

A májsejtrák célzott kezelésének újabb lehetőségei a molekuláris biológiai adatok ismeretében

Hagymási Krisztina dr. ■ Tulassay Zsolt dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
Magyar Tudományos Akadémia Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A hepatocellularis carcinoma kórjólata rossz. A felismeréskor a betegek 85%-a nem alkalmas a kuratív kezelésre, ezekben az esetekben a palliatív módok, a transarterialis kemoembolisatio, a rádiófrekvenciás ablatio és a szisztémás kemoterápia alkalmazhatóak. A szisztémás kemoterápia eredményei kiábrándítóak. Molekuláris biológiai ismereteink a célzott kezelési lehetőségek táráát bővíthetik a jövőben. Jelenleg a multikinázgátló sorafenib van csak törzskönyveztetve hazánkban, de ígéretek lehetnek még a VEGF-gátlók (bevacizumab, sunitinib), az EGFR-út vonal gátlása (erlotinib), valamint az mTOR-gátlók (rapamycin és származékai). Előnyös lehet a sorafenib vagy más érképződést gátló együttes adása helyi ablatív eljárásokkal (transarterialis kemoembolisatio, rádiófrekvenciás ablatio) vagy kuratív hepatectomiával. A jövő további lehetőségei közé tartoznak a Wnt-út vonalat módosítók, a retinoid vegyületek, a sejtciklusgátlók, a proteasómagátlók és az epigenetikus kezelés. *Orv. Hetil.*, 2010, *43*, 1763–1768.

Kulcsszavak: hepatocellularis carcinoma, molekuláris biológia, célzott kezelés, sorafenib, VEGF-gátlás, EGFR-gátlás, mTOR-gátlás

New possibilities of targeted therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma in view of molecular biology

Hepatocellular carcinoma (HCC) has a poor prognosis. Approximately 85% of patients are not candidates for curative treatments at the time of diagnosis; hence palliative modalities (transcatheter arterial chemoembolisation, radiofrequency ablation, systemic chemotherapy) are used. Systemic chemotherapies have disappointing results. The increasing knowledge in the molecular biology of HCC will increase the possibilities of targeted therapy. The multi-tyrosine kinase inhibitor sorafenib is the only drug which has approved. The VEGF-inhibitors (bevacizumab, sunitinib), EGFR-blocker agents (erlotinib), as well as the inhibition of mTOR (rapamycin) are promising. Combination of sorafenib or other anti-angiogenic agents with local ablative procedure (transcatheter arterial chemoembolisation, radiofrequency ablation), or with curative hepatectomy also can be favorable. Alteration of Wnt pathway, retinoid compounds, inhibition of the cell cycle as well as the proteasome, and epigenetic therapy can be other potential promising targets in HCC. *Orv. Hetil.*, 2010, *43*, 1763–1768.

Keywords: hepatocellular carcinoma, molecular biology, targeted therapy, sorafenib, VEGF-inhibition, EGFR-inhibition, mTOR inhibitors

(Beérkezett: 2010. szeptember 8.; elfogadva: 2010. szeptember 20.)

Az elsődleges májrák az ötödik leggyakoribb daganat világszerte, a harmadik leggyakoribb daganat okozta halálozás [1, 2]. Az elsődleges májrákok 85–90%-a hepatocellularis carcinoma (HCC). A daganat kórjólata rossz, ötéves túlélése 8,9% [3, 4].

A primer májrák körülbelül 70–90%-ban idült májbetegség vagy májzsugor talaján alakul ki [5]. A hepati-

tis B-vírus (HBV), hepatitis C-vírus (HCV), az alkoholos májbetegség, az aflatoxinszennyezettség és a nem alkoholos steatohepatitis a leggyakoribb kóroki tényezők. A HBV, a HCV és az aflatoxin a májrákok 80%-áért felelős [6].

A reszekció és a májátültetés a HCC kuratív kezelési lehetőségei, amelyekkel 50–70%-os ötéves túlélés érhető

el. A reszekció öt éves túlélése Japánban, ahol jól szervezett a daganat szűrése (surveillance), 89% [7]. A felismeréskor a betegek 85%-a nem alkalmas kuratív kezelésre, ezekben az esetekben a palliatív módozatok, a transarterialis kemoembolizáció, a rádiófrekvenciás ablatio és a szisztémás kemoterápia alkalmazhatóak.

A májrakképződés folyamatának megértése, a genetikai, illetve a molekuláris folyamatok megismerése a célzott terápia („targeted therapy”) lehetőségeit bővítheti a jövőben.

Az elsődleges májrak genetikája, molekuláris biológiája

A hepatocellularis carcinoma kialakulása a kis sejtes dysplasiás fókusz, dysplasiás nodulus (adenomatosus hyperplasia/adenomatoid hyperplasia/makroregeneratív nodulus), kis májrak, májrak sorrendet követi [8].

A HCC leggyakrabban májzsugor talaján keletkezik [2]. A cirrhoticus májban a daganatképződést több folyamat segítheti. A telomérarövidülés a sejtproliferációt gátolja, sejtciklusleállást, öregedést, programozott sejthalált okoz, a DNS-helyreállító folyamatok aktiválásának kromozómafúzió az eredménye, amelyből törés révén kromozómatöbblet, -hiány vagy -áthelyeződés keletkezhet a sejtciklus során. A teloméra káros működése cirrhoticus májban kromozómainstabilitást hozhat létre, amely HCC-képződést indíthat el [8, 9]. A makro-, mikrokörnyezet megváltozása, az aktivált csillagsejtek az extracelluláris mátrixproteinek, citokinek, növekedési faktorok termelésével, az oxidatív stressz fokozásával segíthetik a daganatképződést [2].

A primer májrak kialakulásának molekuláris hátteréről egyre több ismerettel rendelkezünk. A májrak kialakulása többlépcsős folyamat, számos epigenetikai és genetikai eltérés vezet végül a rosszindulatú elfajuláshoz [5].

A genetikai és epigenetikai eltérések a sejtproliferációt serkentő jelátvivő molekulákat (mediátorokat) aktiválják, a tumorszuppresszor gének inaktivációját, az onkogének aktivációját, a sejtek jelátvivő folyamatainak szabályozási zavarát eredményezik, amelynek autonóm sejtproliferáció a következménye.

A májrakhoz vezető folyamat kezdetén a génkifejeződés eltéréseiért elsősorban az *epigenetikai* tényezők felelősek [8]. A génpromoterek citozin-guanin dinukleotidokban (CpG) gazdag szakaszainak hipermetilációja a tumorszuppresszor gének kifejeződésének csökkenéséhez, a metiláció mértékének csökkenése a protoonkogének aktivációjához vezet [9].

A *genetikai rendellenességek* lassan alakulnak ki, kezdetben csak néhány locust érintenek, de dysplasiás májsejtekben, HCC-ben gyakoriak [7]. A 17p, 8p, 16q, 16p, 13q, 1p, 4q és a 9p deletiója, illetve az 1q-, 6p-, 8q-, 17q- és 20q-többlet gyakori eltérések [8].

Az epidermalis növekedési faktor (EGF), az EGF-receptor (EGFR) és a transzformáló növekedési fak-

1. táblázat | A májrakképződésben szerepet játszó folyamatok és kapcsolódó jelzők (markerek) [10]

Sejtproliferáció	p53*, nm-23, Rb, PTEN*, c-met*, c-myc*, ciklinA, ciklinD, ciklinE, p15, p16, p18, p19, p21, p27, p57, TGF- β , EGFR család
Apoptózis elkerülése	p53*, Bcl-2, Bcl-xL, Bax, Bak, Bcl-xS, survivin
Korlátlan replikáció	telomeráz*
Érképződés	MVD, VEGF*, HIF-1 α *, NOS, β FGF, PD-EGF, szöveti faktor, endosztatin/kollagén XVIII, interleukin-8, angiopoetin
Szöveti invázió, áttétképzés	MMP-k*, uPA, cadherin/catenin komplex
Genominstabilitás	kromozómainstabilitás, aneuploidia*, mikroszatellita-instabilitás

*Körjelző értékű.

β FGF = fibroblast növekedési faktor- β ; EGFR = epidermalis növekedési faktor receptor; HIF-1 α = hypoxia indukálható faktor-1; MMP = mátrixmetalloproteáz; MVD = mevalonát-pirofoszfát-dekarboxiláz; NOS = nitrogén-oxid-szintáz; PDEGF = vérlemezke-eredetű endothelialis növekedési faktor; PTEN = foszfátáz- és tenzinhomológ; TGF- β = transzformáló növekedési faktor- β ; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor; uPA = urokináz típusú plazminogénaktivátor

tor- α (TGF- α) és - β túlzott kifejeződése jellemzi a primer májrakokat. Az érederetű endothelialis növekedési faktor (VEGF) szintje korrelál a daganatstádiummal, az érinvázió mértékével, az áttétképződéssel [10].

A *tumorszuppresszor gének* inaktivációja (p53, Rb, p16INK4a, 4b) a sejtciklus ellenőrzésének zavarát eredményezi. Az *inzulinszerű növekedési faktor-2 jelző* inaktivációja a sejtproliferáció gátlásának felszabadulását okozza. Gyakori genetikai, epigenetikai eltérés még a Smad2/4, HCCS1 (hepatocellularis carcinoma suppressor 1), PTEN (foszfátáz- és tenzinhomológ), TCF-1 (transzkripció faktor-1) -mutáció, a c-myc, ciklin-D1 gén többszöröződése, a GSTP1 (glutathion-S-transzferáz P1), SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) hipermetiláció okozta génelcsendesítés [10].

A *Wnt- β -catenin* jelrendszer elhúzódo kontrollálatlan aktivációja a daganatképződés szempontjából fontos, a migráció, a túlélés, a növekedés, az érképződés és a prosztaglandin jelrendszer géneit aktiválja [2, 11]. *PI3K/Akt/mTOR* jelrendszer aktivációja gátolja a TGF- β indukálta apoptózist és a CCAAT/enhancer kötő fehérje növekedést gátló hatását [2, 12]. A túlélésben, a differenciációban, az adhézióban és a proliferációban részt vevő *mitogén aktiválta proteinkináz (MAPK) útvonal* aktivációja a sejtproliferációt segíti [4]. A GTP-kötő ras fehérjék a sejtek növekedését, differenciációját, valamint az apoptózist befolyásolják, a MAPK-kináz MEK1-t, MEK2-t aktiválják [4].

A telomérarövidülés kromozómainstabilitást előidézve a májrakképződés korai szakaszában jelentős,

később a telomeráz reaktivációja a daganatsejtek életképességét biztosító kromoszómastabilitás megőrzéséhez szükséges, s így a progresszióban fontos [3, 13, 14] (1. táblázat).

Szisztémás kemoterápiás lehetőségek

A szisztémás kemoterápia eredményei kiábrándítóak primer májrákban. A HCC a szokványos hatóanyagokra rezisztens. Az érdús daganatokban kialakuló központi elhalás a hatóanyag eljutását gátolja a daganat minden részébe. Alkalmazásukat toxikus mellékhatások megjelenése is korlátozza [15].

A hormonvegyületek a túlélést nem befolyásolják. Az interferonnal és az octreotiddal kapcsolatos kedvező kezdeti eredményeket nem erősítették meg. A *doxorubicin* a HCC szisztémás kemoterápiájának szokványos szerepe. A részleges válaszolási arány körülbelül 10%. Sem a doxorubicin, sem a doxorubicin együttes adása más hatóanyaggal nem javítja a túlélést. A *cisplatin* + *interferon- α 2 β* + *doxorubicin* + *5-fluorouracil* kombinációval 26%-os részleges választ értek el egy fázis II vizsgálatban, de a fázis III vizsgálat eredményei nem igazolták a túlélési előnyt. A D-vitaminszerű antiproliferatív molekulával, a *seocalcitol*l, a timidilát-szintázgátló *notatrexed*del végzett vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak [15, 16].

A *gemcitabin*+*oxaliplatin* (GEMOX) kezelés két fázis II vizsgálatban is hatékony volt (válaszolási arány: 19–18%, stabil betegség: 48–58%), főleg nem alkoholos betegségben [17, 18]. A kombináció megítélésére további vizsgálatok szükségesek [15].

Célzott kezelések

Érképződést gátlók

A hepatocellularis carcinoma érdús daganat, érinvázióval és érújdonszövődéssel. Az érképződés nemcsak a daganat kialakulásában, hanem az előrehaladásában is szerepet játszik. Az érképződés, az érinvázió, illetve az áttétképződés és a rosszabb kórjóslat között összefüggés van. Az érképződés bonyolult, többlépcsős folyamat, amelyet az érképződést befolyásoló tényezők (éredetű endothelialis növekedési faktor: VEGF, vérlemezke-eredetű növekedési faktor: PDGF, basic fibroblast növekedési faktor: BFGF, angiopoetinek, heparanáz) felszabadulása indít el. A VEGF az egyik legjelentősebb érképződést befolyásoló tényező. Az érdús HCC-t a VEGF fokozott (37–100%) vagy kóros kifejeződése jellemzi. Nagyobb szintje rosszabb kórjóslatot jelent [19]. Az érképződést gátlók új kezelési célpontok a májsejtrák kezelésében.

A rekombináns humanizált VEGF-antitest *bevacizumab* nagy affinitással kötődik a VEGF-hez, gátolja a daganatnövekedést, az autokrin/parakrin növekedési faktor felszabadulását és az áttétképzést. A daganat ér-

rendszerének normálissá tételével más kemoterapeutikumok hatását segíti [19]. A vastagbél-, a tüdő- és az emlőrák kezelésében elfogadott. 12,5–13%-os válaszolási arány (részleges válasz, illetve objektív válasz) érhető el hepatocellularis carcinómában. 54–65% a nem progresszív betegek aránya [15, 19, 20, 21]. A *bevacizumab*+*gemcitabin*+*oxaliplatin* együttesével 20%-os válaszolási arányt értek el, 27%-os stabil betegségarányal II. fázisú vizsgálatban [22, 23]. Hasonló eredményekről számoltak be a *bevacizumab*+*capecitabin*+*oxaliplatin* kombinációval (részleges válasz 11%, stabil betegség 78%) [23, 24]. Hatékony volt együttadása a később ismertetett EGFR-gátló *erlotinib*bel is [20, 23]. Alkalmazását nagy esetszámú, randomizált vizsgálatoknak is igazolnia kell. A bevacizumab az artériás thrombosis, valamint a vérzés kockázatát növeli [19, 25].

A VEGF, PDGF, BFGF útvonalakat gátló *vatalanib* fázis I vizsgálatban is hatékony és tolerálható volt [26].

A *thalidomid* alkalmazásának kiterjesztését toxicitása (fáradtság: 75%, szédülés: 64%, hányinger: 43%, székrekedés: 39%), valamint a kis válaszolási arány (5%) a későbbiekben korlátozhatja [15, 27].

A multitirozinkináz-gátló (VEGFR-1, -2, -3, PDGFR- α , - β , c-kit, Flt-3, RET kinázok), a vesesejt-carcinoma, valamint az emésztőrendszeri stromatumor kezelésében elfogadott *sunitinib*bel 3–6%-os részleges választ értek el, 47–35%-os stabil betegségarányal. Nagyobb kezdeti VEGF-szintnél hosszabb a progressziómentes időtartam, jobb a túlélés [15, 28]. A sunitinib hatását sorafenibbel összehasonlító III. fázisú vizsgálatok zajlanak [15].

Mitogén aktiválta proteinkináz (MAPK) gátlása

A MAPK-út vonal foszforilációs események kaszkádja, amelyben kinázok, ras, raf, mitogén aktiválta protein extracelluláris kináz, ERK vesznek részt. Fontos szerepe van a sejtproliferáció, a differenciálódás szabályozásában. Az út vonal a májrákképződés folyamatában gyakran kórosan szabályozott. A MAPK-út vonal felül szabályozottsága, valamint a ras túlzott kifejeződése gyakori eltérés májsejtrákban, illetve az azt megelőző elváltozásokban [10, 19].

Sorafenib

A *sorafenib* multikinázgátló a Raf/ERK/MAP kináz út vonalat, a VEGFR2/3-t és a thrombocytaeredetű növekedési faktor jelfogót (PDGFR-t) gátolva gátolja a tumorsejtek szaporodását [15, 19, 20].

A nemzetközi, placeboval ellenőrzött III. fázisú SHARP vizsgálat (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) bizonyította, hogy a sorafenib a túlélést javítja (10,7 hónap vs. placebo 7,9 hónap) HCV-, illetve alkoholos eredetű előrehaladott (barcelonai stádium B, C) májsejtrákban, jó általános állapotú (ECOG,

Eastern Cooperative Oncology Group, performance status 0–2), megtartott májműködésű betegekben (Child–Pugh A). A tartósan nem progrediáló betegek aránya 43% volt (vs. placebo 32%). A gyógyszer jól tolerálható volt, a betegek 13%-a számolt be súlyos mellékhatás megjelenéséről. A leggyakoribb szövődmény a hasmenés és a kézen, valamint lábon megjelenő bőrreakció volt. A sorafenib a kezdeti ECOG állapottól függetlenül javította a túlélést, bár jobb teljesítményállapot esetén jobb volt a túlélési eredmény [29, 30].

Ezeket az eredményeket ázsiai népességben végzett, főleg HBV-eredetű HCC esetében is megerősítették [31].

A sorafenibet 2007-ben törzskönyvezte a Food and Drug Administration az előrehaladott, nem reszekálható HCC kezelésére a májműködéstől függetlenül, bár Child–Plough A májsugorban jobb eredmények várhatóak. Child A–B csoportban is jól tolerálható, Child B-cirrhisban gyakoribb a májsugor progressziója, Child C-cirrhisban használatát az eddigi eredmények nem támasztják alá [29, 30].

A sorafenib 2008 augusztusától hazánkban is elérhető. A barcelonai stádiumbeosztás szerinti B, C stádiumban, megtartott májműködés és kielégítő általános állapot esetén [30].

A sorafenib együttes adását más kezelési módokkal (transzarterialis kemoembolizáció – TACE, reszekció, rádiófrekvenciás ablatio – RFA), illetve kemoterapeutikumokkal vizsgálják. A STORM placeboval ellenőrzött vizsgálatba (Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention Of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma) körülbelül 1100, sebészi reszekción vagy RFA-n átesett beteget fognak bevonni. A vizsgálat elsődleges végpontja a visszaesésmentes időtartam [32]. A sorafenib adjuváns kezelés hatását TACE esetében is vizsgálják (HeiLivCa) [33].

A sorafenib kombinálása doxorubicinnel jól tolerálható, hatékony volt, a progressziót lassította [34]. A sorafenib és tegafur/uracil alkalmazása is előnyös volt [35].

EGFR-útvonal gátlása

A májsejteket szokatlan regenerációs képesség jellemzi a növekedési faktorok bősége miatt. Főleg az EGF, a jel-fogója és a transzformáló növekedési faktor- α játszik szerepet a daganatfejlődésben. Az EGFR-útvonal autokrin, parakrin, exokrin módon befolyásolja a májráksejtek proliferációját. Semlegesítő monoklonális antitestekkel, valamint kis molekula tirozinkináz-gátlókkal lehetséges az EGFR-útvonal gátlása [36].

A *cetuximab* kiméra monoklonális EGFR-antitestnek nem volt hatása [19, 20].

A tirozinkináz-gátló *erlotinib*vel ígéretes eredmények születtek (42,5%–59% stabil betegségárány) II. fázisú vizsgálatokban, míg a *gefitinib*kezelés kiábrándító eredményeket hozott (válaszolási arány 3%, medián túlélés 6,5 hónap). A két tirozinkináz-gátló által hozott eredmények közötti különbség oka nem ismert. Az

2. táblázat | Lehetséges molekuláris célpontok [19]

Folyamat/útvonal	Célpont	Hatóanyag
Növekedési faktorok	EGFR	Monoklonális antitest (cetuximab) Tirozinkináz-gátló (gefitinib, erlotinib)
Ras/Raf/MEK/Erk útvonal	Ras Raf	Farnezil-transzferáz-gátlók Raf-kináz-gátló (sorafenib)
PI3k/mTOR útvonal	PI3k Akt mTOR	Wortmannin, LY294002 Alkilfoszfolipid-perofozin Rapamycin, RAD001
Wnt/ β -catenin útvonal	Wnt β -catenin	Wnt1 és Wnt2 monoklonális antitest Kis molekula gátlók (ICG-001)
Sejtciklus-szabályozók	CDK-k	Flavopiridol
Érképződést befolyásoló faktorok	VEGF VEGFR PDGFR heparanáz	Bevacizumab TKI (sorafenib, PTK787, sunitinib) TKI (sunitinib) PI-88

CDK = ciklindependens kináz; EGFR = epidermalis növekedési faktor jelfogó; mTOR = mammalian target of rapamycin; PDGFR = vérlemezke-eredetű endothelialis növekedési faktor; PI3K = foszfolipidinozitol-3-kináz; TKI = tirozinkináz-gátló; VEGF/R = vascularis endothelialis növekedési faktor-jelfogó

erlotinib és bevacizumab kombináció 62,5%-os betegségkontroll-arányt eredményezett, III. fázisú vizsgálatokat terveznek [19, 20].

Humán EGFR/Her2/neu gátló *lapatinib*nél a választási arány 5% volt, medián túlélés 6,2 hónap [20].

A foszfolipidinozitol-3-kináz/AKT/mTOR útvonal gátlása

A PI3K/AKT/mTOR kinázokhoz számos tirozinkináz-receptor tartozik: VEGFR, EGFR, PDGFR. A HCC túlélési útvonala a sejtproliferációt serkenti, az apoptózist gátolja. A PI3k-AKT útvonal aktiválja az mTOR jelátvivő rendszert. Az mTOR az átírást szabályozó S6K1 és 4E-BP1 közvetlen foszforilációjával, az autophagia gátlásával, a lipid- és a mitokondriális biogenezis serkentésével a sejtek növekedését serkenti. Az útvonal befolyásolása több ponton lehetséges: Akt gátlása: foszforiláció, konzervatív domén, ATP-kötő régió gátlása, mTOR gátlása: ATP kompetitív gátlás [37, 38, 39].

A legígéretesebb célpontnak az mTOR gátlása ígérkezik. A *rapamycin* (sirolimus) és származékai közül a RAD-001-gyel klinikai vizsgálatok zajlanak [19, 21].

A jövő további lehetőségei?

A sorafenib mérföldkő az előrehaladott hepatocellularis carcinoma kezelésében. Más hatóanyagokkal vég-

zett vizsgálatok is kedvező eredményekkel zárultak, bár gyakran kis válaszolási arányt hoztak, radiológiai regressziót nem okoztak, de a betegség előrehaladását megelőzték (2. táblázat). Együttes adásuk más szisztémás vagy célzott kemoterapeutikumokkal az eredményeket javíthatja. A sorafenib doxorubicinnel együtt adva előnyös lehet, bár használatát a doxorubicin toxicitása korlátozhatja. A sorafenib kombinációját más vegyületekkel (flupirimidin, platinavegyületek, gemcitabin) vizsgálják [19].

Előnyös lehet a sorafenib vagy más érképződést gátló és a transarterialis kemoembolisatio (TACE) együttes alkalmazása helyileg előrehaladott HCC-ben. Érképződést gátlókkal a TACE után átmeneti növekedésfaktor- (VEGF, BFGF) szint-emelkedés megelőzhető. A sorafenib együttes alkalmazása rádiófrekvenciás ablatióval vagy más helyi ablatív eljárással szintén vizsgálatok tárgya. Vizsgálják a kuratív hepatectomia kiégését is sorafenibbal [19].

A sorafenibkezelés költségére, a hatóanyag toxicitására való tekintettel sürgető az igény olyan, a napi gyakorlatban használható biomarkerek kidolgozására, amelyek a sorafenibkezelés hatását előre jeleznék, s ezzel a beteg kiválasztást segítenék [19].

A sorafenibkezelés utáni második vonalbeli kezelés kidolgozása is sürgető [19].

A hepatocellularis carcinoma kialakulásának pontosabb megismerése, a molekuláris célpontok azonosítása a kezelési lehetőségeket bővítheti, a májsejtrák túlélését javíthatja. Előzetes vizsgálatok eredményei ismeretek a kis molekula tirozinkináz-gátlókkal (AZD2171), a VEGFR-, PDGFR-gátlókkal (PTK787), MEK-gátlókkal (AZD6244), mTOR-gátlókkal (temsirolimus, RAD001), a Wnt-útvonalat módosítókkal (PKF115-584, CGP049090) [20]. A retinoid vegyületek (Tac-10), a sejtciklusgátlók (flavopiridol), az inzulin növekedési faktor receptor-1-et célzó vegyületek, a proteozómagátlók és az epigenetikus kezelés (5-aza-2'-deoxicitidin) közül többel kezdeti vizsgálatok zajlanak [19].

A HCC-sejtek kemoterapeutikumokkal szembeni érzékenysége epigenetikai változtatásokkal is lehetséges lenne, a hiszton-deacetiláz-gátlót (PXD-101) I./II. fázisú vizsgálatban tanulmányozzák [20].

Irodalom

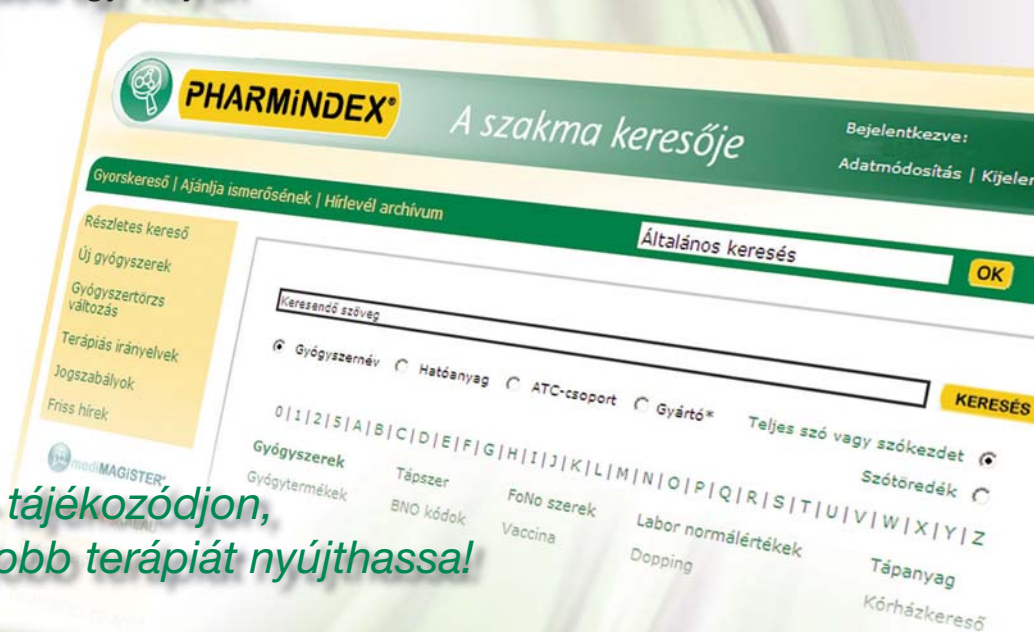
- [1] Parikh, S., Hyman, D.: Hepatocellular cancer: A guide for the internist. *Am. J. Med.*, 2007, 120, 194–202.
- [2] El-Serag, H. B., Lenhard, R.: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007, 132, 2557–2576.
- [3] Farazi, P. A., DePinho, R. A.: Hepatocellular carcinoma pathogenesis from genes to environment. *Nature Rev. Cancers*, 2006, 6, 674–687.
- [4] Aravalli, R. N., Steer, C. J., Cresman, E. N. K.: Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008, 48, 2047–2063.
- [5] Okuda, H.: Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. *Best Practice Res. Clin. Gastroenterol.*, 2007, 21, 161–173.
- [6] Pang, R., Tse, E., Poon, R. T. P.: Molecular pathways in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters*, 2006, 240, 157–169.
- [7] Llovet, J. M., Bruix, J.: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J. Hepatol.*, 2008, 48, S20–S37.
- [8] Nagy P., László V., Schaff Zs.: A hepatokarcinogenezis folyamata human májban. *Magyar Onkológia*, 2006, 50, 107–113.
- [9] Zhu, J.: DNA methylation and hepatocellular carcinoma. *J. Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 2006, 13, 265–273.
- [10] Haggmási K., Tulassay Zs.: Az elsődleges májrák epidemiológiája, kóroka és kialakulásának molekuláris háttere. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 541–548.
- [11] Breuhahn, K., Longerich, T., Schimacher, P.: Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2006, 25, 3787–3800.
- [12] Fabregat, I., Roncero, C., Fernández, M.: Survival and apoptosis: a dysregulated balance in liver cancer. *Liver Int.*, 2007, 27, 155–162.
- [13] Farazi, P. A., Glickman, J., Jiang, S. és mtsai: Differential impact of telomere dysfunction on initiation and progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.*, 2003, 63, 5021–5027.
- [14] Ozturk, M., Arslan-Ergul, A., Bagislar, S. és mtsai: Senescence and immortality in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters*, 2009, 286, 103–113.
- [15] Gusani, N. J., Jiang, Y., Kimchi, E. T. és mtsai: New pharmacological developments in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Drugs*, 2009, 69, 2533–2540.
- [16] Lopez, P. M., Villanueva, A., Llovet, J. M.: Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 1535–1547.
- [17] Louafi, S., Boige, V., Ducreux, M. és mtsai: Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer*, 2007, 109, 1384–1390.
- [18] Taieb, J., Bonyhay, L., Gollí, L. és mtsai: Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer*, 2003, 98, 2664–2670.
- [19] Yau, T., Chan, P., Epstein, R. és mtsai: Management of advanced hepatocellular carcinoma in the era of targeted therapy. *Liver Int.*, 2009, 29, 10–17.
- [20] Greten, T. F., Korangy, F., Manns, M. P. és mtsai: Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br. J. Cancer*, 2009, 100, 19–23.
- [21] Thomas, M.: Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.*, 2009, 44, 136–141.
- [22] Zhu, A. X., Blaszkowsky, L. S., Ryan, D. P. és mtsai: Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 1898–1903.
- [23] Thomas, M. B., Morris, J. S., Chadha, R. és mtsai: Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 843–850.
- [24] Sun, W., Haller, D. G., Mykulowszky, K. és mtsai: Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, 4574.
- [25] Siegel, A. B., Cohen, E. I., Ocean, A. és mtsai: Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26, 2992–2998.
- [26] Koch, I., Baron, A., Roberts, S. és mtsai: Influence of hepatic dysfunction on safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of PTK787/ZK 222584 in patients (Pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 4134.
- [27] Pinter, M., Wichlas, M., Schmid, K. és mtsai: Thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma as antiangiogenic treatment

- approach: a phase I/II trial. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008, 20, 1012–1019.
- [28] *Koeberle, D., Montemurro, M., Samaras, P. és mtsai:* Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). Oncologist, 2010, 15, 285–292.
- [29] *Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V. és mtsai:* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med., 2008, 359, 378–390.
- [30] *Dank M.:* Új lehetőségek a hepatocellularis carcinoma terápiájában. LAM, 2009, 19, 15–21.
- [31] *Cheng, A. L., Kang, Y. K., Chen, Z. és mtsai:* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol., 2009, 10, 25–34.
- [32] *Bayer:* Sorafenib as adjuvant treatment in the prevention of recurrence of hepatocellular carcinoma (STORM). US National Institutes of Health, Clinical Trials, gov. (online). <http://www.clinicaltrials.gov>.
- [33] *Hoffmann, K., Glimm, H., Radeleff, B. és mtsai:* Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation – HeiLivCa. BMC Cancer, 2008, 8, 349.
- [34] *Richly, H., Schultheis, B., Adamietz, I. A. és mtsai:* Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from a phase I extension trial. Eur. J. Cancer, 2009, 45, 579–587.
- [35] *Hsu, C. H., Shen, Y. C., Lin, Z. Z. és mtsai:* Phase II study of combining sorafenib with metronomic tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma. J. Hepatol., 2010, 53, 126–131.
- [36] *Berasain, C., Perugorria, M. J., Latasa, M. U. és mtsai:* The epidermal growth factor receptor: a link between inflammation and liver cancer. Exp. Biol. Med. (Maywood), 2009, 234, 713–725.
- [37] *Foster, K. G., Fingar, D. C.:* Mammalian target of rapamycin (mTOR): conducting the cellular signaling symphony. J. Biochem. Chem., 2010, 285, 14071–14077.
- [38] *Sparks, C. A., Guertin, D. A.:* Targeting mTOR: prospects for mTOR complex 2 inhibitors in cancer therapy. Oncogene, 2010, 29, 3733–3744.
- [39] *Cseh A., Szebeni B., Szalay B. és mtsai:* Akt enzim: új terápiás célpont rákban és cukorbetegségben? Orv. Hetil., 2009, 150, 373–378.

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hkriszti@bel2.sote.hu)

WWW.PHARMINDEX.hu

- Minden gyógyszer-információ egy helyen
- Ingyenes regisztráció



**Regisztráljon még ma – tájékozódjon,
hogyan betegének a legjobb terápiát nyújthassa!**

