیاز به مطالعات شاهددار مناسب و حساس پره کلینیکی و بالینی زیادی دارد.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۸۹؛ دوره ۱۶، شماره ۲: ۱۶۵-۱۵۹.

• پاسخ گو: دکتر فریبا قاسمی (e-mail: Fariba.ghassemi@gmail.com)

۱- استادیار - چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دانشجوی پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- استادیار - چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- دانشیار - چشم پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهران - میدان قزوین - بیمارستان فارابی - مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۸ اردیبهشت ۱۳۸۹

تایید مقاله: ۱۳ مرداد ۱۳۸۹

مقدمه

رتینوبلاستوما شایع‌ترین تومور اولیه داخل چشمی در کودکان با میزان بروز ۱ در ۱۵۰۰۰ تولد زنده است. این بیماری ۱ درصد از نئوپلاسم‌های بدخیم دوران کودکی و سومین کانسر شایع شیرخواران زیر یک سال، بعد از نوروبلاستوما و لوسمی را تشکیل می‌دهد^{۱-۳} و به طور متوسط در سن ۱۸ ماهگی تشخیص داده می‌شود.^۴

امروزه شیمی‌درمانی به طور روتین برای کاهش حجم تومور داخل چشمی رتینوبلاستوما، با هدف جلوگیری از نیاز به پرتودرمانی خارج جسمی (EBRT, external beam radiotherapy) انجام می‌شود. مطالعات متعددی ارتباط بین EBRT در کودکان زیر یک سال و تومورهای ثانویه خارج چشمی را اثبات کرده‌اند.^۵ انتشار نتایج اولیه شیمی‌درمانی با پروتکل VEC (وینکریستین، اتوپوزاید و کربوپلاتین) از اواسط دهه ۱۹۹۰^{۶-۹} روند درمان رتینوبلاستوما را به طور جدی متحول نموده است.

گرچه استفاده از درمان‌های موضعی نظیر فوتوکواگولیشن به کمک لیزر، ترموتراپی از راه مردمک، کرایوتراپی و پلاک رادیوتراپی، احتمال موفقیت درمان را برای اشکال کم‌تر پیش‌رفته بیماری افزایش می‌دهد^{۷-۹}؛ به علت عوارض متعدد گزارش‌شده برای درمان‌های سیستمیک، از جمله کاهش شنوایی، نفروپاتی، نوروپاتی و لوسمی، امروزه تمایل به استفاده از روش‌های موضعی و کم‌تر تهاجمی^{۱۰-۱۳} به جای شیمی‌درمانی سیستمیک زیادتر شده است. رساندن موضعی داروهای شیمی‌درمانی علاوه بر این که فواید کم‌موردآکشن را دارد؛ بیماران را از سمیت و عارضه موثاژنیک شیمی‌درمانی سیستمیک در امان نگه می‌دارد. روش‌های متعدد به کار رفته را می‌توان در دو گروه عمده طبقه‌بندی کرد: (۱) روش‌های به کار رفته برای افزایش رساندن دارو به موضع تومور و (۲) استفاده از روش‌های هدف‌گیری مولکولی.

با توجه به اهمیت رتینوبلاستوما به عنوان شایع‌ترین تومور داخل چشمی که کاملاً قابل درمان است؛ بسیاری از مراکز دخیل در درمان این تومور بر آنند که از عوارض درمان‌های کنونی آن بکاهدند. در این مقاله، همه اطلاعات قابل دسترسی در این مورد جمع‌آوری شده‌اند تا بدین وسیله علاوه بر درمان مکفی و کاهش هزینه‌های درمان بیمار، در به حداقل رساندن عوارض درمان هم به بیمار یاری شود. تعداد مقالات موجود در زمینه درمان موضعی رتینوبلاستوما زیاد نیست. در این مطالعه، تمام مقالات قابل دسترس در Pubmed، Scopus و Google در این زمینه بررسی شده‌اند که بالغ بر ۱۰۰ مقاله اعم از مروری، پژوهشی، معرفی بیمار

و مجموعه بیماران (case series) بوده‌اند. همه گزارش‌ها و روش‌هایی که مورد قبول جامعه بین‌المللی انکولوژی چشم در درمان رتینوبلاستوما هستند؛ مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

روش‌های افزایش رساندن دارو به موضع تومور

حجم و وزن چشم کم‌تر از ۱ درصد کل بدن است. بنابراین در شیمی‌درمانی سیستمیک، بیش از ۹۹ درصد دارو به بافت‌های غیر هدف می‌رسد و بافت‌های غیرسرطانی را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. در زمان شیمی‌درمانی سیستمیک بیش از نیمی از کودکان دچار عفونت و عوارض دیگر درمان می‌شوند و نیاز به بستری و تزریق خون پیدا می‌کنند. نفوذ بسیار کم داروهای شیمی‌درمانی به زجاجیه، به علت سد خونی-شبکیه‌ای، دلیل اصلی شکست درمان در بعضی از بیماران است. برای غلبه بر این مشکل، پزشکان شیمی‌درمانی سیستمیک را شدیدتر انجام می‌دهند. اما این فرآیند، بیماران مورد نظر را که بیش‌تر زنده می‌مانند، در معرض سمیت کوتاه‌مدت و بلندمدت از جمله لوسمی قرار می‌دهد. علاوه بر عوارض شیمی‌درمانی سیستمیک بر روی کل بدن، غلظت داخل زجاجیه‌ای عوامل شیمی‌درمانی که به طریق سیستمیک تجویز می‌گردند نیز ناچیز است.^{۱۴}

سال‌هاست که تلاش برای یافتن روش‌هایی برای افزایش رساندن دارو به موضع تومور با کاهش اثرات مضر سیستمیک صورت می‌گیرد. از روش‌های مورد استفاده برای افزایش غلظت داخل زجاجیه‌ای این عوامل و کاهش عوارض سیستمیک آن‌ها، شیمی‌درمانی موضعی به صورت تزریق زیرملتحمه‌ای، زیرتنونی، داخل سرخرگ افتالمیک و یا داخل زجاجیه‌ای این مواد است.^{۱۳-۲۱} تجویز پری‌اکولار داروهای شیمی‌درمانی می‌تواند راهی برای رساندن غلظت‌های بالاتر این داروها به بخش پشتی کره چشم باشد.^{۱۴} در مطالعه‌ای نشان داده شد که تزریق پری‌بولبار کربوپلاتین در میمون‌ها می‌تواند غلظتی ۹-۷ برابر تزریق سیاهرگی این دارو در داخل زجاجیه ایجاد کند؛ حال آن که غلظت داخل زجاجیه‌ای دارو ۲۰ درصد و غلظت سرمی دارو ۳ درصد زمانی است که از راه سیاهرگی تزریق می‌گردد. بنابراین، این روش می‌تواند خطر سمیت سیستمیک و سگمان قدامی دارو را کم کند.^{۱۴}

در مطالعه‌ای، در موش‌های مبتلا به رتینوبلاستوما مدل ترنسژنیک، نشان داده شد که افزایش حجم تومور نیاز به افزایش دوز درمانی کربوپلاتین در تزریق زیر ملتحمه‌ای دارد.^{۲۲} مطالعه دیگری نشان داد که تزریق کربوپلاتین زیرملتحمه‌ای در درمان

روش غیرتهاجمی و بدون درد است. البته قبل از مطالعه روی کودکان، تحقیقات بیش‌تری لازم است و مطالعات بیش‌تری برای پیدا کردن بهترین راه آن مورد نیازند.^{۳۰}

شناخت داروهای جدیدتر با سازوکارهای عملکردی متفاوت و مناسب‌تر برای درمان رتینوبلاستوما و روش‌های جدیدتر رساندن داروها به بافت هدف با سمیت کم‌تر، حوزه تحقیقاتی بسیار مهمی است. داروی کاندید اخیر برای درمان رتینوبلاستوما، توپوتکان (Topotecan) است که در درمان رتینوبلاستوما، تاثیر قطعی نشان داده است^{۳۱،۳۲}. توپوتکان، دارویی با نفوذپذیری بالا به داخل چشم است. مطالعات اخیر، فعالیت بالای آن را در خارج و داخل محیط زنده (in vivo و in vitro) در موش‌های مدل در ترکیب با کربوپلاتین نشان داده‌اند^{۳۳،۳۴}. در مطالعه‌ای، مقدار قابل توجهی از توپوتکان بعد از تزریق سیستمیک و تزریق موضعی، در زجاجیه یافت شد. این به علت گذر خوب این دارو از سد خونی-شبکیه‌ای و صلبیه است^{۳۵}. حداکثر دوز قابل تحمل توپوتکان پری‌اکولار در بیماران رتینوبلاستومایی مقاوم یا عودکننده ۲ mg گزارش شده است و تنها ادم اربیتال خفیفی، در تعداد اندکی از بیماران، بعد از تزریق دیده می‌شود^{۳۶}. اما مطالعات بیش‌تری قبل از استفاده بالینی، برای بررسی اثر این دارو بر روی رتینوبلاستوما لازمند. هم‌چنین نشان داده شده است که این دارو در فیبرین سیلانت زیرملتحه‌ای می‌تواند در درمان رتینوبلاستوما در موش‌های مدل موفقیت‌آمیز باشد^{۳۷}.

برای افزایش نفوذ داروهای شیمی‌درمانی به داخل چشم و کاهش اثرات مضر آن روی بافت‌های غیر هدف، به تازگی تزریق اختصاصی و مستقیم داخل سرخرگی داروهای شیمی‌درمانی پیشنهاد شده است. در این روش، دوز بیش‌تری از دارو به طور اختصاصی به بافت هدف فرستاده می‌شود و در نتیجه، تاثیرگذاری بیش‌تر با سمیت کم‌تر مورد انتظار است^{۱۸}. در سال ۲۰۰۴، محققانی در ژاپن، داروهای شیمی‌درمانی را به داخل سرخرگ افتالمیک، سرخرگ‌های دیگری مثل سرخرگ‌های مغزی نیز مقادیری از دارو را دریافت می‌کردند. به تازگی تزریق داخل سرخرگی مفلان در بیماران رتینوبلاستومایی موفقیت‌هایی نشان داده است^{۳۸،۳۹}. در مطالعه دیگری که توسط Abramson^{۱۹} روی ۱۰ کودک ۱۰ ماهه تا ۹ ساله انجام شد؛ تزریق داخل سرخرگی مفلان به عنوان جایگزین شیمی‌درمانی سیستمیک در درمان رتینوبلاستوما بررسی گردید.

هدف در درمان رتینوبلاستوما، از بین بردن یاخته‌های

رتینوبلاستوما در موش‌های ترنس‌ژنیک با دوز $180 \mu\text{g}$ ، در ۵۰ درصد موارد، رشد تومور را کنترل کرد؛ حال آن که همراهی کرایوتراپی، تاثیری در افزایش کنترل رشد تومور نداشت و میزان دوز لازم برای کنترل رشد تومور در این گروه اخیر، حتی به $417 \mu\text{g}$ رسید^{۲۳}.

هرچند روش تزریق زیرتنونی کربوپلاتین در بالین به طور وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی نتایج متناقضی در مورد اثر آن گزارش شده‌اند^{۲۵،۲۴،۱۷،۵}. به هر حال، برخی عوارض ناشی از این تزریقات موضعی کربوپلاتین، نظیر آتروفی چربی دور حدقه‌ای، چسبندگی ملتحمه و به ندرت آتروفی عصب بینایی^{۱۷} و محدودیت حرکت خارج چشمی^{۲۶}، استفاده از این روش تجویز را مورد شک و تردید قرار داده است.

در گزارش Mulvihill^{۲۶} محدودیت حرکتی چشم در ۱۲ چشم از ۱۰ بیمار مورد مطالعه، با ۱ تا ۶ تزریق زیرتنونی کربوپلاتین، وجود داشت. تغییرات فیبروزی قابل توجه بافت نرم حدقه در همه چشم‌ها دیده شد که دلیل محدودیت حرکتی مکانیکی چشم بود. بنابراین تزریق زیرتنونی کربوپلاتین در این مطالعه، فقط در صورت وجود اندیکاسیون‌های ویژه توصیه شد. در مطالعه‌ای توسط Abramson^{۱۷}، ۱۲ چشم از ۱۱ بیمار، به طور متوسط سه بار با فاصله ۲۱ روز تحت تزریق زیرملتحه‌ای کربوپلاتین قرار گرفتند. در نهایت، از ۵ چشم با درگیری زجاجیه، ۳ چشم پاسخ خوبی به درمان دادند و از ۵ چشم با تومور رتینوبلاستوما، ۲ چشم پاسخ دادند. در یک مورد، آتروفی عصب بینایی رخ داد. در یک مورد هم با ۷ بار تزریق، آتروفی چربی دور حدقه گزارش گردید.

درمان موضعی موفقیت‌آمیز رتینوبلاستوما در موش که با تزریق زیرملتحه‌ای کربوپلاتین، با استفاده از سیلانت فیبرین (fibrin sealant) انجام شد؛ نشان داد که این روش می‌تواند برای رساندن کنترل‌شده داروها به صورت پری‌اکولار موثر باشد^{۲۷}. نشان داده شده است که کربوپلاتین ترکیبی با سیلانت فیبرین باعث ایجاد سطح بالایی از تماس با صلبیه برای مدت دو هفته می‌شود^{۲۸}. احتمالاً واکنش متقابل بین فیبرینوزن و کربوپلاتین منجر به ایجاد ریز ذره‌هایی می‌شود که بعد از به وجود آمدن لخته انعقادی، دارو به مدت طولانی‌تری در مش فیبرین باقی می‌ماند^{۲۹}. روش دیگر در شیمی‌درمانی موضعی، افزایش نفوذپذیری صلبیه به کربوپلاتین با روش یونتوفورز (iontophoresis) از طریق قرنیه و صلبیه، در درمان رتینوبلاستوما در موش‌های مدل، تحت جریان مستقیم 2.57 mA/cm^2 به مدت ۵ دقیقه بوده است که به صورت وابسته به دوز، رشد تومور را در موش‌ها کنترل می‌کرد. این

تزریق داخل زجاجیه‌ای مفلان که نخستین بار توسط Kaneko^{۴۳} انجام شد نشان داد که این تزریق می‌تواند در درمان بذرافشان شدن (seeding) زجاجیه، باقی‌مانده یا عودکننده بعد از کموریداکشن با VEC یا EBRT موثر باشد. موفقیت درازمدت در حفظ چشم با این روش ۵۰ درصد بوده است. این روش، ساده، موثر و بی‌خطر گزارش شده است ولی مطالعات بیش‌تری مورد نیازند. در مطالعات مختلف دیگری، تزریقات داخل چشمی و اعمال جراحی روی چشم مبتلا به رتینوبلاستوما به علت افزایش احتمال متاستاز در این افراد، زیر سوال برده شده است^{۴۴،۴۵}.

روش‌های هدف‌گیری مولکولی

بدیهی است که هم‌گام با یافتن داروهای مناسب‌تر با سازوکار اثر مولکولی بهتر، تلاش برای رسیدن به روش‌هایی جهت هدف قرار دادن اختصاصی توده تومور، بدون اثرات مضر روی بافت‌های دیگر، صورت می‌گیرد. به‌رغم پیشرفت‌های بسیاری که در ژنتیک تومور و نشانه‌شناسی مولکولی تومور انجام پذیرفته‌اند؛ هنوز پیشرفت عمده‌ای در توسعه درمان‌های ژنتیک در رتینوبلاستوما رخ نداده است. البته افق‌های تازه در استفاده از داروهای جدید به صورت موضعی و حتی استفاده از وکتورها و ژن‌تراپی، تحولی در درمان رتینوبلاستوما به وجود خواهند آورد^{۴۶-۵۸}.

نشان داده شده است که رتینوبلاستوما، محصول جهش منجر به غیرفعال شدن پروتیین Rb-۱ است که یک ژن سرکوب‌کننده تومور است که به صورت اتوزوم غالب به ارث می‌رسد^{۴۶}. به تازگی گروهی دریافته‌اند که مسیر P₅₃ در این یاخته‌ها، به علت کپی‌های بیش از حد MDM2/MDMX دچار اختلال شده است. یک بازدارنده مولکولی کوچک MDM2/MDMX که Nutlin3A نام دارد توانسته در یاخته رتینوبلاستومای انسانی، مرگ یاخته‌ای را از مسیر P₅₃ ایجاد کند^{۴۷}. به علاوه، Laurie و همکاران^{۴۴} اثبات کردند که وقتی Nutlin3A به همراه داروی شیمی درمانی دیگری مثل توپوتکان استفاده شود؛ خطوط یاخته‌ای تومور رتینوبلاستوما را ۸۲ بار بیش‌تر از بین می‌برد^{۴۴}.

هیستون استیلازها (HACs) و داستیلازها (HDACs)، فرآیند نسخه‌برداری را از طریق انتقال یا برداشتن گروه‌های استیل از انتهای NH₂ هیستون‌ها تنظیم می‌کنند^{۴۸}. بازدارنده‌های HDAC با القای سمیت یاخته‌ای انتخابی برای تومورها، به طور قطع در درمان رتینوبلاستوما موثرند^{۴۹}. پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که بازدارنده‌های HDAC مشخصی بقای یاخته‌های رتینوبلاستومایی را کاهش می‌دهند و باعث کاهش توده تومور در هر دو مدل موش و

رتینوبلاستومایی هم‌زمان با کاهش تاثیرات منفی روی دیگر اندام‌ها، هم‌چنین حفظ میدان دید چشم تحت شیمی درمانی است. از آن‌جا که داروی مفلان به دلیل اثر سمی روی مغز استخوان، باعث عفونت و دیگر عوارض می‌شود؛ در کودکان مورد استفاده قرار نمی‌گرفت. در مطالعه Abramson^{۱۹} اثرات جانبی دارو در مقایسه با شیمی‌درمانی سیستمیک، صفر شده بود و پاسخ به درمان خوب بود و نیز الکترورتینوگرافی (ERG)، معاینه فیزیکی و آزمایش خون سمیتی را نشان ندادند. در مطالعه دیگری از این دست، در زمان تزریق، دیستال کاروتید داخلی، درست بعد از منشا سرخرگ افتالمیک، توسط یک بالون کاتتری مسدود شده بود و در ۹۷/۵ درصد از موارد، درمان موفقیت‌آمیز انجام شد^{۳۹}. در هر دو مطالعه فوق، تعداد زیادی از چشم‌ها درمان‌های سیستمیک موضعی دیگری با یا بدون پرتوتابی نیز دریافت کرده بودند که این موضوع، میزان تاثیرگذاری تزریق داخل سرخرگی به تنهایی را در حفظ کره چشم، مشکل می‌سازد. میزان تجمع داروی شیمی‌درمانی در روش داخل سرخرگی، درون بافت هدف یعنی چشم، بالاست؛ در صورتی که دوز درمانی در مقایسه با شیمی‌درمانی سیستمیک آن‌چنان بالا نیست. با این حال، قبل از هرگونه نتیجه‌گیری، مطالعات بیش‌تری لازمند و یافته‌های اولیه، راه را برای مطالعات بیش‌تر هموار کرده‌اند^{۲۰}. به تازگی در مطالعه دیگری، عدم سمیت داروی مفلان بر روی شبکه خروگوش در ERG نشان داده شده است^{۴۰}. هم‌چنین نشان داده شده است که با دوز ۵ μg/ml، ERG و هیستوپاتولوژی، تغییر چندانی نمی‌کنند^{۴۱}.

گذر از صلبیه و سد خونی-شکلیه‌ای برای رساندن بیش‌تر دارو به داخل چشم، به صورت تزریق داخل زجاجیه‌ای، مسیر دیگری در مطالعات درمان رتینوبلاستوماست. در رابطه با تاثیر و سمیت مرتبط با تزریق داخل چشمی کربوپلاتین، در مطالعه‌ای ۴۸ موش ترنس‌ژنیک با BLH-SV40 رتینوبلاستوما، تحت ۵ تزریق داخل زجاجیه‌ای کربوپلاتین در دوزهای مختلف قرار گرفتند. بعد از ۱۲ هفته، مهار رشد تومور به صورت وابسته به دوز کاربوپلاتین مشاهده شد. در نیمی از موارد، این اثر با دوز ۱/۴ μg صورت گرفت و سمیت شبکه‌ای در دوز ۱۰ μg یافت شد^{۱۶}.

در مطالعه‌ای در بیمارستان فارابی، تزریق داخل زجاجیه‌ای کربوپلاتین همراه با شیمی‌درمانی سیستمیک در ۹۱ درصد چشم‌ها باعث حفظ کره چشم شد، درحالی‌که این درصد در شیمی‌درمانی سیستمیک تنها ۷۵ درصد بود^{۴۲}. در مطالعات در دست انتشار از بیمارستان فارابی، در این روش، بعضی اثرات سمی در شبکه‌ای تعدادی از بیماران دیده شده است.

خرگوش شده‌اند.^{۵۰}

۴ هفته و هر هفته ۲ بار با بواسیزوماب به صورت داخل صفاقی درمان شده‌اند؛ رشد تومور به میزان ۷۵ درصد کاهش نشان داد، بدون آن که سمیت سیستمیکی بروز کند.^{۵۸}

در مطالعه‌ای دیگر که با هدف بررسی تاثیر داروهای با هدف‌گیری عروقی موضعی (local vascular targeting agents) نظیر Anecortave Acetate^{۵۶} و Combretastatin^{۵۹} در موش‌ها انجام شد؛ افق‌های جدیدی را در ارتباط بین رشد تومور و توسعه رگ‌های خونی نشان داده و راه را برای مطالعات بیش‌تر روی دو داروی فوق هموار کرده است.^{۶۰،۶۱} روش‌های جدیدتر رساندن داروها مثل اگزوپلنت‌های اپی‌اسکرال^{۱۵} برای داروهای رایج از جمله کریوپلاتین^{۲۷} و استفاده از داروهای با هدف‌گیری عروقی با سیلان‌های فیبرینی یا پیش‌داوری combretastatin A-4 که تومور را مورد هدف قرار می‌دهند^{۶۲} نیز به تازگی پیشنهاد شده‌اند. اما به‌رغم روش‌های متعدد، مطالعات انسانی شاهداری قبل از استفاده گسترده روی کودکان لازمند.^{۵۶} روش‌های دیگر درمانی هم با سازوکار ناشناخته در درمان رتینوبلاستوما در حال مطالعه‌اند که در این مطالعه مروری به آن‌ها پرداخته نمی‌شود.

نتیجه این که، با وجود پیشرفت‌های بسیار در مدیریت درمان رتینوبلاستوما، چالش پیش روی ما، بهبود پیش‌آگهی بیماری با کم‌ترین عوارض سیستمیک، شناخت فرآیند ژنتیک در پاتوژنز بیماری و پاسخ به درمان آن‌ها، هم‌چنین ادامه هدف‌درمانی، حیاتی به نظر می‌رسد. درمان سیستمیک گرچه موثر است ولی ممکن است با عوارض سیستمیک قابل توجهی نیز همراه باشد. به همین دلیل، یافتن روش‌ها و ابزارهای ایمن و موثر رساندن موضعی دارو، ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات شاهددار بالینی برای کارآزمایی بالینی مرحله II و III روش‌های درمانی پیشنهادشده، جهت یافتن روش‌های موثرتر با عوارض کم‌تر لازمند. جمع‌آوری ژنوتیپ-فنتوتیپ‌های مرتبط با جهش در ژن Rb₁ و متغیرهای مولکولی مرتبط دیگر، شاید اطلاعاتی در مورد پیش‌آگهی بیماری و تاثیرگذاری درمان و نوع درمان در اختیار ما بگذارند. امید است که استفاده از دانسته‌های حال و آینده ژنتیکی بتواند ما را در رساندن بازدارنده‌ها یا داروهای خاص به هدف برای ایجاد تغییرات ژنتیکی درمانی، در درصدی از بیماران رتینوبلاستوما یاری کند.

در اروپا، مولکول کوچک بازدارنده انکوژن N-myc برای درمان رتینوبلاستوما در حال ارزیابی است.^{۵۱} استفاده از چنین دارویی در درمان زیرمجموعه‌ای از بیماران رتینوبلاستومایی قابل تصور است، چون N-myc در ۱۰ درصد از موارد انسانی رتینوبلاستوما، تشدید شده است.^{۵۲} مطالعه دیگری نشان داد که ایزوفرم‌های مشابهی از گیرنده Neurokinin-۱ در خطوط یاخته‌ای رتینوبلاستومای انسانی حضور دارند، به همین خاطر گیرنده Neurokinin-۱ می‌تواند به عنوان هدف در درمان رتینوبلاستوما مورد توجه قرار گیرد.^{۵۳} مطالعه‌ای روی موش‌های مدل نشان داد که ژن درمانی با استفاده از وکتور آدنوویرال (AdV) برای انتقال دادن ژن خودکشی تایمیدین کیناز (AdV-TK) و سپس درمان با گانسیکلوویر می‌تواند تومور رتینوبلاستوما را از بین ببرد. به طوری که تزریق داخل چشمی گانسیکلوویر در ۷۰ درصد موارد باعث از بین رفتن کامل توده تومور و عدم بذرافشان شدن زجاجیه می‌شود. مطالعه این گروه هم‌چنین روی جایگزین کردن ژن نرمال رتینوبلاستوما با انتقال توسط وکتور آدنوویرال صورت گرفته است.^{۵۴،۵۵}

با این که IFN-β به عنوان یک عامل ضد رشد تومور از طریق سازوکارهای مختلف شناخته شده است ولی استفاده سیستمیک از IFN-β هم به دلیل سمیت ثانویه (تب، بدن درد و عدم تحمل به دارو) و هم به دلیل نیمه‌عمر کوتاه آن در گردش خون، تاثیرگذار نیست. لذا از وکتور AAV (Adeno-Associated Viral vector) حاوی ژن IFN-β به عنوان ژن درمانی برای تولید و رساندن IFN-β به بافت هدف در مدل‌های پره‌کلینیکال استفاده شد. نتایج این مدل آزمایشگاهی نشان دادند که استفاده از AAV برای رساندن IFN-β به یاخته‌های توموری رتینوبلاستوما می‌تواند به عنوان یک جایگزین برای شیمی‌درمانی سیستمیک عمل کند.^{۵۶}

استفاده هم‌زمان از داروهای با هدف‌گیری عروقی (vascular targeting) و شیمی‌درمانی زیرمجموعه‌ای، انتخابی جدید در درمان رتینوبلاستوماست. پتانسیل ترکیبی داروهای مکمل مثل Anecortave Acetate یا دیگر داروهای با هدف‌گیری عروقی این اجازه را می‌دهد که کاهش رشد تومور در دوز کم‌تر از دوز استاندارد داروهای شیمی‌درمانی حاصل شود.^{۵۷} درمان با بواسیزوماب (bevacizumab)، آنژیوژنز و رشد تومور را در خارج و داخل محیط زنده سرکوب می‌کند. در موش‌های مدل که به مدت

مقدمه

1. Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1330-1338.
2. Shields JA, Shields CL. Intraocular Tumours. A Textbook and Atlas. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
3. Shields JA, Michelson JB, Leonard BC, Thompson R. Retinoblastoma in an eighteen-year-old male. *J Pediatr Ophthalmol* 1976;13:275-277.
4. Shields CL, Shields JA, Shah P. Retinoblastoma in older children. *Ophthalmology* 1991;98:395-399.
5. Abramson DH, Schelfer AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24:828-848.
6. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1339-1343.
7. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A. et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1348-1356.
8. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1321-1328.
9. Chantada GL, Fandiño AC, Raslawski EC, Manzitti J, de Dávila MTG, Casak SJ, et al. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:455-460.
10. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:12-17.
11. Zage PE, Reitman AJ, Seshadri R, Weinstein JL, Mets MB, Zeid JL, et al. Outcomes of a two-drug chemotherapy regimen for intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:567-572.
12. Beck MN, Balmer A, Dessing C, Pica A, Munier F. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2881-2887.
13. Chantada G, Fandiño A, Dávila MT, Manzitti J, Raslawski E, Casak S, et al. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer* 2004;100:834-842.
14. Mendelsohn ME, Abramson DH, Madden T. Intraocular concentration of chemotherapeutic agents after systemic of local administration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1209-1212.
15. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998;105:573-580.
16. Geroski DH, Edelhofer HF. Transscleral drug delivery for posterior segment disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;52:37-48.
17. Pontes de carvalho RA, Krausse ML, Murphree AL, Schmitt EE, Campochiaro PA, Maumenee IH. Delivery from episcleral exoplant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4532-4539.
18. Harbour JW, Murray TG, Hamasaki D, Cicciarelli N, Hernández E, Smith B, et al. Local carboplatin therapy in transgenic murine retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1892-1898.
19. Abramson DH, Frank CM, Dumkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1999;106:1947-1950.
20. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intra-arterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 2008;115:1398-1404.
21. Hayden BC, Jockovich ME, Murray TG, Voigt M, Milne P, Kralinger M, et al. Pharmacokinetics of systemic versus focal carboplatin chemotherapy in the rabbit Eye: possible implication in the treatment of retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3644-3649.
22. Hayden BC, Murray TG, Scott IU, Cicciarelli N, Hernandez E, Feuer W, et al. Subconjunctival carboplatin in retinoblastoma: impact of tumor burden and dose schedule. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1549-1554.
23. Murray TG, Cicciarelli N, O'Brien JM, Hernández E, Mueller RL, Smith BJ, et al. Subconjunctival carboplatin therapy and cryotherapy in the treatment of transgenic murine retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1286-1290.
24. Karkhaneh R, Mohammadi N, Chams H, Vosoog P, Rezayi M, Velayi N. Subtenon carboplatin effect in the treatment of intraocular retinoblastoma. *Bina J Ophthalmol* 2003;4: 311-319.
25. Naseripoor M, Akbarzadeh S, Bakhtiari P, Vosoog P, Ahadian A, Zaree Mogadam A, et al. Effect of Local chemotherapy in the treatment of advanced intraocular retinoblastoma. *Iran University of Medical Sciences Journal* 2009;62:187-191.
26. Mulvihill A, Budning A, Jay V, Vandenhoven C, Hoen E, Gallie BL, et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1120-1124.
27. Van Quill KR, Dioguardi PK, Tong CT, Gilbert JA, Aaberg TM Jr, Grossniklaus HE, et al. Subconjunctival carboplatin in fibrin sealant in the treatment of transgenic murine retinoblastoma. *Ophthalmology* 2005;112:1151-1158.
28. Simpson AE, Gilbert JA, Rudnick DE, Geroski DH, Aaberg TM, Edelhofer HF. Transscleral diffusion of carboplatin. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1069-1074.
29. Gorodetsky R, Peylan-Ramu N, Reshef A, Gaberman E, Levdansky L, Marx G. Interactions of carboplatin with fibrin(ogen), implications for local slow release chemotherapy. *J Control Rel* 2005;102:235-245.
30. Hayden B, Jockovich ME, Murray TG, Kralinger MT, Voigt M, Hernandez E, et al. Iontophoretic delivery of carboplatin in a murine model of retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3717-3721.
31. Chantada GL, Fandino AC, Casak SJ, Mato G, Manzitti J, Schwartzman E. Activity of topotecan in retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* 2004;25:37-43.
32. Frangoul H, Ames MM, Mosher RB, et al. Phase I study of topotecan administered as a 21-day continuous infusion in children with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Clin Cancer Res* 1999;5:3956-3962.
33. Laurie NA, Gray JK, Zhang J, Leggas M, Relling M, Egorin M, et al. Topotecan combination chemotherapy in two new rodent models of retinoblastoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:7569-7578.
34. Laurie NA, Donovan SL, Shih CS, Zhang J, Mills N, Fuller

- C, et al. Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma. *Nature* 2006;444:61-66.
35. Carcaboso AM, Bramuglia GF, Chantada GL, Fandiño AC, Chiappetta DA, Abramson DH, et al. Topotecan vitreous levels after periocular or intravenous delivery in rabbits: an alternative for retinoblastoma chemotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3761-3767.
 36. Chantada GL, Fandino AC, Carcaboso AM, Lagomarsino E, de Davila MTG, Abramson DH, et al. A phase I study of periocular topotecan in children with intraocular retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1492-1496.
 37. Tsui JY, Dalgard C, Van Quill KR, Lee L, Grossniklaus HE, Edelhauser HF, et al. Subconjunctival topotecan in fibrin sealant in the treatment of transgenic murine retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:490-496.
 38. Suzuki S, Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. *Int J Clin Oncol* 2004;9:1-6.
 39. Kaneko A, Yamane T, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004;9:69-73.
 40. Brodie SE, Pierre Gobin Y, Dunkel IJ, Kim JW, Abramson DH. Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol* 2009;119:13-22.
 41. Shimoda Y, Hamano R, Ishihara K, Shimoda N, Hagimura N, Kaneko A, et al. Effects of intraocular irrigation with melphalan on rabbit retinas during vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:501-508.
 42. Karkhaneh R, Moradi Mogadam M, Chams H, Vosoogh P, Velayi N. Effect of intravitreal carboplatin in the patients with intraocular retinoblastoma. *Bina J Ophthalmol* 2000;2:95-105.
 43. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:601-607.
 44. Shields CL, Honavar S, Shields JA, Demirci H, Meadows AT. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology* 2000;107:2250-2255.
 45. Honavar SG, Shields CL, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ. Intraocular surgery after treatment of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1613-1621.
 46. Almasan A, Yin Y, Kelly RE, Lee EY, Bradley A, Li W. Deficiency of retinoblastoma protein leads to inappropriate S-phase entry, activation of E2F-responsive genes, and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5436-5440.
 47. Elison JR, Cobrinik D, Claros N, Abramson DH, Lee TC. Small molecule inhibition of HDM2 leads to p53-mediated cell death in retinoblastoma cells. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1269-1275.
 48. Gray SG, Teh BT. Histone acetylation / deacetylation and cancer: an "open" and "shut" case? *Curr Mol Med* 2001;1:401-429.
 49. Rosato RR, Almenara JA, Grant S. The histone deacetylase inhibitor MS-275 promotes differentiation or apoptosis in human leukemia cells through a process regulated by generation of reactive oxygen species and induction of p21CIP1/ WAF1 1. *Cancer Res* 2003;63:3637-3645.
 50. Dalgard CL, van Quill KR, O'Brien JM. Evaluation of the in vitro and in vivo anti-tumor activity of histone deacetylase inhibitors for the therapy of retinoblastoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:3113-3123.
 51. Tonelli R, Purgato S, Camerin C, Fronza R, Bologna F, Alboresi S, et al. Anti-gene peptide nucleic acid specifically inhibits MYCN expression in human neuroblastoma cells leading to cell growth inhibition and apoptosis. *Mol Cancer Ther* 2005;4:779-786.
 52. MacPherson D, Dyer MA. Retinoblastoma: from the two-hit hypothesis to targeted chemotherapy. *Cancer Res* 2007;67:7547-7550.
 53. Muñoz M, Rosso M, Coveñas R, Montero I, González-Moles MA, José Robles M. Neurokinin-1 receptors located in human retinoblastoma cell lines: antitumor action of its antagonist, L-732,138. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2775-2781.
 54. Hurwitz MY, Marcus KT, Chevez-Barrios P, Louie K, Aguilar-Cordova E, Hurwitz RL. Suicide gene therapy for treatment of retinoblastoma in a murine model. *Human Gene Ther* 1999;10:441-448.
 55. Chévez-Barrios P, Chintagumpala M, Mieler W, Paysse E, Boniuk M, Hurwitz MY, et al. Response of retinoblastoma with vitreous tumor seeding to adenovirus-mediated delivery of thymidine kinase followed by ganciclovir. *J Clin Oncol* 2005;23:7927-7935.
 56. Shih CS, Laurie N, Holzmacher J, Hu Y, Nathwani AC, Davidoff AM, et al. AAV-mediated local delivery of interferon- β for the treatment of retinoblastoma in preclinical models. *Neuromolecular Med* 2009;11:43-52.
 57. Jockovich ME, Murray TG, Escalona-Benz E, Hernandez E, Feuer W. Anecortave acetate as single and adjuvant therapy in the treatment of retinal tumors of LH(BETA)T(AG) mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1264-1268.
 58. Lee SY, Kim DK, Cho JH, Koh JY, Yoon YH. Inhibitory effect of bevacizumab on the angiogenesis and growth of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2008;126:953-958.
 59. Escalona-Benz E, Jockovich ME, Murray TG, Hayden B, Hernandez E, Feuer W, et al. Combretastatin A-4 prodrug in the treatment of a murine model of retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:8-11.
 60. Jockovich ME, Suarez F, Alegret A, Piña Y, Hayden B, Cebulla C, et al. Mechanism of retinoblastoma tumor cell death after focal chemotherapy, radiation, and vascular targeting therapy in a mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5371-5376.
 61. Jockovich ME, Bajenaru ML, Piña Y, Suarez F, Feuer W, Fini ME, et al. Retinoblastoma tumor vessel maturation impacts efficacy of vessel targeting in the LH(BETA)T(AG) mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2476-82.