

Artykuły przeglądowe • Review articles**Zastosowanie trójtlenku arsenu
w leczeniu nowotworów hematologicznych**

Monika Biedroń, Tomasz Wróbel, Grzegorz Mazur, Kazimierz Kuliczkowski

Związki arsenu już od wielu lat były stosowane w leczeniu białaczki. W ostatnim czasie trójtlenek arsenu doczekał się rejestracji przez FDA (the Food and Drug Administration) jako lek w nawrotowej lub odpornej postaci białaczki promielocytowej. Obecnie prowadzone są próby kliniczne z zastosowaniem trójtlenku arsenu w leczeniu nowotworów hematologicznych i guzów litych. Mechanizm działania arseniku na komórki polega na indukcji apoptozy, bezpośrednim działaniu antyproliferacyjnym, hamowaniu angiogenezy oraz wpływie na różnicowanie komórek. Poza tym trójtlenek arsenu doprowadza do zniszczenia proteiny powstałej na bazie fuzyjnego genu PML/RAR α . Trójtlenek arsenu prowadzi do apoptozy komórki, między innymi poprzez hamowanie transferazy i peroksydazy glutationu, co w konsekwencji prowadzi do nagromadzenia w komórce nadtlenu wodoru. To z kolei prowadzi do utraty potencjału błon mitochondrialnych i wzrostu ich przepuszczalności, uwolnieniu cytochromu c i aktywacji kaspazy-3. Ze względu na liczne efekty komórkowe i fizjologiczne działania arseniku może on znaleźć zastosowanie w monoterapii lub terapii skojarzonej wielu nowotworów, zarówno hematologicznych, jak i pochodzących z innych tkanek. Już dziś trójtlenek arsenu wykazuje dużą skuteczność w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej *de novo* lub jej postaci nawrotowej. Stosowany w monoterapii ostrej białaczki promielocytowej prowadzi do całkowitej remisji u 87% pacjentów, tylko w minimalnym stopniu wywołując mielosupresję. Wstępne badania wykazują skuteczność trójtlenku arsenu w leczeniu szpiczaka mnogiego, ostrej i przewlekłej białaczki szpikowej (w fazie przewlekłej i kryzie blastycznej), zespołów mielodysplastycznych, chłoniaków, ostrej i przewlekłej białaczki limfatycznej oraz innych nowotworów hematologicznych. Konieczne są dalsze badania nad komórkowymi mechanizmami działania trójtlenku arsenu. Lepsze ich poznanie pozwoli na szersze i pełne zastosowanie tego związku w leczeniu nowotworów.

Treatment of haematological malignancies with arsenic trioxide

Arsenicals have a long history of use in the treatment of leukemia, and recently, arsenic trioxide (ATO) has been approved by the Food and Drug Administration for use in the treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia (APL). Arsenic trioxide may offer significant therapeutic benefits to patients with many malignancies, and numerous clinical trials are under way, covering both haematologic malignancies and solid tumors. Arsenic acts on cells through a variety of mechanisms that include apoptosis induction, growth inhibition, promotion or inhibition of differentiation, and angiogenesis inhibition. Arsenic trioxide also causes damage, or degradation, of the fusion protein PML/RAR α . Key mediators of sensitivity to ATO-induced apoptosis include intracellular glutathione and hydrogen peroxide. The loss of the inner mitochondrial membrane potential is also an important step in ATO-mediated cell killing. Because arsenic affects so many cellular and physiological pathways, a wide variety of malignancies, including both haematologic cancer and solid tumors derived from several tissue types, may be susceptible to monotherapy or combination therapy with arsenic trioxide. Arsenic trioxide has shown substantial efficacy in treating both newly diagnosed and relapsed patients with acute promyelocytic leukemia. Arsenic trioxide may be used as a single agent for patients with APL and induces complete remission with only minimal myelosuppression. ATO induces a high rate of complete remission (87%) in this disease. Preclinical and preliminary clinical data support the broader study of efficacy of ATO in multiple myeloma, acute and chronic myeloid leukemia (chronic phase and blast crisis), myelodysplastic syndromes, lymphomas, acute and chronic lymphocytic leukemia, and other haematologic malignancies. There is a need for additional mechanistic studies to determine which actions mediate the diverse biological effects of this agent. A better understanding of the mechanisms of action of ATO may help guide the use of ATO for the treatment of a wide variety of malignancies and allow its potential in cancer therapy to be fully realized.

Słowa kluczowe: trójtlenek arsenu, szpiczak mnogi, ostra białaczka promielocytowa, zespół mielodysplastyczny, białaczki, chłoniaki nieziarnicze

Key words: arsenic trioxide, multiple myeloma, acute promyelocytic leukemia, myelodysplastic syndrome, leukemias, non-Hodgkin's lymphomas

Historia stosowania trójtlenku arsenu w medycynie sięga ponad 2400 lat. Używany był w starożytnej Grecji, Rzymie oraz Chinach. Stosowano go w leczeniu łuszczycy, kiły i chorób reumatycznych. W leczeniu nowotworów roztwór Fowlera (nieorganiczny arsenik rozpuszczony w wodzie) służył do kontroli podwyższonej liczby leukocytów w przewlekłej białaczce szpikowej [1]. Na przełomie lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych grupa lekarzy z Harbin Medical University, specjalizująca się w badaniu tradycyjnej medycyny chińskiej, zajęła się analizowaniem metod leczenia nowotworów w różnych obszarach Chin. W 1970 roku udało im się poznać preparat zawierający arsenik, który wydawał się skuteczny w leczeniu raka skóry. Stanowiło to impuls do badań nad skutecznością przeciwnowotworową preparatów arsenu w różnych typach rozrostów. Od marca 1971 r. przeprowadzono liczne próby kliniczne na ponad 1000 pacjentów z nowotworami złośliwymi. Po analizie uzyskanych wyników zaobserwowano, że niektóre nowotwory, wśród nich ostra białaczka promielocytowa, są szczególnie wrażliwe na działanie arsenu [2].

Mechanizm działania arsenu

Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania trójtlenku arsenu (*Arsenic Trioxide* – ATO) pozostaje nieznan. Związek ten posiada zdolność ingerowania w mechanizmy regulujące funkcje komórki. Trójtlenek arsenu indukuje apoptozę, działa antyproliferacyjnie oraz zmienia mikrośrodowisko szpiku. Poza tym w przypadku ostrej białaczki promielocytowej powoduje on degradację nieprawidłowego białka fuzyjnego PML/RAR α , indukując częściowe różnicowanie komórek. ATO posiada także zdolność pobudzania układu odpornościowego.

Apoptoza

W przebiegu chorób nowotworowych często są obserwowane mutacje lub zaburzenia funkcji genów regulujących apoptozę [3]. Badania laboratoryjne z użyciem linii komórkowej NB4 (komórki szpikowe pochodzące od pacjentów z ostrą białaczką promielocytową z t(15,17)) oraz linii komórkowych od pacjentów chorujących na inne białaczki szpikowe wykazały, że ATO posiada zdolność zmniejszenia transkrypcji białka bcl-2, co nasila apoptozę [4]. Poza tym ATO wykazuje zdolność hamowania metabolicznej aktywności transferazy glutationu i peroksydazy glutationu, które są odpowiedzialne za usuwanie z komórki wolnych rodników poprzez przekształcenie nadtlenu wodoru w wodę. Gromadzony w komórkach nadtlenek wodoru staje się źródłem wysoce reaktywnych wolnych rodników wodorotlenkowych, które mogą powodować utratę potencjału błon mitochondrialnych z na-

stępstwem zmian ich przepuszczalności. To z kolei powoduje uwolnienie cytochromu c i aktywację kaspazy 3, która indukuje apoptozę DNA. Wspólne stosowanie ATO z kwasem askorbinowym, który zmniejsza stężenie glutationu, dodatkowo nasila tę funkcję ATO [5, 6]. Inny mechanizm wywoływania apoptozy komórek przez związki arsenu wynika z działania zakłócającego mitozę poprzez hamowanie układu mikrotubul [7].

Działanie antyproliferacyjne

Arsenik wykazuje działanie antyproliferacyjne wobec komórek białaczkowych, chroniąc je przed wejściem w cykl komórkowy i powoduje zatrzymanie ich w fazie G1 lub na przełomie faz G2/M [8]. Antyproliferacyjne działanie ATO wynika również z hamowania funkcji telomerazy [9].

Działanie antyangiogenne

Mikrośrodowisko oraz gęstość naczyń krwionośnych odgrywają istotną rolę we wzroście i możliwości rozprzestrzeniania się guzów nowotworowych. Komórki białaczkowe oraz plazmocyty chorych na szpiczaka mnogiego wykazują zdolność produkcji czynników indukujących angiogenezę, takich jak naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) [10]. ATO hamuje angiogenezę, blokując produkcję VEGF przez komórki białaczkowe i plazmocyty oraz indukując apoptozę komórek śródbłonka [11].

W przebiegu ostrej białaczki promielocytowej z t(15;17) powstaje gen fuzyjny PML/RAR α , którego produkt hamuje dojrzewanie linii mieloidalnej na poziomie promielocyta. ATO wykazuje zdolność degradacji PML/RAR α , co umożliwia częściowe dojrzewanie komórek ostrej białaczki promielocytowej [12].

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, poza wyżej wymienionymi, występuje jeszcze jeden mechanizm działania trójtlenku arsenu. Zmienione nowotworowo komórki plazmatyczne produkują cytokiny, które stymulują szpik do utrzymania wzrostu i proliferacji klonu szpiczakowego. Interleukina-6 (IL-6) spełnia zasadniczą rolę jako parakryny czynnik wzrostu dla komórek szpiczaka, jednocześnie będąc inhibitorem apoptozy. Czynniki jądrowe κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) należy do czynników transkrypcyjnych i odgrywa rolę w regulacji ekspresji IL-6 oraz innych cząsteczek adhezyjnych. Trójtlenek arsenu blokuje transkrypcję NF- κ B [13]. Zahamowanie aktywności NF- κ B zapobiega adhezji komórek szpiczaka do fibronektyny i podścieliska szpiku, a więc uniemożliwia wzrost guza i jego przeżycie. Podjęto próby skojarzonego stosowania trójtlenku arsenu z deksametazonem, który również hamuje aktywność NF- κ B. Pozwala to osią-

gnąć lepszy efekt zahamowania proliferacji komórek oraz nasilenie apoptozy. Zarówno trójtlenek arsenu, jak i dexametazon indukują apoptozę patologicznych plazmacytów za pośrednictwem aktywacji kaspazy-9 [14].

Farmakokinetyka arszeniku

Trójtlenek arsenu spontanicznie rozpuszcza się w wodzie, tworząc wodorotlenek arsenu $[\text{As}(\text{OH})_3]$. W warunkach fizjologicznych, przy pH około 7,4, ATO występuje jako $\text{As}(\text{OH})_3$, niezależnie od tego, czy substratem był As_2O_3 , czy $[\text{NaAs}(\text{OH})_2(\text{O})]$. Około 90% z przyjętej doustnie dawki arszeniku wchłania się szybko w przewodzie pokarmowym człowieka [15]. Arszenik szybko ulega dystrybucji w organizmie człowieka, osiągając największą koncentrację w wątrobie, nerkach i śledzionie.

Metabolizm trójtlenku arsenu polega na redukcji pięciwartościowego arsenu do arsenu trójwartościowego pod wpływem reduktazy. Trójwartościowe nieorganiczne związki arsenu są metabolizowane na drodze metylacji do kwasu metyloarsenowego (MAA), a następnie szybko do kwasu dimetyloarsenowego (DMAA) [16]. Maksymalne stężenie związków arsenu we krwi obserwowano po 1 godzinie, MAA po 12 godzinach, natomiast DMAA po 24 godzinach. Związki arsenu znikają z krwi i surowicy po 72 godzinach. Główną drogą eliminacji arszeniku są nerki.

We wrześniu 2000 r. the Food and Drug Administration zarejestrowało preparat trójtlenku arsenu (Trisenox, CTI) do leczenia pacjentów z oporną lub nawrotową postacią ostrej białaczki promielocytowej.

Do podania dożylnego trójtlenku arsenu rozpuszcza się w 100-250 ml 5% glukozy lub 0,9% soli fizjologicznej. Zazwyczaj lek podaje się 1 raz dziennie w dawce 0,15 mg/kg masy ciała przez 5 dni w tygodniu, po których występuje 2-dniowa przerwa. Zaleca się podanie maksymalnie 5 takich 5-dniowych cykli (max. 25 dawek). Innym sposobem jest podawanie przez pierwsze dwa tygodnie po 0,25 mg/kg masy ciała dziennie. Potem następuje dwutygodniowa przerwa w leczeniu [17-19].

Wśród licznych działań niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie stosowania arszeniku, na szczególną uwagę zasługują: wydłużenie odcinka QT w EKG, hiperleukocytoza oraz syndrom różnicowania w ostrej białaczce promielocytowej. Do innych działań niepożądanych należą: zaczerwienienie, świąd i suchość skóry, nudności, wymioty i utrata apetytu, bóle mięśniowo-stawowe, ból zębów, krwawienia z dziąseł, nosa lub skóry, zakrzepica żył głębokich, zmęczenie, infekcje.

Wydłużenie QT w EKG obserwowano u 40% pacjentów uczestniczących w próbach klinicznych. W żadnym jednak przypadku nie wystąpiła konieczność zaprzestania stosowania arszeniku ze względu na zaburzenia układu bodźcoprzewodzącego serca. Leukocytozę powyżej 10,0 G/l stwierdzono u 50% pacjentów z APL, jednak miała ona tendencję do samoograniczenia się i nie wymagała zastosowania dodatkowej chemioterapii, czy odstawienia preparatów arszeniku. Syndrom różnicowania

w ostrej białaczce promielocytowej dotyczył 25% objętych próbami klinicznymi i przejawiał się zwiększoną temperaturą ciała, dusznością, utratą wagi ciała, naciekami w płucach i opłucnej, płynem w osierdziu, z lub bez leukocytozy [17-19].

W celu bezpiecznego stosowania arszeniku zaleca się zwracanie uwagi na zwiększonej temperatury ciała, utratę wagi, bóle mięśniowe, zatrzymanie płynów oraz duszność. Poza tym przed rozpoczęciem terapii arszenikiem należy wykonać 12-odprowadzeniowe EKG, określić poziom sodu, wapnia, magnezu i kreatyniny. W trakcie terapii należy utrzymywać prawidłowy poziom elektrolitów oraz kontrolować elektrokardiogram.

Próby kliniczne zastosowania ATO w leczeniu nowotworów hematologicznych

Ostra białaczka promielocytowa (*acute promyelocytic leukemia, APL*)

Ostra białaczka promielocytowa stanowi odrębny klinicznie i biologicznie podtyp M3 ostrej białaczki szpikowej. Zgodnie z klasyfikacją wg grupy FAB (French-American-British) stanowi ona podtyp M3 ostrej białaczki nielimfoblastycznej. W mielogramie charakteryzuje ją obecność ponad 30% blastów i nieprawidłowych promielocytów, które utraciły zdolność dojrzewania do normalnych granulocytów. Ostra białaczka promielocytowa charakteryzuje się występowaniem translokacji $t(15;17)(q22;q21)$. W jej wyniku dochodzi do powstania nowego genu *PML/RAR α* [20].

Obecnie kwas all-trans retinowy (*all-trans retinoic acid* – ATRA), w połączeniu z klasyczną chemioterapią, jest uznanym sposobem leczenia świeżo rozpoznanej ostrej białaczki promielocytowej. Terapia ta pozwala osiągnąć długotrwałą remisję u 70-80% pacjentów [21]. W ostatnich latach trwają próby zastosowania w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej trójtlenku arsenu (*arsenic trioxide* – ATO). Można go stosować u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową, którzy wykazują oporność na kwas all-trans retinowy, nie ma bowiem reakcji krzyżowej między tymi lekami.

Shen i wsp. stosowali trójtlenek arsenu u 15 pacjentów ze wznową ostrej białaczki promielocytowej. Kliniczną remisję uzyskało 90% (9/10) pacjentów leczonych tylko arszenikiem i 100% (5/5) pacjentów przyjmujących arszenik w skojarzeniu z małymi dawkami chemioterapeutyków lub ATRY [22].

Kolejne badania przeprowadzono na grupie 12 pacjentów ze wznową APL. Jeden pacjent zmarł w piątym dniu leczenia po wystąpieniu krwotoku wewnątrzczaszkowego. Pozostałych 11 pacjentów uzyskało remisję [17].

Następne próby kliniczne obejmowały zarówno pacjentów z APL rozpoznaną *de novo* (11 chorych), jak i z nawrotową postacią choroby (47 chorych). Całkowitą remisję uzyskano u 72,7% (8/11) nowo zdiagnozowanych przypadków. W grupie pacjentów ze wznową choroby całkowitą remisję uzyskało 85,1% (40/47) pacjentów. Pięciu

pacjentów zmarło w pierwszych dniach leczenia z powodu krwotoków wewnątrzczaszkowych. U 63,6% pacjentów czas wolny od choroby wynosił 1 rok, a u 41,6% pacjentów 2 lata [23].

Kolejne próby wykazały, że ATO w leczeniu nawrotowej i opornej postaci APL pozwala na osiągnięcie ponad 80% całkowitych remisji [18, 24].

Szpiczak mnogi (*myeloma multiplex*)

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem charakteryzującym się rozrostem plazmocytów w szpiku, obecnością białka monoklonalnego w surowicy i/lub w moczu oraz nierzadko współistnieniem ognisk osteolitycznych. Stanowi około 10% nowotworów układu krwiotwórczego. Schorzenie to jest nieuleczalne przy pomocy konwencjonalnej chemioterapii, w której podstawową rolę odgrywają leki alkilujące oraz sterydy nadnerczowe. Średni czas przeżycia chorych w stadiach zaawansowanych (II i III wg Durie i Salmona) [25] wynosi 3-4 lata. W ostatnich latach wydłużenie czasu przeżycia chorych na szpiczaka uzyskano za pomocą megachemioterapii, wspomaganą przeszczepieniem macierzystych komórek hematopoetycznych. Procedura ta jest jednak dostępna tylko dla pacjentów w młodszym wieku, którzy stanowią mniejszość chorych na szpiczaka [26].

Pierwsze próby zastosowania trójtlenku arsenu w leczeniu szpiczaka mnogiego prowadzone były na uniwersytecie w Arkansas. Lek podawano 14 pacjentom, którzy byli oporni na klasyczną terapię, lub u których po konwencjonalnym leczeniu doszło do wznowy choroby. U większości z nich stwierdzono III stadium choroby wg Durie i Salmona. Spośród 14 pacjentów poddanych leczeniu u 4 zaobserwowano odpowiedź na leczenie, przejawiającą się obniżeniem poziomu białka monoklonalnego 75%, 50% i 25%. [27]. Próby klinicznego zastosowania ATO w leczeniu szpiczaka mnogiego są obecnie w fazie I/II. Hussein i Berenson podjęli próbę podania trójtlenku arsenu 35 pacjentom z nawrotową lub oporną postacią szpiczaka mnogiego. Całe badanie zrealizowało 28 chorych. U 9 pacjentów zaobserwowano poprawę, wyrażającą się spadkiem poziomu białka monoklonalnego o >25%, u kolejnych 9 stabilizację choroby [19, 28].

Brak oporności krzyżowej *in vitro* pomiędzy ATO a innymi lekami stosowanymi w leczeniu MM stwarza teoretyczne podstawy do wykorzystania ATO w leczeniu skojarzonym. Podjęto próby podawania trójtlenku arsenu w kombinacji z melfalanem oraz talidomidem.

Zespoły mielodysplastyczne

Jest to niejednorodna grupa nabytych zaburzeń hemopoezy, charakteryzujących się oporną na leczenie cytopenią we krwi obwodowej, bogatokomórkowym szpikiem, licznymi zaburzeniami morfologicznymi i czynnościowymi komórek krwi oraz częstym rozwojem ostrej białaczki szpikowej. Choroba dotyczy z reguły osób starszych i zazwyczaj obciążona jest niekorzystnym rokowaniem. Jedynym leczeniem stwarzającym szansę wyleczenia jest al-

logeniczny przeszczep szpiku, który jednak możliwy jest u osób poniżej 45 roku życia, posiadających dawcę zgodnego w zakresie antygenów HLA. Jest to leczenie obciążone dużą śmiertelnością i nadal znajduje się w fazie badań. W pozostałych przypadkach pozostaje leczenie substytucyjne i konwencjonalna chemioterapia.

W związku z brakiem satysfakcjonujących wyników leczenia zespołów mielodysplastycznych, podjęto próby kliniczne zastosowania trójtlenku arsenu w tych schorzeniach.

Trzydziestu dwóch pacjentów z rozpoznaniem MDS otrzymało trójtlenek arsenu. U 6 pacjentów zaobserwowano wyraźną odpowiedź w postaci uniezależnienia od transfuzji, u części dodatkowo uzyskano redukcję odsetka blastów w szpiku. U 17 pacjentów udało się uzyskać stabilizację choroby na okres 2-6 miesięcy [29].

W kolejnej próbie pacjentów poddano leczeniu arsenikiem w połączeniu z talidomidem. Wśród 8 pacjentów, którzy zrealizowali pełne leczenie, u 3 nastąpiła progresja choroby, u 1 osoby osiągnięto stabilizację oraz u 4 zanotowano częściową remisję (wśród nich 2 pacjentów z inv(3)(q21q26.2) stało się w pełni niezależnymi od transfuzji) [30].

Ostra białaczka szpikowa

Ostre białaczki stanowią grupę złośliwych chorób nowotworowych, wywodzących się z wczesnych stadiów rozwoju ontogenetycznego różnych linii układu krwiotwórczego. Wyróżnia się ostre białaczki szpikowe i limfoblastyczne.

Próby stosowania trójtlenku arsenu przeprowadzono u 11 pacjentów z oporną, nawrotową lub wtórną postacią białaczki oraz białaczką u ludzi powyżej 65 roku życia. Niestety nie zaobserwowano żadnej pozytywnej odpowiedzi. Istnieją sugestie, aby w kolejnych próbach trójtlenek arsenu skojarzyć z glutationem i kwasem askorbinowym, które wzmagają działanie arseniku [31].

Przewlekła białaczka szpikowa

Jest to schorzenie nowotworowe z grupy chorób mieloproliferacyjnych, charakteryzujące się swoistym zaburzeniem chromosomalnym (*chromosom Philadelphia*), nadmiernym i nieprawidłowym rozrostem układu granulocytarnego szpiku, ogniskami mielopoezy pozaszpikowej w wątrobie i śledzionie oraz obecnością dużej ilości niedojrzałych granulocytów we krwi obwodowej.

Prowadzone są próby podawania trójtlenku arsenu pacjentom, którzy utracili wrażliwość na wcześniej stosowany imatinib (Glivec, Novartis). Z przeprowadzonych badań klinicznych wynika, że arsenik przywraca wrażliwość na imatinib i pozwala na zredukowanie jego dawki [32].

Chłoniaki złośliwe

Są to schorzenia stanowiące grupę różnorodnych nowotworów, wywodzących się z komórek układu chłonnego

o różnym stopniu zróżnicowania i dojrzałości i rozprzestrzeniające się na inne grupy węzłowe oraz tkanki pozawęzłowe.

Wstępne próby podawania arsenu u pacjentów z chłoniakami o niskim stopniu złośliwości w kilku przypadkach pozwoliły na uzyskanie istotnej redukcji masy guza. Badania wymagają dalszych prób klinicznych [33].

Trójtlenek arsenu należy do związków znanych w medycynie od lat. W ostatnich latach ponownie zwrócił na siebie uwagę badaczy. Prowadzone są liczne badania mające na celu poznanie mechanizmów jego działania. Udowodniono jego działanie przeciwnowotworowe, co sprawiło, że został on włączony do prób klinicznych leczenia nowotworów hematologicznych i niektórych guzów litych. Badaniom takim poddano już około 1100 pacjentów. W niektórych jednostkach chorobowych, jak na przykład w ostrej białaczce promielocytowej, są one bardzo zachęcające. Mimo znanej toksyczności arsenu związek ten stosowany w odpowiednich dawkach jest bezpieczny, a korzyści terapeutyczne przewyższają jego toksyczność. Poza tym stosowanie trójtlenku arsenu nie powoduje mielosupresji, która zwykle towarzyszy konwencjonalnej chemioterapii. Ta zaleta, jak i wiele punktów uchwytu działania arsenu, mogą zostać wykorzystane w skojarzonym podawaniu trójtlenku arsenu z dotychczas stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi. W związku z tym trójtlenek arsenu staje się nowym, choć znanym od lat, preparatem w walce z chorobami nowotworowymi, który wymaga jeszcze wielu badań, mających na celu wyjaśnienie jego mechanizmu działania i skuteczność w poszczególnych jednostkach chorobowych.

Dr Monika Biedroń

Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM
50-367 Wrocław
ul. Pasteura 4

Piśmiennictwo

- Kandel EV, LeRoy GV. Chronic arsenical poisoning during the treatment of chronic myeloid leukemia. *Arch Intern Med* 1937; 60: 846-66.
- Sun HG, Ma L, Hu XC i wsp. Treated 32 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Integrated Chin West Med* 1992; 12: 170.
- Gupta S. Molecular steps of death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis. *Life Sci* 2001; 69: 2957-64.
- Wang Z-G, Rivi R, Delva L i wsp. Arsenic trioxide and melarsoprol induce programmed cell death in myeloid leukemia cell lines and function in a PML and PML-RAR α independent manner. *Blood* 1998; 92: 1497-1504.
- Grad JM, Bahlis NJ, Reis I i wsp. Ascorbic acid enhances arsenic trioxide-induced cytotoxicity in multiple myeloma cells. *Blood* 2001; 98: 805-13.
- Jing Y, Dai J, Chalmers-Redman RM, Tatton WG, Waxman S. Arsenic trioxide selectively induces acute promyelocytic leukemia cell apoptosis via a hydrogen peroxide-dependent pathway. *Blood* 1999; 94: 2102-11.
- Li YM, Broome JD. Arsenic targets tubulins to induce apoptosis in myeloid leukemia cells. *Cancer Res* 1999; 59: 776-80.
- Park JW, Choi YJ, Jang MA i wsp. Arsenic trioxide induces G2/M growth arrest and apoptosis after caspase-3 activation and bcl-2 phosphorylation in promonocytic U937 cells. *Biochem. Biophys Res Commun* 2001; 286: 726-34.
- Kim NW, Piatyszek MA, Prows KR i wsp. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-15.
- Hussong JW, Rodgers GM, Shami PJ. Evidence of increased angiogenesis in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95:309-13.
- Roboz GJ, Dias S, Lam G i wsp. Arsenic trioxide induces dose- and time-dependent apoptosis of endothelium and may exert an antileukemic effect via inhibition of angiogenesis. *Blood* 2000; 96: 1525-30.
- Niu C, Yan H, Yu T i wsp. Studies on treatment of acute promyelocytic lymphoma with arsenic trioxide. Remission induction, follow-up and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999; 94: 3315-24.
- Kapahi P, Takahashi T, Natoli G i wsp. Inhibition of NF- κ B activation by arsenite through reaction with a critical cysteine in the activation loop of I κ B kinase. *J Biol Chem* 2000; 275: 36062-66.
- Chauhan D, Hideshima T, Rosen S i wsp. Apef-1/cytochrome c-independent and Smac-dependent induction of apoptosis in multiple myeloma (MM) cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 24453-56.
- Fielder RJ, Dale EA, Williams SD. Inorganic arsenic compounds. Health and Safety Executive Toxicity Review. Her Majesty's Stationery Office London 1986; 16: 1-95.
- Aposhian HV. Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 397-419.
- Soignet SL, Maslak P, Wang Z-G i wsp.: Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998; 339: 1341-48.
- Soignet SL, Frankel SR, Douer D i wsp. United States Multicenter Study of Arsenic Trioxide in Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 19: 3852-60.
- Hussein MA, Mason J, Saleh MN i wsp. Arsenic Trioxide (Trisenox) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM): Final Report of a Phase II Clinical Study. *Blood* 2002; 100: 393b.
- Mann KK, Shao W, Miller WH. The biology of acute promyelocytic leukemia. *Curr Oncol Rep* 2001; 3: 209-16.
- Huang M-E, Ye Y-C, Chen S-R i wsp. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567-72.
- Shen Z-X, Chen G-Q, Ni J-H, Li X-S i wsp. Use of Arsenic Trioxide in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: II. Clinical Efficacy and Pharmacokinetics in Relapsed Patients. *Blood* 1997; 9: 3354-60.
- Niu BC, Yan H, Sun H-P, Liu J-X, Li X-S i wsp. Studies on Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia With Arsenic Trioxide: Remission Induction, Follow-Up, and Molecular Monitoring in 11 Newly Diagnosed and 47 Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia Patients. *Blood* 1999; 94: 3315-24.
- Camacho LH, Soignet SL, Chanel S i wsp. Leukocytosis and the Retinoic Acid Syndrome in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia Treated With Arsenic Trioxide. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2620-25.
- Durie BMG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
- Attal M, Harousseau J-L. Standard therapy versus autologous transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 133-146.
- Munshi N, Desikan R, Zangari M i wsp. Marked antitumor effect of arsenic trioxide (As₂O₃) in high risk refractory multiply myeloma. *Blood* 1999; 94 suppl 10: 123a.
- Berenson J, Yang H, Vescio R i wsp. Preliminary Findings in a Phase I/II Study of Trisenox (Arsenic Trioxide) Dosed Twice Weekly in Patients with Advanced Multiple Myeloma. *Blood* 2002; 100: 394b.
- List AF, Schiller GJ, Mason J i wsp. Trisenox in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS): Preliminary Findings in a Phase II Clinical Study. *Blood* 2002; 100: 790a.
- Raza A, Lisak LA, Tahir S i wsp. Trilineage Responses to Arsenic Trioxide and Thalidomide in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS), Particularly Those with inv(3)(q21q26.2). *Blood* 2002; 100: 795a.
- Parmar S, Rundhaugen LM, Boehlke LL i wsp. Phase II Trial of Arsenic Trioxide (ATO) in Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML), Secondary Leukemia, and/or Newly Diagnosed Patients >65 Years Old. *Blood* 2002; 100: 337a-38a.
- Cooper M, Khan KD. Arsenic Trioxide (Trisenox) for Resensitization to Imatinib Mesylate (Gleevec) Treatment of Resistant Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 2002; 100: 321b.

33. Furman RR, Sirulnik A, Kamalu OO i wsp. A Phase II Study of Arsenic Trioxide in the Treatment of Relapsed and Refractory Low-Grade Lymphomas. *Blood* 2002; 100: 304b.

Otrzymano: 14 lutego 2003 r.

Przyjęto do druku: 24 marca 2003 r.