

بررسی پاسخ به درمان با آرسنیک تری اکسید در بیماران میلوم متعدد مقاوم به درمان

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۸/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۹/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: میلوم متعدد دیسکرازی پلاسماسل هاست که با تجمع در مغز استخوان و تولید ایمونوگلوبولین مونوکلونال، مشخص می‌شود. داروی آرسنیک تری اکسید (ATO) در درمان لوسمی پرومیلوسیتی حاد (APL) مورد تایید قرار گرفته و برای درمان میلوم مورد توجه واقع شده است. این مطالعه به منظور ارزیابی اثرات آرسنیک تری اکسید در بیماران مبتلا به بیماری میلوم متعدد مقاوم به درمان و عوارض احتمالی آن طراحی و اجرا گردید. **روش بررسی:** مطالعه روی بیماران میلومی که حداقل به دو درمان استاندارد مقاوم بودند و به درمانگاه یا بخش خون مرکز آموزشی-درمانی شهید قاضی طباطبایی تبریز مراجعه کرده بودند، انجام شد. پروتکل مورد استفاده شامل انفوزیون آرسنیک تری اکسید با دوز ۰/۲۵mg/kg/day طی پنج روز در هفته به مدت دو هفته متوالی و سپس دو هفته بدون درمان بود. در پایان هفته چهار بیماران از نظر پاسخ به درمان ارزیابی شدند. **یافته‌ها:** ۱۲ بیمار مقاوم به روش‌های شیمی درمانی معمول تحت درمان با آرسنیک تری اکسید قرار گرفتند. ارزیابی پاسخ به درمان بر اساس الکتروفورز پروتئین‌های سرم انجام شد. از ۱۰ بیمار، چهار بیمار (۳۳٪) بیماری ثابت، پنج بیمار (۴۱/۶٪) پیشرفت بیماری، یک بیمار (۸/۳٪) پاسخ کامل داشتند. در دو بیمار به علت افزایش آنزیم‌های کبدی بعد از هفته اول در مان قابل به بررسی پاسخ بالینی نبودیم. یک بیمار شش دوره کامل درمان را به اتمام رساند. عوارض مشاهده شده افزایش آنزیم‌های کبدی و کراتینین، نوتروپنی، تهوع، خارش، ادم اندام‌ها و اسهال بود. **نتیجه‌گیری:** درمان با آرسنیک تری اکسید (۴۱٪) پاسخ داشته نتیجه‌گیری تعدیل شود) می‌تواند باعث کنترل بیماری میلوم متعدد در بیماران مقاوم گردد.

کلمات کلیدی: میلوم متعدد مقاوم، آرسنیک تری اکسید، الکتروفورز.

زهره صناعی^{۱*}

مهتاب رضازاده^۲

جلیل واعظ قراملکی^۱

جمال عبوضی ضیایی^۱

علی اصفهانی^۱

مرتضی فوجزاده^۳

۱- گروه خون و انکولوژی

۲- داخلی

۳- فیزیولوژی

دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات خون و انکولوژی

*نویسنده مسئول، تبریز، خیابان گلگشت، بیمارستان امام رضا، مرکز تحقیقات خون و انکولوژی

تلفن: ۳۳۴۳۸۱۱-۰۴۱۱

email: sanaatz2000@yahoo.com

مقدمه

پنج، ۱۰ و ۱۵ سال به ترتیب ۳۱، ۱۰ و چهار درصد می‌باشد.^۶ میلوم متعدد یک بیماری غیرقابل بهبودی قطعی محسوب شده و بیشتر بیماران، پیشرفت بیماری و مقاومت به شیمی درمانی را تجربه می‌کنند. MM بیماری افراد پیر بوده و بسیاری از بیماران عملاً تحمل درمان‌های سنگین را ندارند. روش‌های درمانی شامل: استفاده از استروئیدها و عوامل آلکیلان خوراکی (ملفالن و سیکلوفسفامید) به تنهایی، همراه باهم یا در ترکیب با داروهای ضد سرطان دیگر می‌باشد. شیمی درمانی High Dose همراه با پیوند مغز استخوان باعث بهبود میزان بقا می‌گردد.^۷ درمان موارد عود یا مقاوم به درمان شامل گلوکوکورتیکوئیدها، ژریم‌های محتوی تالیدوماید یا Bortezomib و پیوند مغز استخوان است.^۸ آرسنیک سفید یا تری اکسید آرسنیک

میلوم متعدد (Multiple Myeloma (MM) یا دیسکرازی پلاسماسل‌ها عبارت است از تجمع پلاسماسل‌ها در مغز استخوان و تولید ایمونوگلوبولین مونوکلونال.^۱ میلوم متعدد ۱٪ کل بدخیمی‌ها و ۱۰٪ بدخیمی‌های خونی را شامل می‌شود.^{۲،۳} سن متوسط بیماران در زمان تشخیص ۶۸ سال است.^۴ بر اساس آمار در ایران در سال ۱۳۸۴ شیوع کلی بیماری ۱۲/۸۷ درصد بدخیمی‌های خونی بوده است.^۵ علائم بیماری شامل افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها، هماتوپوئز مختل، ضایعات استئولیتیک، درد و شکستگی‌های استخوانی، هیپرکلسمی، هیپراوریسمی، نارسایی کلیه و اختلالات انعقادی و هیپرویسکوزیته خون می‌باشد. میزان بقا (survival) بیماران MM در

آزمایش‌ها و دارو توسط طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز تأمین گردید. بیماران ارجاعی با کراتینین بالای دو، افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از سه برابر، بیماری قلبی با اختلال هدایتی یا سابقه ایسکمی قلبی جدید در شش ماه گذشته و یا فاصله QT بیش از ۰/۴۵ ثانیه، دیابت کنترل نشده، وجود عفونت جدی درمان نشده، سابقه تشنج تونیک‌کلونیک و نوتروپنی (گرانولوسیت کمتر از ۱۲۰۰ در میکرولیتر) پلاکت کمتر از $10^9 \times 10^9$ ، هموگلوبین کمتر از ۱۰g/dl از مطالعه حذف شدند. ATO با دوز ۰/۲۵mg/kg روزانه به‌صورت انفوزیون وریدی در مدت دو ساعت، به‌مدت پنج روز در هفته در دو هفته متوالی تجویز و تا نوبت بعدی دو هفته فاصله منظور شد. این در مان تا شش دوره قابل تکرار بود. بیماران در طول انفوزیون از نظر علائم حیاتی و عوارض آلرژیک مورد بررسی قرار می‌گرفتند. در روزهای شیمی درمانی، ECG بیماران از نظر فاصله QT کنترل شد. در پایان هفته‌های اول و دوم آزمایشات CBC، آنزیم‌های کبدی، میزان الکترولیت‌ها و کراتینین سرم به‌عمل آمده و در صورت غیرطبیعی بودن از ادامه در مان ممانعت به‌عمل می‌آمد. در پایان هفته چهارم هر دوره درمانی، بیماران از نظر پاسخ به درمان بالینی، کاهش دردهای استخوانی، عوارض به‌وجود آمده طی درمان، میزان الکتروفورز پروتئین‌های سرم و β_2 -microglobuline بررسی می‌شدند. در صورت پاسخ به درمان نسبی یا ثابت ماندن بیماری، درمان بیمار ادامه می‌یافت ولی در صورت بروز عارضه خطیر مانند طولانی شدن فاصله QT، افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از سه برابر، کراتینین بالاتر از دو، واکنش حساسیتی، نوروپاتی و یا شواهدی به نفع پیشرفت بیماری و همچنین عدم رضایت بیمار به ادامه درمان، درمان کنار گذاشته می‌شد. پاسخ به درمان بر اساس میزان کاهش در الکتروفورز پروتئین‌های سرم در انتهای هفته چهار به‌صورت زیر تعریف شد:

پاسخ کامل (CR): Complete Response (CR): حذف کامل پروتئین M در الکتروفورز. پاسخ نسبی (PR): Partial Response (PR): کاهش پروتئین M بیش از ۵۰٪ در سرم. پاسخ جزئی (MR): Minor Response (MR): کاهش ۲۵-۴۹٪ پروتئین M. بیماری ثابت (Stable disease): کاهش کمتر از ۲۵٪ پروتئین M سرم پیشرفت بیماری (Progression) یا عدم پاسخ به درمان: افزایش بیش از ۲۵ درصد پروتئین M سرم، ایجاد هیپرکلسمی، پلاسماسیتوما یا ضایعات استخوانی جدید. در نهایت داده‌های

Arsenic Trioxide (ATO) در سال ۲۰۰۰ توسط FDA و در سال ۲۰۰۲ در اروپا برای درمان موارد عود یا مقاوم APL مورد استفاده قرار گرفت.^۱ تاثیر درمانی آرسنیک در بدخیمی رده سلول‌های لنفاوی و CML و بدخیمی‌های غیرهماتولوژیک مثل تومورهای کبد و کیسه صفرا، کانسره‌های پانکراس، کلیه و پروستات امیدبخش بوده است.^۹ دوز مورد استفاده برای درمان بدخیمی‌ها ۰/۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۰/۱۵mg/kg) یا (۰/۲۵mg/kg) در روز با سرعت انفوزیون ۴-۱ ساعت می‌باشد. در مطالعه Berenson، ۲۹ درصد بیماران بعد از در مان با ATO ۲۵٪ کاهش در پروتئین M را نشان داد.^{۱۰} Hussein در مطالعه دیگری روی این دارو کاهش ۲۵٪ در پروتئین M در هشت بیمار (۳۳٪) و تثبیت بیماری در شش بیمار (۲۵٪) را مشاهده کرد.^{۱۱} گروه Munshi و همکارانش، در یک کارآزمایی بالینی با دوز متفاوت نیز پاسخ درمانی ایجاد کردند که در دو بیمار ماندگار بود.^{۱۲} Rousselot با همان دوز در مدت زمان ۳-۱ هفته تثبیت بیماری یا کاهش جزئی در سطح پروتئین M را گزارش کرد.^{۱۳} مطالعات دیگری اثر آرسنیک را در ترکیب با داروهای دیگر مانند اسید اسکوربیک، استروئید و Melphalan بر روی میلوم متعدد مقاوم به درمان را بررسی کردند که نتایج مثبتی به‌همراه داشته است.^{۱۴-۱۸} هدف از انجام این مطالعه ارزیابی پاسخ به ATO در بیماران مبتلا به MM مقاوم و بررسی عوارض احتمالی آن می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی- مقطعی در مرکز آموزشی درمانی قاضی طباطبایی تبریز، در طی سال‌های ۸۷-۸۶ انجام شد. بیماران مبتلا به میلوم متعدد که حداقل به دو روش درمان استاندارد مقاوم بودند به‌صورت تمام شماری انتخاب شدند. بیماران در صورت داشتن نمره کارنوفسکی بالای ۶۰، میزان بقای قابل انتظار حداقل سه ماه و عدم وجود بیماری ناتوان‌کننده زمینه‌ای دیگر با اخذ رضایت‌نامه کتبی تحت درمان قرار می‌گرفتند. آزمایشات ابتدایی لازم شامل CBC, BUN, Cr, AST, ALT, T3, T4, FBS, Mg, Ca, P, Na, K, ALP, Bil-T, Bil-D, β_2 -microglobuline, TG, TSH، الکتروفورز پروتئین‌های سرم و ECG از بیماران به‌عمل می‌آمد. در این مطالعه از داروی آرسنیک تری‌اکسید ساخت شرکت سینا دارو (ویال ۱۰ میلی‌لیتری محتوی ۱۰ میلی‌گرم دارو) استفاده گردید. هزینه انجام

بیماری فوت کردند. در هر سیکل در صورت پاسخ به درمان نسبی یا ثابت ماندن بیماری، درمان بیمار ادامه می‌یافت ولی در صورت بروز عارضه خطرناک مانند طولانی شدن فاصله QT، افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از سه برابر، کراتینین بالاتر از دو، واکنش حساسیتی، نوروپاتی و یا شواهدی به نفع پیشرفت بیماری و همچنین عدم رضایت بیمار به ادامه درمان، درمان کنار گذاشته می‌شد.

پاسخ به درمان در پایان هر دوره بر اساس بررسی میزان الکتروفورز پروتیین خون ارزیابی شد. از ۱۲ بیمار، چهار بیمار (۳۳٪) بیماری ثابت (Stable disease)، پنج بیمار (۴۱/۶٪) پیشرفت بیماری (Progression)، یک بیمار (۸/۳٪) پاسخ کامل (Complete Response) (CR). در دو بیمار به علت افزایش آنزیم‌های کبدی بعد از هفته اول در مان قابل به بررسی پاسخ بالینی نبودیم. در سه بیماری که نتوانستند سه یا بیشتر سیکل در مانی با ATO را تحمل کنند کاهش در میزان β_2 microglobuline دیده شد. در طی درمان بیماران از نظر عوارض ATO مورد بررسی قرار گرفتند. یک مورد افزایش آنزیم‌های کبدی یک مورد افزایش کراتینین یک مورد نوتروپنی. عوارضی مانند تورم و قرمزی پوست در اندام‌های تحتانی، تهوع، استفراغ، خارش، اسهال غیرعفونی و تشدید درد مشاهده شد که با درمان‌های علامتی یا خودبه‌خود برطرف شدند. هیچ موردی از نوروپاتی یا افزایش فاصله QT مشاهده نشد.

جمع‌آوری شده مورد بازبینی و تکمیل نهایی قرار گرفته و تا حد امکان موارد لازم از پرونده‌های درمانگاهی بررسی مجدد گردید. داده‌ها با استفاده از روش آمار توصیفی (میانگین \pm انحراف معیار فراوانی (درصد)) و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویراست ۱۳ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

در طی این مدت ۱۲ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. چهار نفر (۳۳/۳٪) زن و هشت بیمار (۶۶/۸٪) مرد بودند. بیماران بین ۳۸ تا ۷۵ سال سن داشتند و میانگین سنی $58/66 \pm 12/09$ سال بود. مشخصات بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. از ۱۲ بیمار مورد مطالعه، ۱۲ بیمار یک دوره درمان را کامل کردند. در سیکل اول هشت بیمار از ادامه درمان خارج شدند، دو بیمار به علت افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از سه برابر در هفته اول (در این بیمار امکان بررسی پاسخ به درمان به علت عدم انجام آزمایشات مورد نیاز انجام نشد)، یک بیمار به علت مشکل قلبی (افزایش QT دیده نشد) یک بیمار به علت افزایش تست‌های کلیوی و چهار بیمار به علت پیشرفت بیماری از ادامه درمان حذف شدند. در سیکل دوم (n=۴)، در سیکل سوم (n=۳)، در سیکل چهارم (n=۳)، در سیکل پنجم (n=۲)، در سیکل ششم (n=۱) بیمار درمان با آرسنیک را ادامه دادند. دو بیمار حین مطالعه به علت پیشرفت

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک بیماران

بیمار	سن (سال)	جنس	درمان‌های قبلی	زمان شروع بیماری (سال)	وضعیت بالینی	الکتروفورز پروتیین	دوره درمانی با ATO
۱	۷۵	مرد	M+P, THAL	۴	۶۰	γ	۱
۲	۶۲	مرد	M+P, VAD	۲	۶۰	γ	۱
۳	۵۳	زن	M+P, CTX+DEX	۱۰	۱۰۰	γ	۱
۴	۶۲	مرد	M+P, VAD	۶	۹۰	γ	۱
۵	۴۲	مرد	M+P, VAD, THAL	۲	۱۰۰	γ	۶
۶	۴۱	زن	M+P, VAD	۲	۶۰	β	۱
۷	۶۹	مرد	M+P, VAD	۴	۸۰	α	۱
۸	۶۲	زن	M+P, VAD	۵	۶۰	β	۴
۹	۷۳	مرد	VAD, THAL	۳	۶۰	γ	۱
۱۰	۷۵	مرد	M+P, VAD, THAL	۴	۷۰	γ	۵
۱۱	۳۸	زن	VAD, THAL	۴	۶۰	β	۲
۱۲	۶۰	مرد	M+P, VAD, THAL	۴	۶۰	γ	۱

ATO=آرسنیک تری‌اکسید، M=ملفان، P=پردنیزولون، VAD=وین کریستین، دوکسوروبیسین، دگزامتازون، THAL=تالیدومید، CTX=سیکلوفسفامید، DEX=دگزامتازون

بحث

شدید نیازمند مداخله جدی یا نارسایی کبدی نیازمند قطع دارو گزارش شده‌اند و در مقایسه می‌توان گفت استفاده از دارو با دوز بالاتر در دوره‌های منقطع مانند این مطالعه به جای دوزهای روزانه پایین‌تر پیوسته بهتر توسط بیماران تحمل می‌شود.^{۱۰،۱۱،۱۴} در این مطالعه، با ارزیابی‌های مکرر بیماران در طی درمان مودی از طولانی شدن فاصله QT مشاهده نشد. در سایر مطالعات انجام شده روی بیماران میلومی هم مواردی از این عارضه گزارش نشده است.^{۱۴-۸} همچنین مودی از نوروپاتی در بیماران تحت درمان طی معاینات دیده نشد. این یافته در مطالعه با پروتکل مشابه در ۲۴ بیمار میلومی نیز گزارش نشده است.^{۱۰} در دو مطالعه دیگر با دوز ۰/۱۵mg/kg در روز نیز مودی از نوروپاتی اشاره نشده است.^{۱۴-۸} در حالی که این عارضه در درمان بیماران APL تا ۲۰ درصد نیز گزارش شده است.^{۱۹} در سه بیماری که توانستند سه یا بیشتر سیکل درمانی با ATO را تحمل کنند کاهش در میزان β_2 -microglobuline دیده شد که در مطالعات مشابه اشاره‌ای به ارزش اندازه‌گیری β_2 -microglobuline ارزیابی پاسخ به در مان با ATO دیده نشده است که می‌تواند زمینه مطالعات کامل‌تری در این مورد باشد. در مجموع می‌توان گفت عوارض گزارش شده برای آرسنیک تری‌اکسید در بیماران میلومی مقاوم از عوارض آن در درمان بیماران لوسمیگ بوده و قابل تحمل‌تر است. ارزش این تفاوت با یادآوری سن بالای این بیماران، داشتن مشکلات زمینه‌ای و بیماری‌های مزمن همراه بیشتر آشکار می‌شود. البته دقت بیشتر در انتخاب بیماران برای دریافت دارو به‌خصوص در مورد عملکرد کلیوی و کبدی قبل از شروع درمان ضروری به نظر می‌رسد. در صورت عدم پیشرفت بیماری یا بروز عوارض جدی درمان با آرسنیک باید ادامه یابد چون می‌تواند باعث تثبیت شرایط بیمار شود. تاثیر بالینی و عوارض ناخواسته قابل قبول آرسنیک تری‌اکسید در بیماران این مطالعه علی‌رغم تعداد کم بیماران نشان داده شد، این مطالعه می‌تواند شروعی برای ارزیابی‌های بیشتر این روش درمانی و استفاده از آن به تنهایی، یا در ترکیب با داروهای دیگر بوده و نویدبخش درمان بیماران مقاوم به درمان میلومی گردد. سپاسگزاری: قدردانی و تشکر از مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز جهت حمایت مالی، آقایان دکتر صادق پور ابراهیم (آزمایشگاه دانش) و آقای دکتر محمدرضا دهقانپان. این مقاله منتج از پایان‌نامه دکتر مهتاب رضازاده می‌باشد.

این مطالعه نشان داد آرسنیک تری‌اکسید می‌تواند روی بیماران مبتلا به میلوم مقاوم به درمان استاندارد اثر درمانی حداقل به‌صورت جلوگیری از پیشرفت بیماری داشته باشد. درمان بیماران مقاوم همراه با دشواری‌های بسیار می‌باشد. احتمال پاسخ به درمان‌های بعدی در آنان پایین بوده و عوارض درمان‌های قبلی و مزمن شدن سیر بیماری و اضافه شدن ارگان‌های درگیر یا افزایش شدت درگیری قبلی نیز احتمال تاثیر مداخلات بعدی را کاهش می‌دهد. در این مطالعه در پایان دوره اول در چهار بیمار (۳۳/۵٪) سیر بیماری ثابت ماند و در پنج بیمار (۴۱/۶٪) پیشرفت بیماری دیده شد. در نهایت یک بیمار (۸٪) با دریافت ۶۰ روز کامل بدون داشتن عارضه مشخص، پاسخ کامل داشت از طرف دیگر پاسخ نسبی در هیچ بیماری دیده نشد. در مطالعه مشابه با همین پروتکل درمانی روی ۲۴ بیمار مقاوم به درمان انجام شده، در دوره درمانی با متوسط ۶۷/۵ روز، ۳۳ درصد بیماران پاسخ به درمان نسبی و ۲۵ درصد بیماری ثابت داشتند.^{۱۱} در یک کارآزمایی بالینی دیگر، اثر ATO روی ۱۴ بیمار مقاوم با دوز ۰/۱۵mg/kg روزانه در مدت ۶۰ روز ارزیابی شد. در پایان دوره پاسخ درمانی در سه بیمار قابل توجه بود: یک بیمار ۷۵ درصد و دو بیمار دیگر ۵۰ و ۲۵ درصد کاهش پروتیین M داشتند. در هشت بیمار، فعالیت بیماری ثابت ماند و سه بیمار دچار پیشرفت بیماری شدند.^{۱۴} در مطالعه دیگری با همان دوز به مدت ۱۴ روز مداوم در ماه، کاهش ۲۵-۴۹ درصدی پروتیین M در سه بیمار از ۱۰ نفر و بیماری ثابت در چهار بیمار ایجاد شد. متوسط دریافت درمان ۳۵ روز و حداکثر ۵۶ روز بود.^۸ به نظر می‌رسد افزایش طول دوره درمان در مجموع باعث افزایش پاسخ درمانی در بیماران می‌شود. هر چند با توجه به تنوع پروتکل‌های به‌کار رفته در مطالعات و تعداد کم بیماران آنها هنوز امکان تعریف یک پروتکل درمانی دقیق با این دارو امکان‌پذیر نمی‌باشد. درمان با آرسنیک توسط بیماران قابل تحمل بوده و عوارض غیرقابل کنترل کمتر مشاهده شد. نوتروپنی ایجاد شده در یک بیمار با درمان آنتی‌بیوتیکی و به‌صورت سرپایی درمان شده و نیاز به مداخله بیشتر پیدا نکرد. همچنین افزایش آنزیم‌های کبدی در بیمار دیگر نیز تنها با پی‌گیری بیمار و بدون عارضه به حد اولیه برگشت. در مطالعات مشابه برای این موارد نیز تنها موارد اندکی از نوتروپنی

References

1. Saunders G. Overview of drug therapy for multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract* 2005;11(3):83-100.
2. Chng WJ, Lau LG, Yusof N, Mow BM. Targeted therapy in multiple myeloma. *Cancer Control* 2005;12(2):91-104.
3. Grad JM, Bahlis NJ, Reis I, Oshiro MM, Dalton WS, Boise LH. Ascorbic acid enhances arsenic trioxide-induced cytotoxicity in multiple myeloma cells. *Blood* 2001;98(3):805-13.
4. Munshi NC, Longo DL, Anderson KC. Plasma cell disorders. In: Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, et al: Harrison's principle of internal medicine, Vol 1, 17th edition. Mc Graw Hill, United state, (2008),p. 701- 705.
5. مرکز مدیریت بیماریها. گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۱۳۸۴. معاونت غیرواگیر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی. ۱۳۷۵.
6. UpToDate 16.3: Clinical and laboratory manifestations of multiple myeloma [Online]. Available from: URL:<http://www.uptodate.com/online/content/topic>
7. Munshi NC. Recent advances in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2004;41(2 Suppl 4):21-6.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma [Online]. 2006. Available from: URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/multiple_myeloma.pdf
9. Ravandi F. Arsenic trioxide: expanding roles for an ancient drug? *Leukemia* 2004;18(9):1457-9.
10. Berenson JR, Boccia R, Siegel D, Bozdech M, Bessudo A, Stadtmauer E, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicentre, phase II, single-arm study. *Br J Haematol* 2006;135(2):174-83.
11. Hussein MA, Saleh M, Ravandi F, Mason J, Rifkin RM, Ellison R. Phase 2 study of arsenic trioxide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;125(4):470-6.
12. Munshi NC, Tricot G, Desikan R, Badros A, Zangari M, Toor A, et al. Clinical activity of arsenic trioxide for the treatment of multiple myeloma. *Leukemia* 2002;16(9):1835-7.
13. Rousselot P, Larghero J, Arnulf B, Poupon J, Royer B, Tibi A, et al. A clinical and pharmacological study of arsenic trioxide in advanced multiple myeloma patients. *Leukemia* 2004;18(9):1518-21.
14. Hayashi T, Hideshima T, Anderson KC. Novel therapies for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;120(1):10-7.
15. Borad M, Swift RA, Sadler K, Yang H, Berenson JR. Melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid (MAC) is effective in the treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. *Blood* 2003;102:827a.
16. Bahlis NJ, McCafferty-Grad J, Jordan-McMurry I, Neil J, Reis I, Kharfan-Dabaja M, et al. Feasibility and correlates of arsenic trioxide combined with ascorbic acid-mediated depletion of intracellular glutathione for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002;8(12):3658-68.
17. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3852-60.
18. Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, Sanderson R, Anaissie E, Walker R et al. Plasma cell myeloma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TI, Seligsohn U, Kaushansky K, et al, editors. Williams Haematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1501-3.
19. Alimoghaddam K, Sharifabrizi A, Tavangar M, Sanaat Z, Rostami Sh, Jahani M, et al. Anti-leukemic and anti-angiogenesis efficacy of arsenic trioxide in new cases of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2006;47(1):81-8.

Evaluation of response to arsenic trioxide in patients with refractory multiple myeloma

Received: October 28, 2009 Accepted: December 02, 2009

Abstract

Zohreh Sanaat M.D.^{1*}
Mahtab Rezazadeh M.D.²
Jalil Vaez Gharamaleki M.D.¹
Jamal Eivazi Ziae M.D.¹
Ali Esfahani M.D.¹
Morteza Ghojazadeh M.D.³

1- Department of Hematology & Oncology.

2- Department of Internist.

3- Department of Physiologist.

Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Iran.

Background: Multiple myeloma is a plasma cell dyscrasia characterized by proliferation of plasma cells in bone marrow associated with the production of monoclonal immunoglobulins. In recent years, the use of arsenic trioxide, formerly approved for treatment of acute promyelocytic leukemia has been considered for refractory myeloma treatment. This study was designed and carried out to evaluate the efficacy and possible side effects of ATO on patients with refractory multiple myeloma.

Methods: This study carried out on myeloma patients whose diseases were at least refractory to two standard treatment regimens conducted in Ghazi Tabatabaei Hospital in Tabriz- Iran. Arsenic trioxide was administered as an intravenous infusion at a dose of 0.25 mg/kg/d for 5 d/week during the first two consecutive weeks of each 4-week cycle with two week rest. Patients who completed one 4-week cycle were evaluated for response to treatment.

Results: Twelve patients with refractory disease to conventional treatment regimens received arsenic trioxide. The response to the treatment assessed based on the amount of serum proteins electrophoresis of the 10 patients. Stable disease observed in four patients (33%), progressive disease in five patients (41.6%), complete response in one (3.8%) and the remaining two patients could not be assessed for response (because of increased liver enzymes after the first week). One patient completed six cycles. Some adverse events such as: increase liver enzymes and serum creatinine, neutropenia, pruritus, nausea, vomiting, lower extremities edema, and noninfectious diarrhea were observed.

Conclusions: The use of arsenic trioxide is promising in treatment of refractory multiple myeloma.

Keywords: Arsenic trioxide, refractory, multiple myeloma, protein electrophoresis.

*Corresponding author: Hematology and Oncology Research Center, Emam Reza Hospital, Golghast st, Tabriz, Iran.
Tel: +98-411-3343811-13
email: sanaatz2000@yahoo.com