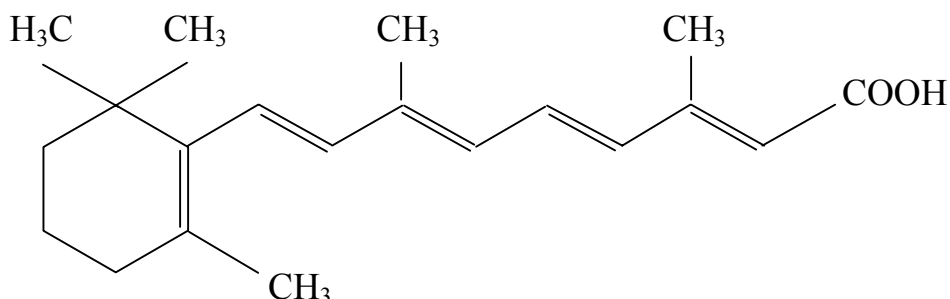


Acido trans-retinoico

Acido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilcicloes-1-enil)nona-2,4,6,8-*tutto-trans*-tetraenoico, Acido (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilcicloes-1-enil)nona-2,4,6,8-tetraenoico.

$C_{20}H_{28}O_2$



E' derivato dalla vit. A per sostituzione del gruppo alcolico OH col gruppo carbossilico COOH, da oltre 20 anni fa parte integrante del protocollo antitumorale del Prof. Di Bella (MDB), da qualche anno è stato "scoperto" dalla ricerca medico scientifica ed è oggetto di una serie particolarmente vasta e crescente di studi sia clinici sia sperimentali, che ne hanno confermato, come per gli altri componenti del MDB, la piena valenza sia preventiva che terapeutica nelle neoplasie.

Particolarmente numerosi sono i lavori sull'impiego dell'Ac. Retinoico sia nelle forme leucemiche sia in diversi tumori solidi, come nella prevenzione. Tra le pubblicazioni relative alle forme leucemiche ricordiamo quella di Adamson e AA (1, 2) (*Semin Ematol*, 1994) che hanno utilmente impiegato l'Ac. retinoico nella leucemia acuta promielocitica. Studio analogo, con un approfondimento del meccanismo d'azione dell'Ac. retinoico è stato effettuato da Cornic e AA (*Bull Cancer*, 1992). Dulaney e AA (16), "Uso dell'Ac. Trans Retinoico nella leucemia promielocitica acuta", *Ann Pharmacother*, 1993. Eardley e AA (17) (*Leucemia*, 1994) hanno ottenuto con l'Ac. retinoico la remissione di leucemie promielocitiche acute e ne hanno comparato gli effetti terapeutici con la chemio. Frankel (22) (*Oncology*, 1992) ha studiato il meccanismo recettoriale d'azione dell'Ac. Retinoico nella leucemia promielocitica acuta. Fukutani e AA (23) (*Leucemia*, 1995) hanno approfondito gli effetti recettoriali e sulla trascrizione genica dell'Ac. Retinoico nelle leucemie. Hassan e AA (25) (*Cancer Chemoter Pharmacol*, 1990) hanno studiato, insieme ad altri principi terapeutici l'effetto dell'Ac Retinoico nelle leucemie mieloidi acute, documentando l'effetto di ridifferenziazione dei blasti e delle cellule tumorali. Li J. e AA (35) (*Leuk Res*, 1992) hanno confermato l'induzione alla ridifferenziazione dell'Ac. Retinoico e altri principi attivi nelle leucemie mielomonocitiche. Miller e AA (42) (*Important Adv Oncol*, 1993) hanno approfondito i meccanismi d'azione recettoriali dell'Ac. Retinoico nel trattamento della leucemia acuta promielocitica. Sacchi e AA (51) (*Haematologica*, 1997) hanno esteso lo studio e la risposta all'impiego dell'Ac. retinoico a varie patologie tumorali maligne ematologiche. Tallman (57, 58, 59) in diverse pubblicazioni (*Semin Hematol* 1994, *Leucemia* 1996, *Blood Rev* 1994) ha documentato l'effetto terapeutico dell'Ac. Retinoico nella leucemia mieloide acuta, in quella promielocitica e in varie altre forme leucemiche.

Questo piccolo campione di una letteratura particolarmente vasta sulle indicazioni dei retinoidi nelle forme leucemiche, è caratterizzata da una notevole uniformità e concordanza circa la loro efficacia e tollerabilità, particolarmente rilevanti se comparate alla chemioterapia.

Relativamente ai tumori solidi gli studi si estendono a quasi tutte le forme tumorali e localizzazioni neoplastiche. Tra i lavori relativi alle neoplasie delle vie respiratorie: Arnold (5) (*J*

Natl Canc Inst, 1994) ha studiato la risposta al trattamento con Ac. Retinoico e Interferone dei tumori polmonari non a piccole cellule. Lee e AA (33) (*J Clin Invest*, 1998) hanno evidenziato il meccanismo d'azione antitumorale dell'Ac. retinoico nei carcinomi broncopolmonari, attraverso la soppressione della trascrizione genica di fattori oncogeni e l'effetto antiproliferativo. Gli stessi autori hanno pubblicato su *J Clin Oncol* (1994) uno studio clinico randomizzato che conferma l'effetto di prevenzione dell'Ac. Retinoico nelle metaplasie squamose bronchiali pretumorali. Ravi e AA (49) (*Oncol Rep*, 1998) hanno pubblicato uno studio sull'effetto dell'Ac. Retinoico nei tumori polmonari a piccole cellule. Zhang e AA (65) (*Mutat Res*, 1996) hanno studiato l'effetto terapeutico dell'Ac. Retinoico nei tumori del polmone e in quelli della mammella, evidenziando il meccanismo d'azione recettoriale.

Tra le pubblicazioni relative all'apparato genitourinario ricordiamo quella di Carter (10) (*Anticancer Res*, 1996) che ha documentato l'effetto differenziante e di riconversione alla normalità di cellule di adenocarcinoma umano dell'endometrio. Meyskens e AA (41) (*J Am Acad Dermatol*, 1986) hanno descritto i vantaggi dell'applicazione dell'Ac. retinoico localmente sulle lesioni precancerose della cervice uterina. Band e AA (6) (*Prog Clin Biol Res*, 1990) hanno studiato l'effetto terapeutico dei retinoidi nei tumori della mammella. Brawley (9) (*Urology* 1994) ha documentato l'effetto preventivo dei retinoidi nel cancro alla prostata. De Vos e AA (15) (*Prostate* 1997) hanno evidenziato come l'effetto antiproliferativo dell'Ac. Retinoico nei tumori prostatici si realizzi attraverso l'attivazione di recettori specifici X. Eward (19) (*Schweiz Med Wochenschr*, 1972) è l'autore di una delle prime pubblicazioni circa l'efficacia dell'Ac. retinoico nelle papillomatosi vescicali recidivanti. Pedersen (48) (*Scand J Urol Nephrol*, 1994) ha confermato l'utilità dell'impiego dei retinoidi sia nella profilassi sia nel trattamento dei tumori recidivanti non invasivi della vescica.

Probabilmente la mole maggiore di studi riguarda l'effetto preventivo dell'Ac. retinoico e dei retinoidi, praticamente in ogni forma, localizzazione, varietà di lesioni precancerose: Huber (29) (*Curr. Probl. Cancer* 1994) ha evidenziato gli effetti preventivi dei retinoidi nelle forme tumorali della testa e del collo. Benner e AA (7) (*Chest*, 1995) hanno pubblicato diversi lavori sull'effetto preventivo dei retinoidi nei tumori polmonari. Hong e AA (26) (*Otolaryngol Clin North Am*, 1985) hanno evidenziato l'effetto preventivo nei tumori della testa e del collo. Lippman (36) (*Cancer Res* 1994) ha studiato l'effetto preventivo dei retinoidi nei tumori delle vie respiratorie e polmonari. Moriwaki e AA (44) (*Nutr Sci Vitaminol*, 1992) hanno confermato l'effetto dei retinoidi in vari tumori solidi. Seigel e AA (53) (*Ann Epidemiol*, 1992) hanno condotto uno studio clinico sull'effetto antitumorale di retinoidi e Selenio. Papadimitrakopoulou e AA (45) hanno evidenziato l'effetto di prevenzione dei retinoidi nei tumori della testa e del collo. Van Der Leede (62) (*Ned Tijdschr Geneesk* 1997) conferma ulteriormente i dati della letteratura nella pubblicazione "Retinoids: use in combating cancer". Anche sull'effetto preventivo vi è un vasto consenso nella letteratura scientifica.

Sulle indicazioni dell'Ac. Retinoico in neoplasie cerebrali hanno pubblicato tra gli altri: Redfern (50) (*Eur. J. Cancer* 1995) che ha evidenziato l'azione dell'acido retinoico sull'espressione genica del neuroblastoma e la sua attività di differenziazione. Seeger e AA (52) (*Ann Intern Med*) hanno evidenziato la risposta clinica terapeutica dell'Ac. retinoico e degli anticorpi monoclonali nel neuroblastoma.

Numerosi sono anche gli studi sull'efficacia dei retinoidi nei tumori della pelle. Tra questi: Bollag (8) (*J Am Acad Dermatol* 1983) ha condotto sia studi sperimentali sia clinici confermando l'efficacia dei retinoidi nei tumori della pelle. Thorne e AA (61) (*Br J Dermatol* 1992) hanno pubblicato effetti terapeutici evidenti mediante l'uso topico a lungo termine di retinoidi in lesioni cancerose cutanee. Epstein e AA (18) (*J Am Acad Dermatol* 1986) hanno evidenziato gli effetti positivi dell'Acido Retinoico nei tumori cutanei. Kessier e AA (30) (*Arch Dermatol* 1987) hanno

pubblicato l'efficacia dell'Ac. Retinoico sulle lesioni cutanee da linfoma maligno (Mycosi Fungoide). Lippman (37) (*Ann Intern Med* 1987) ha registrato l'efficacia dell'Ac. retinoico anche nelle forme avanzate di carcinoma squamoso della pelle. Noble (45) (*Drugs Aging*, 1995) ha illustrato le proprietà farmacologiche e l'effetto clinico favorevole nell'uso topico di Ac. Retinoico in lesioni della cute. Il dato è pienamente confermato dal lavoro pubblicato da Peck e AA (47), "Topical Tretinoin in Actinic Keratosis and basal carcinoma". Mc Cormick e AA (39) (*Carcinogenesis* 1990), mediante uno studio sperimentale su ratti, hanno evidenziato l'efficacia dell'Ac. Retinoico e due retinoidi di sintesi, nell'epatocarcinoma. Meyskens e AA (40) hanno studiato l'effetto inibente topico dell'Ac. Retinoico sulle lesioni tumorali della pelle e sui melanomi.

Anche nei tumori della testa e del collo retinoidi e Ac. Retinoico hanno dato risposte terapeutiche chiaramente positive in assenza (a differenza della chemioterapia) di effetti collaterali rilevanti: Fountzilias (21), "I retinoidi nel trattamento dei tumori della testa e del collo", *J. Chemoter* 1994. Surwit (56) (*Am J Obstet Gynecol* 1982) ha illustrato l'efficacia di applicazioni topiche di Ac. Retinoico, nel trattamento delle lesioni tumorali cervicali intraepiteliali. Shalinsky (54) (*Cancer Res* 1997) ha illustrato l'efficacia, definendola "potente", di Ac. retinoici di sintesi in cellule di carcinoma squamoso umano. Majewski (38) (*Int J Cancer* 1994) evidenzia l'effetto anti angiogenetico dell'Ac. retinoico.

Questa breve sintesi delle numerosissime pubblicazioni sul tema, toglie ogni dubbio circa la razionalità matematica e le indicazioni all'impiego dei retinoidi nelle neoplasie, confermando pienamente l'esattezza e l'efficacia del MDB, che ha anticipato di circa 20 anni le recenti acquisizioni medico scientifiche sul tema. In sintesi il rationale della MDB relativamente ai retinoidi e alle loro indicazioni nelle patologie neoplastiche poggiano su questi dati acquisiti e consolidati:

- Attività antiossidante, citostatica e di prevenzione dello sviluppo tumorale.
- Inibizione della mutagenesi. Cioè inibizione della trasformazione di cellule normali in cancerose, attraverso un'azione pro-differenziante. I retinoidi mantengono "differenziate", normali le cellule sane, favoriscono la riconversione alla normalità e ridifferenziano cellule che tendono a divenire "indifferenziate", neoplastiche o lo sono già.
- Antiproliferativa di cellule tumorali.
- Inibiscono l'angiogenesi in tessuti tumorali.
- Pro-apoptotica, induce la morte cellulare programmata in cellule cancerose.
- Antimetastatica, attraverso l'attivazione dell'adesività intercellulare e l'inibizione del passaggio delle cellule attraverso le barriere naturali di contenimento dell'invasività metastatica come l'EMC, di cui impediscono lisi e superamento.
- Incremento del trofismo cellulare, particolarmente esaltato a livello degli epitelii dell'immunità naturale e della risposta delle cellule NK.

Bibliografia

1. Adamson PC, *Clinical and pharmacokinetic studies of all-trans-retinoic acid pediatric patients with cancer*, *Leukemia*. 1994; 8 Suppl 3: S22-S25.
2. Adamson PC, *Clinical and pharmacokinetic studies of all-trans-retinoic acid in pediatric patients with cancer*, *Leukemia*. 1994 Nov; 8(11); 1813-1816. Review.
3. Adamson PC, *Pharmacokinetics of all-trans-retinoic acid: clinical implications in acute promyelocytic leukaemia*, *Semin Hematol*. 1994 Oct; 31(4 Suppl 5): 14-17. Review.

4. Argawal R, et al., *Protection against malignant conversion in SENCAR mouse skin by all trans retinoic acid: inhibition of the ras p21-processing enzyme farnesyltransferase and Ha-ras p21 membrane localization*, Mol Carcinog. 1996 Sep; 17(1): 13-22
5. Arnold A, et al., *Phase III trial of 13-cis-retinoic acid plus interferon alpha in non-small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*, J Natl Cancer Inst. 1994 Feb 16; 86(4): 306-309.
6. Band PR, et al., *Retinoids and breast cancer*, Prog Clin Biol Res. 1990; 354A: 361-377.
7. Benner SE, et al., *Current status of retinoid chemoprevention of lung cancer*, Oncology (Huntingt). 1995 Mar; 9(3): 205-210. Review.
8. Bollag W, *The development of retinoids in experimental and clinical oncology and dermatology*, J Am Acad Dermatol. 1983 Nov; 9(5): 797-805.
9. Brawley OW, et al., *Chemoprevention of prostate cancer*, Urology. 1994 May; 43(5): 594-599. Review.
10. Carter CA, et al., *Effects of retinoic acid on cell differentiation and reversion toward normal in human endometrial adenocarcinoma (RL95-2) cells*, Anticancer Res. 1996 Jan; 16(1): 17-24.
11. Cheson BD, *Clinical trials referral resource. Clinical trials with all-trans-retinoic acid*, Oncology (Huntingt). 1992 Apr; 6(4): 67-68.
12. Cornic M, et al., [*Mechanism of action of retinoids in a new therapeutic approach to acute promyelocytic leukemia*], Bull Cancer. 1992; 79(7): 697-704. Review. French.
13. Cornic M, et al., *In vitro all-trans retinoic acid (ATRA) sensitivity and cellular retinoic acid binding protein (CRABP) levels in relapse leukemic cells after remission induction by ATRA in acute promyelocytic leukaemia*, Leukemia. 1994; 8 Suppl 2: S16-S19. Review.
14. Cornic M, et al., *In vitro all-trans retinoic acid (ATRA) sensitivity and cellular retinoic acid binding protein (CRABP) levels in relapse leukemic cells after remission induction by ATRA in acute promyelocytic leukaemia*, Leukemia. 1994 Jun; 8(6): 914-917. Review.
15. De Vos S, et al., *Effects of retinoid X receptor-selective ligands on proliferation of prostate cancer cells*, Prostate. 1997 Jul 1 ; 32(2): 115-121.
16. Dulaney AM, et al., *Use of trans-retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukaemia*, Ann Pharmacother. 1993 Feb; 27(2): 211-214. Review.
17. Eardley AM, et al., *Morbidity and costs of remission induction therapy with all-trans retinoic acid compared with standard chemotherapy in acute promyelocytic leukaemia*, Leukemia. 1994 Jun; 8(6): 934-939.
18. Epstein JH, *All-trans-retinoic acid and cutaneous cancers*, J Am Acad Dermatol. 1986 Oct; 15(4 pt 2): 772-778. Review.
19. Eward JP, et al., [*Conservative treatment of recurrent papillomatosis of the urinary bladder with vitamin A acid. Preliminary report*], Schweiz Med Wochenschr. 1972 Dec 23; 102(51): 1880-1883. German.
20. Fenaux P, *Treatment of newly diagnosed APL. The best choice is not ATRA or chemotherapy ... but a combination of both. European APL Group*, Leukemia. 1994; 8 Suppl 2: S59-S61.
21. Fountzilas G, *Retinoids in the management of head and neck cancer. An update*, J Chemother. 1994 Apr; 6(2): 127-138. Review.
22. Frankel SR, et al., *Retinoic acid and its rearranged receptor in the etiology and treatment of acute promyelocytic leukaemia*, Oncology (Huntingt). 1992 Aug; 6(8): 74-78. Review.
23. Fukutani H, et al., *Isoforms of PML-retinoic acid receptor alpha fused transcripts affect neither clinical features of acute promyelocytic leukemia nor prognosis after treatment with all-trans retinoic acid. The Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*, Leukemia. 1995 Sep; 9(9): 1478-1482.

24. Gillis JC, et al., *Tretinoin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use in the management of acute promyelocytic leukaemia*, *Drugs*. 1995 Nov; 50(5): 897-923. Review.
25. Hassan HT, et al., *Triple combination of retinoic acid plus actinomycin D plus dimethylformamide induces differentiation of human acute myeloid leukaemic blasts in primary culture*, *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990; 26(1):26-30.
26. Hong WK, et al., *Chemoprevention of head and neck cancer. Potential use of retinoids*, *Otolaryngol Clin North Am*. 1985 Aug; 18(3): 543-549.
27. Hong WK, et al., *Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck*, *N Engl J Med*. 1990 Sep 20; 323(12); -795-801.
28. Huang ME, et al., *Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukaemia*, *Hamatol Bluttransfus*. 1989; 32: 86-96.
29. Huber MH, et al., *Biology and chemoprevention of head and neck cancer*, *Curr Probl Cancer*. 1994 Mar; 18(2): 81-140. Review.
30. Kessier JF, et al., *Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (mycosis fungoides)*, *Arch Dermatol*. 1987 Feb; 123(2): 201-204.
31. Kitamura K, et al., [*All-trans retinoic acid therapy in acute promyelocytic leukemia - current status and prospect*], *Rinsho Ketsueki*. 1996 Sep; 37(9): 760-765. Review. Japanese.
32. Kraemer KH, et al., *Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin*, *N Engl J Med*. 1988 Jun 23; 318(25): 1633-1637.
33. Lee HY, et al., *All-trans retinoic acid converts E2F into a transcriptional suppressor and inhibits the growth of normal human bronchial epithelial cells through a retinoic acid receptor- dependent signaling pathway*, *J Clin Invest*. 1998 Mar 1; 101(5): 1012-1019.
34. Lee JS, et al., *Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia*, *J Clin Oncol*. 1994 May; 12(5): 937-945.
35. Li J, et al., *Synergistic induction of the differentiation of WEHI-3B D+ myelomonocytic leukemia cells by retinoic acid and granulocyte colony-stimulating factor*, *Leuk Res*. 1992 Jun; 16(6-7): 571-576
36. Lippman SM, et al., *Retinoid chemoprevention studies in upper aerodigestive tract and lung carcinogenesis*, *Cancer Res*. 1994 Apr 1; 54(7 Suppl): 2025S-2028S. Review.
37. Lippman SM, et al., *Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin*, *Ann Intern Med*. 1987 Oct; 107(4): 499-502
38. Majewski S, et al., *Synergistic effect of retinoids and interferon alpha on tumor-induced angiogenesis: anti-angiogenic effect on HPV-harboring tumor-cell lines*, *Int J Cancer*. 1994 Apr 1; 57(1): 81-85.
39. McCormick DL, et al., *Enhancement of murine hepatocarcinogenesis by all-trans-retinoic acid and two synthetic retinamides*, *Carcinogenesis*. 1990 Sep; 11(9): 1605-1609.
40. Meyskens FL Jr, et al., *Clinical experience with topical tretinoin in the treatment of cervical dysplasia*, *J Am Acad Dermatol*. 1986 Oct; 15(4 Pt 2): 826-829.
41. Meyskens FL Jr, et al., *Role of topical tretinoin in melanoma and dysplastic nevi*, *J Am Acad Dermatol*. 1986 Oct; 15(4 Pt 2): 822-825.
42. Miller WH Jr, et al., *Retinoic acid and its rearranged receptor in the treatment of acute promyelocytic leukaemia*, *Important Adv Oncol*. 1993: 81-90. Review.
43. Moore DM, et al., *Retinoic acid and interferon in human cancer: mechanistic and clinical studies*, *Semin Hematol*. 1994 Oct; 31(4 Suppl 5); 31-37. Review.
44. Moriwaki H, [*Prevention and treatment of solid tumors with retinoids*], *Gan To Kagaku Ryoho*. 1996 Oct; 23(12): 1625-1628. Review. Japanese.
45. Noble S, et al., *Tretinoin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the topical treatment of photodamaged skin*, *Drugs Aging*. 1995 Jun; 6(6); 479-496. Review.

46. Papadimitrakopoulou VA, et al., *Retinoids in head and neck chemoprevention*, Proc Soc Exp Biol Med. 1997 Nov; 216(2): 283-290. Review.
47. Peck GL, *Topical tretinoin in actinic keratosis and basal cell carcinoma*, J Am Acad Dermatol. 1986 Oct; 15(4 Pt 2): 829-835.
48. Pedersen H, et al., *Administration of a retinoid as prophylaxis of recurrent non-invasive bladder tumors*, Scand J Urol Nephrol. 1984; 18(2): 121-123.
49. Ravi RK, et al., *Induction of gastrin releasing peptide by all-trans retinoic acid in small cell lung cancer cells*, Oncol Rep. 1998 Mar; 5(2): 497-501.
50. Redfern CP, et al., *Gene expression and neuroblastoma cell differentiation in response to retinoic acid: differential effects of 9-cis and all-trans retinoic acid*, Eur J Cancer. 1995; 31A(4): 486-494. Review.
51. Sacchi S, et al., *All-trans retinoic acid in hematological malignancies, an update. GER (Gruppo Ematologico Retinoidi)*, Haematologica. 1997 Jan; 82(1): 106-121. Review.
52. Seeger RC, et al., *Neuroblastoma: clinical perspectives, monoclonal antibodies, and retinoic acid*, Ann Intern Med. 1982 Dec; 97(6): 873-684. Review.
53. Seigel DG, *Selenium, retinal, retinal-binding protein, and uric acid: from epidemiology to clinical prevention trial*, Ann Epidemiol, 1992 May, 2(3): 343-344.
54. Shalinsky DR, et al., *A novel acid receptor-selective retinoid, ALRT1550, has potent antitumor activity against human oral squamous carcinoma xenografts in nude mice*, Cancer Res. 1997 Jan 1; 57(1): 162-168.
55. Smith MA, et al., *Phase I and pharmacokinetic evaluation of all-trans-retinoic acid in pediatric patients with cancer*, J Clin Oncol. 1992 Nov; 10(11): 1666-1673.
56. Surwit EA, et al., *Evaluation of topically applied trans-retinoic acid in the treatment of cervical intraepithelial lesions*, Am J Obstet Gynecol. 1982 Aug 1; 143(7): 821-823.
57. Tallman MS, *All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and its potential in other hematologic malignancies*, Semin Hematol. 1994 Oct; 31(4 Suppl 5): 38-48. Review.
58. Tallman MS, *Differentiating therapy with all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia*, Leukemia. 1996 Apr; 10 Suppl 1: S12-S15. Review.
59. Tallman MS, et al., *Acute promyelocytic leukemia: a paradigm for differentiation therapy with retinoic acid*, Blood Rev. 1994 Jun; 8(2): 70-78. Review.
60. Tangrea JA, et al., *Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial. Isotretinoin-Basal Cell Carcinoma Study Group*, J Natl Cancer Inst. 1992 Mar 4; 84(5): 328-332.
61. Thorne EG, *Long-term clinical experience with a topical retinoid*, Br J Dermatol, 1992 Sep, 127 Suppl 41, 31-36.
62. van der Leede BM, et al., [*Retinoids: use in combating cancer*], Ned Tijdschr Geneesk. 1997 Nov; 141(24): 1183-1188. Dutch.
63. Vosburgh E, *Pulmonary leukostasis secondary to all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia in first relapse*, Leukemia. 1992 Jun; 6(6): 608-610.
64. Walder S, et al., *All-trans retinoic acid and interferon- α -2a in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix: clinical and pharmacokinetic studies*. New York Gynecologic Oncology Group, Cancer. 1997 Apr 15; 79(8):1574-1580.
65. Zhang XK, et al., *Retinoid receptors in human lung cancer and breast cancer*, Mutat Res. 1996 Feb 19; 350(1): 267-277. Review.