

Arsenik effektivt vid akut promyelocyt-leukemi

Arsenik har använts som läkemedel i flera tusen år, även mot maligna blodsjukdomar. Drogen har fått förnyad aktualitet sedan studier visat på mycket goda resultat vid behandling av akut promyelocyt-leukemi. Arseniktrioxid utgör redan nu den enda effektiva behandlingen för patienter som utvecklat resistens mot »all-trans retinoic acid» och cyto-statika. En intensiv forskning pågår för att klarlägga arsenikens roll.

Arsenik har använts i över två tusen år vid behandling av bland annat reumatiska sjukdomar och syfilis [1, 2]. Under senare delen av 1800-talet användes kaliumarsenik eller »Fowlers solution» som standardbehandling vid olika typer av blodsjukdomar [3]. En av de första rapporterna i medicinsk facklitteratur som tar upp behandling med arsenik vid hematologiska sjukdomar daterar sig till 1878 [4]. Där beskrivs arsenikbehandling av fem patienter, av vilka två hade anemi och en »myeloid leukemi»; den senare uppvisade en normalisering av kraftigt förhöjda leukocytvärden efter 9–10 veckors behandling.

Från 1930-talet finns ett flertal rapporter om framgångsrik användning av »Fowlers solution» vid kronisk myeloid leukemi (Figur 1). Behandlingen gav hos flertalet patienter reducerade eller normaliserade LPK-värden, minskad mjältvolym, förbättring av anemin och regress av kliniska symtom [3, 5]. Även en del toxiska ef-

fekter vid långtidsbehandling finns dokumenterade [6]. Därefter förekommer endast sporadiskt artiklar i medicinsk litteratur som tar upp arsenikbehandling av blodsjukdomar.

Akut promyelocyt-leukemi

Akut promyelocyt-leukemi (APL) utgör 5–10 procent av patienterna med akut myeloid leukemi. Under 1997 anmäldes endast sju fall (3 procent) av denna leukemityp i Sverige [7], och den förekommer oftare i Sydeuropa än i Nordeuropa. Sjukdomen karaktäriseras av en translokation mellan kromosom 15 och 17, involverande gener för »retinoic acid receptor a» (RARA) och »promyelocytic gene» (PML), resulterande i fusionsproteinet PML-RARA [8, 9]. Kliniskt karaktäriseras den av en uttalad blödningsbenägenhet, som anses bero på en aktivering av koagulationssystemet men som sannolikt framför allt orsakas av nedbrytning av fibrinogen och koagulationsfaktorer av proteaser, bland annat elastas [10].

Cytostatika av antracyklintyp, som daunorubicin, har ofta god aktivitet vid akut promyelocyt-leukemi. Under slutet av 1980-talet och början av 1990-talet kom de första rapporterna om effekterna av A-vitaminanalogen »all-trans retinoic acid», ATRA, vid behandling av denna leukemi [11–14]. ATRA kan ensamt inducera komplett remission i 75–95 procent av fallen, men måste kombineras med cytotatika för att ge en bestående remission. Både in vitro och in vivo inducerar ATRA en differentiering av promyelocytcellerna till mogna granulocyter genom att bryta blockeringen i differentieringen via nedreglering av PML-RARA-proteinet [15]. ATRA ingår nu i standardbehandlingen och har förbättrat behandlingsresultaten vid sjukdomen [16].

Trots att akut promyelocyt-leukemi har en bättre prognos än de flesta övriga typer av akut myeloid leukemi återfaller 20–30 procent av patienterna i sin sjukdom, och många av dessa utvecklar resistens både mot ATRA och mot konventionell cytotatika. För dessa har det fram tills nu

inte funnits någon effektiv behandling.

Arsenikbehandling vid akut promyelocyt-leukemi

1996 kom den första rapporten om behandling av akut promyelocyt-leukemi med arseniktrioxid från Chens grupp i Shanghai [17]. Av 15 patienter som återfallit efter behandling med ATRA uppnådde 14 komplett remission efter 28–44 dagars behandling med 10 mg arseniktrioxid intravenöst dagligen (median 38 dagar) [18].

Resultaten gavs stor uppmärksamhet, och under 1998 publicerades den första västerländska studien som verifierade de kinesiska resultaten [19]. Efter ett protokoll utgående från Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York behandlades tolv patienter i olika stadier av sjukdomen. Av dessa uppnådde elva komplett remission, medan en avled i en intrakraniell blödning efter fem dagars behandling. Alla dessa patienter hade recidiverat efter ATRA-behandling och befann sig i allt från första till tredje relaps. Åtta av patienterna hade en verifierad resistens mot ATRA. Ytterligare rapporter vid American Society of Hematologys årliga möte i december 1998 ger stöd för en remissionsfrekvens på cirka 90 procent hos patienter med akut promyelocyt-leukemi i relaps efter ATRA-behandling [20, 21]. I de senare rapporterna finns vissa indikationer på att remissionsfrekvensen är bättre hos patienter som erhållit behandling med ATRA än hos tidigare obehandlade.

Vad gäller arsenikens plats i APL-behandlingen är substansen för närvarande det enda effektiva behandlingsalternativet för de patienter som utvecklat resistens mot både ATRA och cytotatika. De första studierna vid recidiverande akut promyelocyt-leukemi talar vidare för att remissionsfrekvensen är högre vid arsenikbehandling än med den nuvarande recidivbehandlingen med intensiv cytotatika i kombination med ATRA. Randomiserade studier för patienter med återfall har initierats i USA och Europa. Ännu återstår mycket forskning innan vi har en klar bild av

Författare

SÖREN LEHMANN
ST-läkare

CHRISTER PAUL

professor; båda hematologiska kliniken, institutionen för medicin, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus.

hur arsenik skall användas på ett optimalt sätt i behandlingen av akut promyelocytleukemi.

Toxicitet

De doser arseniktrioxid som använts vid behandling av akut promyelocytleukemi har i regel givit lindriga biverkningar. I de två fullständiga rapporter som föreligger behövdes i den ena inget behandlingsuppehåll göras på grund av biverkningar [18]. I den andra studien sattes drogen tillfälligt ut i fem fall av tolv på grund av reaktioner där man inte kunde utesluta arsenik som utlösande faktor [19].

De vanligaste biverkningarna utgjordes av hudbesvär i form av erytem, klåda och torr hud (cirka 25 procent) samt gastrointestinala symtom (cirka 25 procent). Förhöjda levervärden, EKG-förändringar i form av T-vågsförändringar och AV-block 1, huvudvärk och muskelvärk uppstod hos drygt 10 procent av patienterna. En övergående ökning av de vita blodkropparna är relativt vanlig och har rapporterats hos knappt hälften av behandlade patienter. Överraskande nog har man hitintills inte sett någon

hematologisk toxicitet i form av neutropeni, aggraverad trombocytopeni eller anemi. Denna toxicitet kan dock vara svår att utvärdera på grund av den påverkan leukemin ger på blodbildningen.

Neurologiska biverkningar rapporterades redan på 1930-talet och är för närvarande föremål för en del diskussioner [6]. I en rapport från Kina beskrevs nyligen neurologiska biverkningar hos tre patienter, varav en utvecklade relativt grava motoriska bortfallssymtom vid återupptagen arsenikbehandling efter att ha uppvisat lättare sensoriska symtom vid föregående behandlingsperiod [22]. Av de 35 patienter som fram till i juni 1999 hade behandlats i USA har sammanlagt tre rapporterats ha haft parestesier eller domningar, som dock inte helt säkert kunnat relateras till arsenik [Ray Warrell, New York, pers medd, 1999]. De neurologiska biverkningarna tycks vara reversibla, om än med långsam restitution.

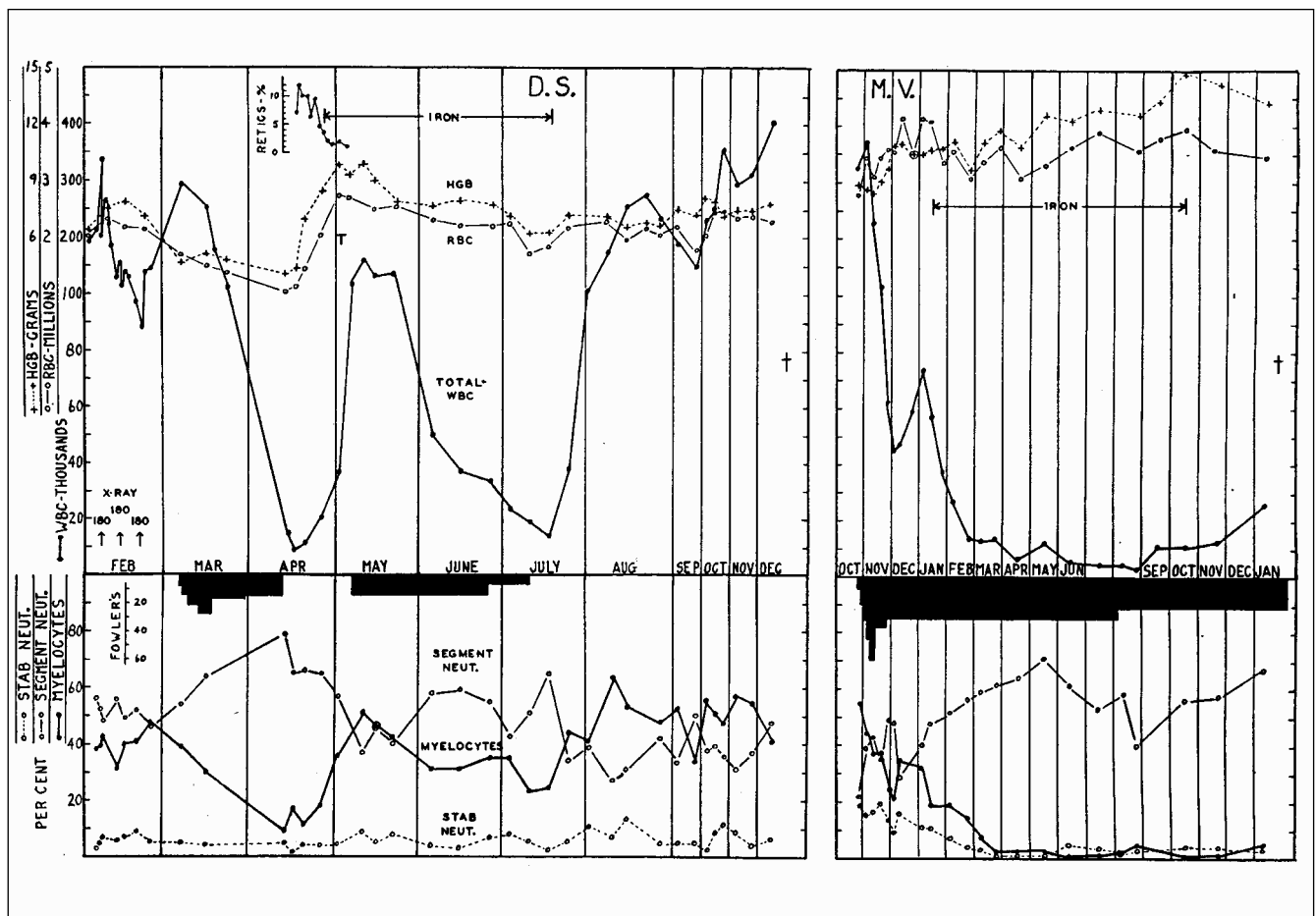
I fallen från 1930-talet, där patienter i mer än ett år behandlats med peroral administrerad arsenik, har förutom sensoriska och motoriska neurologiska biverkningar även beskrivits leversteatos,

levercirros, hudpigmentering och keratos i handflator och fotsulor [6].

Verkningsmekanismer

Kunskaperna om hur arsenik utövar sina antitumorala effekter är ännu begränsade. Det finns sedan tidigare studier gjorda i syfte att klarlägga mekanismerna för arsenikens cancerogena egenskaper. I dessa studier har man också fått fram vissa förklaringar till hur arsenik verkar celltoxiskt. Redan vid låga koncentrationer, motsvarande de plasmanivåer som ses under arsenikbehandling av patienter med akut promyelocytleukemi, induceras kromatidbrott och andra skador på DNA i humana lymfocyter [23-25]. Dessa effekter kan induceras av såväl trivalent (arsenit) som pentavalent (arsenat) arsenik, och de liknar de förändringar som ses efter vissa cytostatika. Vidare kan arsenik hämma DNA-ligas I och II och orsaka interaktioner mellan sulfhydrylgrupper [25, 26].

I terapeutiska koncentrationer har arseniktrioxid apoptosinducerande effekt på såväl promyelocytleukemiaceller som andra tumörceller [27-29]. Ännu har man endast begränsad kän-



Figur 1. Effekter på LPK, hemoglobin och EPK under behandling med kaliumarsenik (Fowlers solution) hos två patienter med kronisk myeloisk leukemi (övre delen). Nedre delen av figuren visar förändringen av differentialräkningen med ökad andel utmognade granulocyter (segmentkärniga neutrofiler) och minskad andel omogna celler (myelocyter). Ur Stephens DJ et al, Annals of Internal Medicine, 1936 (publicerat med tillstånd från ACP/ASIM Philadelphia, USA).

nedom om vilka apoptosmediatorer som aktiveras av arsenik, men i promyelocyt-leukemicellinjen NB4 har man sett nedreglering av bcl-2, dock utan påverkan på p53, bax, bcl-x eller c-myc [27]. Nedregleringen av bcl-2 har iakttagits även i myelomceller [29]. Mycket återstår således att klarlägga vad gäller vilka apoptosmekanismer som aktiveras av arsenik.

Jämförelse mellan ATRA och arsenik

Stort intresse har riktats mot jämförelsen mellan ATRA och arsenik, speciellt med avseende på den differentierande effekten. Medan ATRA inducerar en total differentiering av promyelocyterna till mogna granulocyter orsakar arsenik en mer ofullständig differentiering, mätt som förändringar av morfologi, CD-uttryck och NBT-reduktion [19, 28]. Vidare skiljer sig de typiska förändringarna i lokalisering och granulering av fusionsproteinet PML-RARa, som ATRA inducerar från de förändringar man ser vid arsenikexponering [28]. Nyligen har man även visat att man genom att förändra tumörcellers innehåll av glutatid och H₂O₂ kan påverka cellernas känslighet för arseniktrioxid, vilket talar för att dessa mekanismer kan ha betydelse för den antitumorala effekten [30, 31].

Effekter vid andra maligna sjukdomar

Arsenikens uttalade effekter vid akut promyelocyt-leukemi väcker givetvis frågan om drogen kan utgöra ett behandlingsalternativ vid andra maligniteter. In vitro har man konstaterat antitumorala effekter i ett stort antal lymfoida cellinjer samt i tumörceller från patienter med myelom [29, 32-34]. Vid in vitro-försök har vi på Huddinge sjukhus funnit att arseniktrioxid i terapeutiska koncentrationer inducerar cytotoxiska effekter och apoptos i leukemiceller också från patienter med akut myeloisk leukemi av icke promyelocyt typ [35]. Resistensmönstret för arsenik i dessa celler skiljer sig från andra droger som används vid behandlingen av akut myeloisk leukemi, vilket talar för att de vanliga mekanismerna för cytostatikaresistens inte är av avgörande betydelse för resistens mot arsenik. Vi studerar för närvarande hur olika mekanismer för multidrogresistens påverkar känsligheten för arsenikföreningar.

Ännu finns mycket få rapporter om kliniska effekter vid andra maligniteter än akut promyelocyt-leukemi. Vid American Society of Hematologys möte i

december 1998 rapporterades om ett fall av tumörreduktion vid diffust storcelligt lymfom. Av de fåtaliga patienter som hitintills inkluderats i denna studie har dock behandlingen fått avbrytas hos flera på grund av tumörprogress [36]. Vid Huddinge sjukhus förbereder vi nu en studie för att utvärdera effekterna vid refraktär akut myeloisk leukemi av icke promyelocyt typ.

Det förnyade intresset för behandling av maligna sjukdomar med arsenikföreningar är en intressant illustration av hur ett mycket gammalt läkemedel, och tillika en substans som ansetts mycket giftig, kan visa sig bli ett värdefullt och relativt atoxiskt komplement till cytostatikabehandling.

Referenser

3. Forkner CE, McNair Scott TF. Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. *JAMA* 1931; 97: 3-6.
6. Kandel EV, LeRoy GV. Chronic arsenical poisoning during the treatment of chronic myeloid leukemia. *Arch Intern Med* 1937; 60: 846-66.
9. Warrell RP, De Thé H, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 177-89.
13. Warrell RP, Frankel SR, Miller WH, Scheinberg DA, Itri LM, Hittelman WN et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *N Engl J Med* 1991; 324: 1385-93.
18. Shen ZX, Chen GQ, Li XS, Tang W, Fang ZW, Chen SJ et al. Use of arsenic trioxide, (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II: Clinical efficacy and pharmacokinetics in patients at relaps. *Blood* 1997; 89: 3354-60.
19. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jahnwar S, Cella E, Dardashti LJ et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998; 339: 1341-8.
22. Huang SY, Chang CS, Tang JL, Tien HF, Kou TL, Huang SF et al. Acute and chronic arsenic poisoning associated with the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 1998; 103: 1092-5.
25. Rudel R, Slayton TM, Beck BD. Implications of arsenic genotoxicity for dose response of carcinogenic effects. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996; 23: 87-105.
27. Chen GQ, Zhu J, Shi XG, Ni JH, Zhong HJ, Si GY et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: Arsenic oxide induces NB4 cell apoptosis with down regulation of bcl-2 expression and modulation of PML-RARa/PML proteins. *Blood* 1996; 88: 1052-63.
29. Akao Y, Mizoguchi H, Kojima S, Naoe T, Ochichi N, Yagi K. Arsenic induces apoptosis in B-cell leukemic cell lines in vitro: activations of caspases and downregulation of bcl-2 protein. *Br J Haematol* 1998; 102: 1055-60.
30. Dai J, Weinberg S, Waxman S, Jing Y. Malignant cells can be sensitized to undergo apoptosis by arsenic trioxide through modulation of the glutathione redox system. *Blood* 1999; 93: 268-77.
33. Rousselot P, Labaume S, Marolleau JP,

Larghero J, Nougiera MH, Brouet JC et al. Arsenic trioxide and melarsoprol induce apoptosis in plasma cell lines and in plasma cells from myeloma patients. *Cancer Res* 1999; 59: 1041-8.

En fullständig referenslista kan erhållas från Sören Lehmann, Hematologiska kliniken, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.

Summary

Arsenic effective in acute promyelocytic leukemia

Sören Lehmann, Christer Paul

Läkartidningen 1999; 96: 5626-8.

Arsenic compounds have been utilised in medicine for over 2,000 years. Recently, arsenic trioxide has been shown to induce complete remission in up to 90% of patients with acute promyelocytic leukemia (APL), including those resistant to standard therapy. Randomised studies are currently investigating the potential clinical utility of this drug in APL. In vitro, arsenic trioxide exhibits antitumoral properties with respect to various other tumor species as well, although assessment of clinical effects will require further study. This article reviews clinical results and possible mechanisms of action of the drug.

Correspondence: Sören Lehmann, Department of Hematology M54, Huddinge sjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden.

E-mail: Soren.Lehmann@medhs.ki.se