

# Arsenik Trioksitin Multiple Myeloma Tedavisindeki Önemi

Çağla AKAY

Pensilvanya Üniversitesi, ABD

**H**abis hematolojik tümörlerin içinde ikinci sıklıkla görülen, ve toplam primer kemik tümörlerinin %27'sini oluşturan multiple myeloma (MM), kemik iliğinde anormal immunoglobulin üreten klonal plazma hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Plazmositoza bağlı olarak vücut genelindeki kemiklerde görülen multifokal litik lezyonlar ayırıcı özelliklerindedir. En sık tutulum vertebra (%66) olup; lezyonlar daha az sıklıkla kaburgalar (%44), kafatası (%41) ve pelviste (%28) görülmektedir. Ortalama tanı konma yaşı 65 ile 70 yaş arasında olup, daha sıklıkla erkeklerde görülmektedir. Hastalığın diğer bulguları arasında hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve anemi yer almaktadır.

Multiple myeloma'nın kesin tedavisi olası değildir, bu nedenle tanı sonrası hastalığın kontrol altına alınması ve remisyon süresinin olabildiğince uzatılması başlıca amaç haline gelmiştir. Multiple myeloma tedavisinde ilk tedavi seçeneğinde deksametazon, cyclophosphomide ile vinkristin-doksorubisin-deksametazon (VAD) yer almaktadır. Tedavi yan etkilerine tolerans gösteremeyen hastalarda ise düşük doz melfalan ve prednizon seçilmektedir. Semptomatik paraproteineminin neden olduğu hiperviskosite için ise plazmaferez uygulanmaktadır. 65 yaşının altında, yaygın organ tahribiyle beraber görülen ilerleyici myeloma tanısı alan hastalarda standard terapi olarak genelde, steroid bazlı başlangıç kurunu takiben yüksek doz melfalan uygulanmakta ve otolog periferik kök hücre nakli tedavi planında yer almaktadır. Yapılan geniş çaplı randomize araştırmalarda bu yaklaşımların hastalıktan temiz sağ kalım ve toplam sağ kalım oranını yükselttiği görülmektedir. Ancak, tüm bunlara rağmen, multiple myeloma'da

5 yıllık sağ kalım oranı son 20 yıl içinde %25 ten ancak %33'e çıkmıştır ve 10 yıllık sağ kalım oranı %10'un altındadır. İlginç olarak, aynı süre içinde tüm kanserlerde sağ kalım oranının %51'den %68'e çıktığı görülmektedir. Bu farkın en önemli nedeni ise multiple myeloma hastalarının büyük bir çoğunluğunda tedavi sonrası ya hastalığın tekrarlaması ya da tedaviye direncin ortaya çıkmasıdır.

Hastalığın tekrarlamasının kaçınılmaz olduğu bu durumda, uzun süreli remisyonu sağlayabilecek idame tedavileri giderek önem kazanmaktadır. Son zamanlarda nonmyeloablative allojenik kök hücre transferi, otolog kök hücre transferine ek veya alternatif olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, talidomid, lenalidomid ve proteasome inhibitörü bortezomib yeni alternatifler arasında yer almaktadır. Bu yeni kemoterapotik ajanların tek olarak veya diğer konvansiyonel tedavi biçimleriyle birlikte yer aldığı yeni protokoller hastalıktan temiz sağ kalım oranlarını iyi yönde etkilemiş olsa da, bu yeni tedavi şekilleri de kendi içlerinde ciddi risk ve yan etkiler taşımaktadır. Talidomid'in önemli yan etkileri arasında teratojenite ve periferik nöropati yer almaktadır. Talidomidin bir türevi olan lenalidomid kullanımı üçüncü / dördüncü derece nötropeni, trombositopeni ve anemiye neden olabilmektedir. Bortezomib uygulanan multiple myeloma hastalarında sitopeni, periferik nöropati, ve nadir de olsa tümör lizis sendromu görülebilmektedir. Son olarak, allojenik kök hücre transferi yapılan hastaların yaklaşık %10'u, birincil hastalıklarından bağımsız olarak, ciddi risk taşımaktadırlar. Sonuç olarak, multiple myelomanın hem başlangıç, hem idame tedavisinde güvenle kullanılabilir-

cek, yan etkileri kabul edilebilir düzeyde, güvenli kemoterapotik ajanlara hala ihtiyaç vardır.

Arsenik trioksit ( $As_2O_3$ ), son yıllarda multiple myeloma tedavisinde yeni bir seçenek olarak ilgi görmeye başlamıştır. Arsenikli bileşiklerin güçlü karsinojen özelliklere sahip olduğu ve bir çok kanser türüyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Diğer yandan, bu bileşikler gerek geleneksel çin tıbbında, gerek batı tıbbında yakın zamana kada özellikle kronik myeloid lösemisinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, uzun süreli arsenik tedavisinin neden olduğu ciddi toksisite ve modern radyoterapi ve kemoterapinin ilerlemesi nedeniyle arseniğin kullanımı ortadan kalkmıştır. Ancak, 1996'dan başlayarak, arseniğin anti-kanser etkilerini gösteren çok sayıda araştırma sonucunda arsenik yeniden keşfedilmiş ve arseniğin bir türevi olan arsenik trioksit Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından 2000 yılında retinoik asite dirençli akut promyelositik lösemi tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Son on yıldır, arsenik trioksitin tek başına veya diğer ajanlarla birlikte, başta multiple myeloma olmak üzere, myelodisplastik sendrom ve çeşitli solid tümörler üzerindeki etkileri üzerine çok sayıda temel ve klinik araştırma yapılmaktadır.

Arsenik trioksit kemoterapotik etkisini kanser hücrelerinde apoptoza neden olarak göstermektedir ancak bu apoptozun nasıl gerçekleştiği tam olarak belli değildir. Bir olasılık olarak, all trans retinoik asit (ATRA) gibi, arsenik trioksit, t(15:17) translokasyonunun bir ürünü olan PML-RAR $\alpha$  füzyon proteini ya da t(11:17) translokasyonunun ürünü olan PLZF-RAR $\alpha$  füzyon proteininin bir parçası olan RAR $\alpha$  bölümüne bağlanarak PML protein seviyesini düşürmektedir. Sonuç olarak, p21 seviyesinin artması ile hücreler hücre siklusunun G1 evresinde arrest olmaktadır. İlginç olarak, arsenik trioksit PML-RAR $\alpha$  füzyon proteini ekspres etmeyen hücrelerde de güçlü bir apoptoza neden olmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmese de çeşitli olasılıklar vardır. Arsenik trioksitin mitokondriya membrane potansiyelini düşürerek hücre içinde reaktif oksijen ürünlerinin seviyesini artırdığı gösterilmiştir; bunun sonucunda hücre intrinsik apoptoz yolu aktive olmaktadır. Ayrıca, p38 mitogen-activated protein (MAP) ve ERK kinaz yollarının da arsenik trioksit tarafından tetiklendiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Son olarak, arsenik trioksitin vascular endothelial growth factor (VEGF) üretimini azaltarak tümör anjiyogenezini engellediği düşünülmektedir.

Multiple myeloma'da arsenik trioksitin etki mekanizmaları üzerine laboratuvarımızda yaptığımız çalışmalarda arsenik trioksitin bir tümör baskılayıcı geni olan p53 ile ilişkisine odaklandık. p53, UV ve  $\gamma$  radyasyon, hipoksi ve viral enfeksiyon gibi çeşitli nedenlerle meydana gelen DNA zedelenmesinde hücrenin apoptozu veya hücre siklusu arrestine neden olan genleri kontrol etmektedir. Bilindiği üzere p53 tüm kanserlerin %50'sinden fazlasında mutasyona uğramıştır. Daha da önemlisi p53 delesyonu olan multiple myeloma hastalarında ortalama hayatta kalım süresi delesyon olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha kısadır.

Wild-type ve mutant p53 eksprese eden multiple myeloma hücre serilerini kullanarak yaptığımız in vitro çalışmalarda gözlemlediğimize göre arsenik trioksit mutant p53 eksprese eden hücrelerde başlıca ekstrinsik apoptoz yolunu aktive etmektedir. Bu hücre serisinde, arsenik trioksitin hücre membranında APO2/TRAIL ve APO2/TRAIL reseptörlerini upregüle ettiğini gözlemledik. Bunun devamında kaspaz 8 / BID / Bax yolunun aktive olduğunu, akabinde mitokondriya membranının erken depolarize olduğunu gördük. Sonuçta, AIF'nin mitokondriyadan salındığını ve efektör kaspaz 3'ü aktive ederek çekirdek / hücre apoptozine neden olduğunu gösterdik. Bu hücrelerde sitokrom c ve SMAC'in sitozole salınması ve kaspaz 9'un aktivitesi ile belirlediğimiz intrinsik apoptoz yolunun ise ölmekte olan hücrede ikincil bir olay olduğunu düşünmekteyiz. Diğer taraftan, fonksiyonel p53 ihtiva eden multiple myeloma hücrelerinde, arsenik trioksit başlıca p21 seviyesini yükselterek hücrenin, hücre siklusunun G1 evresinde durmasına neden olmaktadır. Bu hücrelerde, Bax'in BID'den bağımsız olarak, p53 tarafından aktive olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumda, Bax mitokondriyaya geçmekte ve sitokrom c ve SMAC'in sitozole salınımı ve kaspaz 9'a bağımlı mitokondriya / intrinsik apoptozunu tetiklemektedir.

Arsenik trioksitin p53'e bağlı olarak değişik apoptoz yollarını aktive ettiğini, sıcaklığa bağlı olarak p53 fonksiyonunu kontrol ettiğimiz hücre serilerinde, ve siRNA tekniğiyle p53 ve p21 seviyelerini baskıladığımız hücre serilerinde de tekrar gözlemledik. Aynı çalışmalarda, p53'ü kontrol eden mekanizmalara baktığımızda, wild-type p53 ihtiva eden hücre serilerinde arsenik trioksitin hsp27'yi aktive ederek hücrenin G1 evresinde durduğunu gördük.

Sonuçta, myeloma hücrelerinde p53 durumuna bağlı olarak arsenik trioksit öncelikli olarak ya mitokondriyal / intrinsik ya da ekstrinsik apoptoza neden olmaktadır. Ayrıca, arsenik trioksitin hematolojik toksisitesinin nispeten az olması, hücrelerin G1 evresinde durmasıyla açıklanabilir. Bilindiği üzere, hücreler için G1 hücre sıklus bloku, G2/M hücre sıklus blokuna göre daha az toksik ve geri dönülebilir bir durumdur.

Klinik çalışmalara baktığımızda ise çeşitli merkezlerde yürütülen araştırmalarda, arsenik trioksit hem tek olarak hem de diğer kemoterapötik ajanlarla beraber multiple myeloma olgularında kullanılmaktadır. Relaps olmuş ve konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen myeloma hastalarında tek ajan olarak kullanılan arsenik trioksit ile %21 - %33'ünde fayda sağlamıştır.

Arsenik trioksitin diğer ajanlar ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda arsenik trioksitin beraberinde askorbik asit yer almakta, üçüncü ajan olarak ta melfalan, deksametazon veya bortezomib eklenmiştir. Askorbik asidin tedavi planına eklenmesinin nedeni ise askorbik asidin hücre içi glutatyon depolarını boşaltarak, glutatyon'un arsenik trioksitin ürettiği reaktif oksijen ürünlerinin seviyesini düşürmesini engellemesi ve böylelikle arsenik trioksitin etkinliğini artırmasıdır.

Yapılan çalışmalara baktığımızda, örnek olarak melfalan-arsenik trioksit-askorbik asit üçlüsünün kullanıldığı bir çalışmada tüm cevap oranı (TÇO)

%48, progresyondan bağımsız süre (PBS) ortalama 7 ay iken; bortezomib-arsenik trioksit-askorbik asit kombinasyonunun kullanıldığı başka bir grupta TCO %27 ve PBS ortalama olarak 5 ay olarak bildirilmiştir. Deksametazon-arsenik trioksit-askorbik asit kürüne TCO ise %40, PBS ortalama 4 ay olarak görülmektedir.

Diğer taraftan, örneğin bortezomibin tek veya melfalan ya da deksametazon ile beraber ikili kullanıldığı çalışmalara baktığımızda bu yüzdeler daha yüksektir (tek bortezomib ile TCO %35-50, bortezomib-melfalan ile TCO %68, bortezomib-deksametazon ile TCO %73). Her ne kadar bu kombinasyonlar daha başarılı sonuçlar vermiş ise de, bu tedavilerin yan etkileri daha şiddetlidir. Ayrıca, şu da unutulmamalıdır ki, üçlü tedavide kullanılan arsenik trioksit, bu çalışmalarda yer almış tekrar eden / tedaviye dirençli hastalığa sahip, ileri yaşta, genel durumu bozuk olan hastalarda iyi tolere edilmiştir. Nadiren görülen yan etkiler arasında düşük derecede (1-2) hematolojik yan etkiler ve uzamış QT aralığı geçici olup, genelde geri dönüşümlü olarak bildirilmiştir.

Sonuçta, gerek klinik öncesi, gerek klinik araştırmaların göstermiş olduğu üzere arsenik trioksit başta tedaviye dirençli ve tekrarlanmış vakalar olmak üzere özellikle kombinasyon tedavisinde önemli bir alternatiftir. Ayrıca, hücre içinde, birden fazla moleküler yol üzerinden etkisini gösteren arsenik trioksit, ileride diğer hematolojik kanserlerin tedavisinde de bir alternatif olarak düşünülebilir.