

Jakub Kucharz^{1,2}, Anna Michałowska-Kaczmarczyk¹, Krzysztof Krzemieniecki^{1,3}, Roman M. Herman²¹Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie²Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*³Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

Perspektywy skojarzonego leczenia raka wątrobowokomórkowego

New perspectives in combination therapy for hepatocellular carcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Jakub Kucharz
Oddział Kliniczny Onkologii
Szpital Uniwersytecki
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: jakub.kucharz@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) stanowi około 80% pierwotnych nowotworów wątroby oraz jest 5. przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie. Dotychczasowe postępy w diagnostyce oraz leczeniu HCC nie przełożyły się na istotną poprawę rokowania. W zależności od zaawansowania choroby, a także obecności nadciśnienia wrotnego oraz chorób współistniejących, pacjenci mogą być poddawani takim zabiegom jak resekcja wątroby, transplantacja wątroby, leczenie z wykorzystaniem metod miejscowych: przetętnicznej chemoembolizacji (TACE), ablacji falami o częstotliwości radiowej (RFA) czy percutaneous ethanol injection (PEI). W przypadku choroby zaawansowanej i dyskwalifikacji od leczenia miejscowego stosuje się sorafenib.

Obecnie prowadzi się badania kliniczne nad kojarzeniem wyżej wymienionych metod leczenia. W przypadku leczenia radykalnego obejmują one łączenie resekcji lub ablacji z zastosowaniem sorafenibu. U pacjentów z chorobą o pośrednim stopniu zaawansowania wykonuje się zabiegi TACE. Kojarzenie TACE z leczeniem systemowym w różnych sekwencjach jest oceniane w badaniach klinicznych. Aktualnie trwają również badania nad łączeniem sorafenibu z cytostatykami, z terapiami celowanymi, a także z inhibitorami deacetylaz histonów (faza badań przedklinicznych).

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, leczenie skojarzone, resekcja, chemoembolizacja, ablacja, sorafenib, badania kliniczne

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for approximately 80% of primary liver cancers, and globally it ranks as the fifth cause of death resulting from cancer. Advancements in the diagnosis and treatment of HCC made thus far, however, have not translated into significant improvement in patient outcomes. Depending on the HCC stage, and the presence of portal hypertension and comorbidity, patients can undergo treatments like liver resection, liver transplantation, and treatments that use local therapies: transarterial chemoembolization (TACE), radiofrequency ablation (RFA), or percutaneous ethanol injection (PEI). In cases of advanced illness in which local therapies are no longer indicated, we use sorafenib.

Scholars are currently conducting clinical trials focused on combining the above treatment methods. When radical therapy is required, one combines resection or ablation with sorafenib. Patients whose illness is in the intermediate stages of advancement can be treated with methods like TACE. The combination of TACE with systemic treatment in various sequences is also being evaluated. Researchers are currently studying the combination of sorafenib with cytostatic drugs, targeted therapies, and (in preclinical trials) with histone deacetylase inhibitors (HDACs).

Key words: hepatocellular carcinoma, combination therapy, resection, chemoembolization, ablation, sorafenib, clinical trials

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2013, tom 9, nr 4, 128–132
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 4: 128–132

Wstęp

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest 5. pod względem częstości występowania nowotworem na świecie. Większość pacjentów umiera w ciągu roku od rozpoznania HCC. Zapadalność różni się znacznie w zależności od strefy geograficznej i waha się od około 3–5/100 000 osób w Europie Środkowej i Stanach Zjednoczonych do ponad 100/100 000 osób w Afryce Subsaharyjskiej oraz Azji Wschodniej [1]. Według Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w 2010 roku stwierdzono w Polsce 1416 nowych zachorowań na HCC oraz raka wewnątrz-wątrobowych przewodów żółciowych (ICD10: C22) [2]. Mimo coraz doskonalszych metod diagnostyczno-terapeutycznych HCC pozostaje dużym wyzwaniem dla klinicystów. Szacuje się, że stanowi on około 80% pierwotnych nowotworów wątroby. Czynniki etiologiczne oraz mechanizmy prowadzące do rozwoju HCC są coraz lepiej znane — wymienia się wśród nich między innymi marskość wątroby w przebiegu zapalenia wywołanego wirusami hepatotropowymi (wirusem zapalenia wątroby typu B oraz typu C), alkoholową marskość wątroby, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, choroby metaboliczne, takie jak hemochromatoza oraz niedobór α -1-antytrypsyny, czy narażenie na aflatoksyny. W rozwoju HCC znaczenie mają również sterydy anaboliczne oraz antykoncepcja hormonalna [1, 3].

Rokowanie pacjentów z HCC jest niepomyślne, co jest wypadkową następujących czynników: często znaczne wyjściowe zaawansowanie choroby uniemożliwiające leczenie radykalne, obciążenia internistyczne, biologia samego nowotworu, współistniejąca marskość czy przewlekłe stany zapalne wątroby [3]. Stąd próby kojarzenia, w różnych sekwencjach, metod leczenia miejscowego oraz systemowego, co miałyby przełożyć się na poprawę wyników terapii. Obecnie takie postępowanie jest przedmiotem badań klinicznych, których wyniki być może wpłyną na zmianę wytycznych leczenia.

Diagnostyka oraz leczenie pacjentów z HCC są domeną zespołu interdyscyplinarnego, w którego skład powinni wchodzić hepatolog, radiolog, chirurg oraz onkolog kliniczny [4]. Tylko taki zespół może wybrać optymalną strategię postępowania. Obecnie przy kwalifikacji do leczenia najczęściej stosuje się algorytm opracowany przez *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), zgodnie z którym postępowanie jest uzależnione od zaawansowania choroby, stanu ogólnego pacjenta oraz wydolności wątroby, którą ocenia się za pomocą skali Child-Pugh, uwzględniającej szereg parametrów klinicznych i biochemicznych, takich jak obecność wodobrzusza, objawy encefalopatii, stężenie bilirubiny, albuminy oraz czas protrombinowy (ryc. 1) [5].

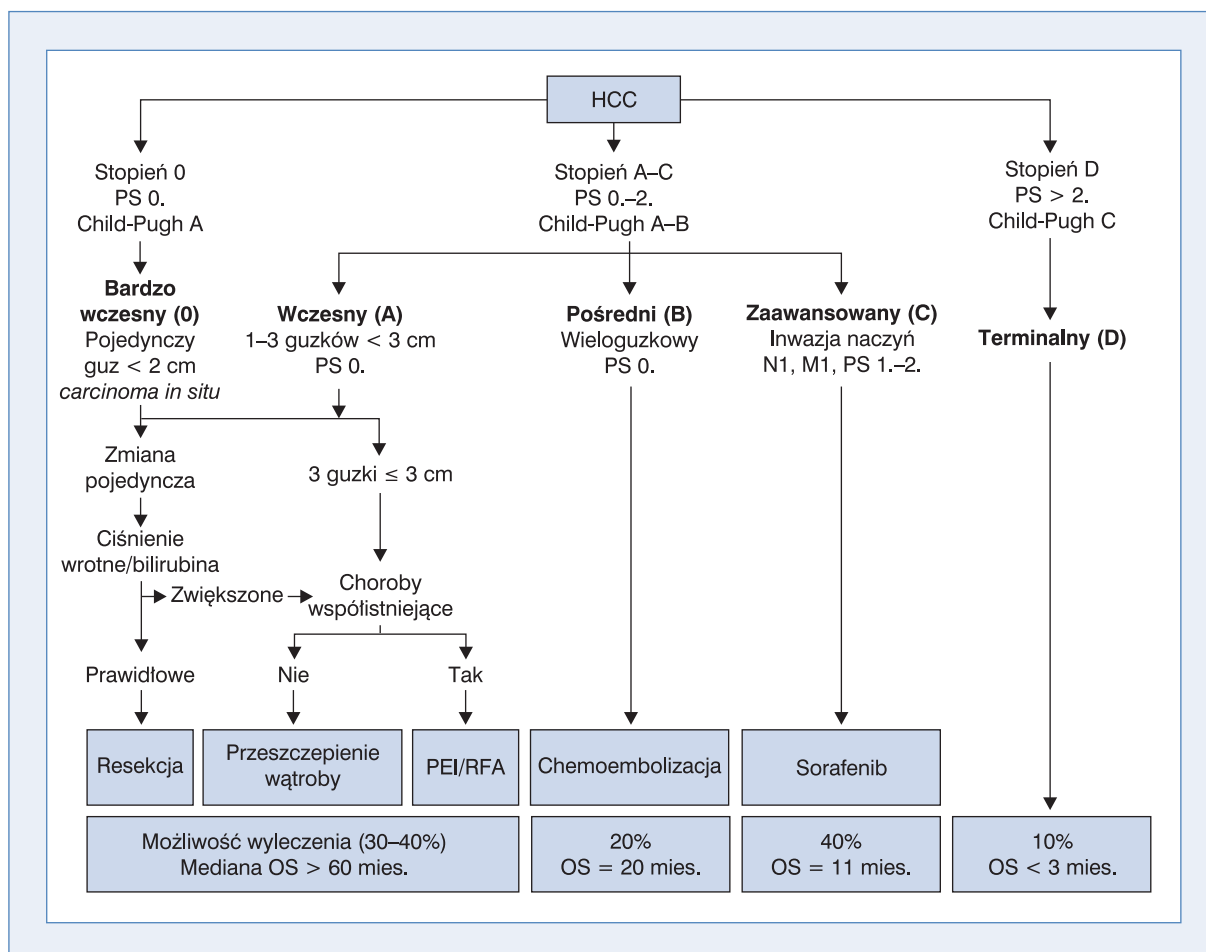
Leczenie skojarzone

Stopień 0

Zgodnie z aktualnymi zasadami, leczeniem z wyboru u pacjentów z grupy 0 według BCLC jest resekcja wątroby [5]. Do pierwotnego leczenia operacyjnego kwalifikuje się w Europie jedynie około 5% pacjentów. U wybranych chorych z małymi guzami położonymi obwodowo zabieg może być przeprowadzany metodą laparoskopową. Śmiertelność okołooperacyjna w wyspecjalizowanych ośrodkach wynosi około 3–5%. Szacuje się, że mimo radykalnego założenia resekcji u 70% pacjentów w ciągu 5 lat dochodzi do nawrotu choroby [3]. Stąd próby leczenia uzupełniającego w tej grupie. W badaniu Laia i wsp., opublikowanym w 1998 roku w „*Archives of Surgery*”, 30 pacjentów zrandomizowano do leczenia uzupełniającego składającego się z 8 serii epirubicyny w dawce 40 mg/m² co 6 tygodni oraz podawanej dotętniczo zawiesiny oleju jodowanego i cisplatyny (co 2 miesiące, nie więcej niż 2 razy). Grupę kontrolną stanowiło 36 pacjentów, którzy nie otrzymywali leczenia uzupełniającego. W ramieniu badanym częściej stwierdzano pozawątrobowy nawrót choroby. Po 3 latach od leczenia przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*) w grupie badanej wynosiło 18%, a w grupie kontrolnej — 48% ($p = 0,04$). Odsetek przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) był niższy w grupie badanej, szczególnie w ciągu 2 pierwszych lat po leczeniu, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,1$) [6]. Niewątpliwie istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej będą wyniki trwającego obecnie badania STORM (NCT00692770). Jest to wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy oceniające skuteczność leczenia uzupełniającego sorafenibem u pacjentów z grup 0 i A (wg BCLC) z wysokim ryzykiem nawrotu, poddanych leczeniu miejscowemu: resekcji, przezskórnej iniekcji etanolu (PEI, *percutaneous ethanol injection*) lub ablacji falami o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*). Pierwszorzędownym punktem końcowym jest przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, *recurrence-free survival*). Do badania, które ma się zakończyć w 2020 roku, włączono 1114 osób.

Stopień A

W przypadku pacjentów z grupy A, u których istnieją przeciwwskazania do transplantacji wątroby, leczeniem z wyboru są metody ablastyczne, takie jak PEI oraz RFA [5]. W lutym 2013 roku w „*Journal of Clinical Oncology*” ukazała się praca Penga i wsp. Przeprowadzili oni jednoośrodkowe badanie, w którym 189 pacjentów z HCC (pojedyncza zmiana nie większa niż 7 cm lub maksymalnie 3 zmiany nie większe niż 3 cm) randomizowano



Rycina 1. Klasyfikacja *Barcelona Clinic Liver Cancer* [5], postępowanie terapeutyczne oraz wyniki leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby. HCC (*hepatocellular carcinoma*) — rak wątrobowokomórkowy; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PEI (*percutaneous ethanol injection*) — przezskórna iniekcja etanolu; PS (*performance status*) — stan sprawności według skali *World Health Organization*; RFA (*radiofrequency ablation*) — ablacja falami o częstotliwości radiowej

do leczenia skojarzonego (n = 94) — składającego się z przętętniczej chemoembolizacji (TACE, *transarterial chemoembolization*) oraz RFA (wykonywanej do 2 tyg. od TACE) — lub, w drugim ramieniu, do samodzielnej RFA (n = 95). Po miesiącu od przeprowadzonej procedury terapeutycznej wykonywano dynamiczną tomografię komputerową (TK). W przypadku stwierdzenia wzmocnienia kontrastowego w okolicy poddawanej wcześniejszym zabiegom wykonywano dodatkowe zabiegi RFA. W razie niezadowalającego efektu powtarzanych RFA w obu grupach wykonywano TACE. W przypadku stwierdzenia nawrotu choroby pacjentów kwalifikowano do dalszego leczenia miejscowego lub systemowego. Przy medianie obserwacji wynoszącej 36 miesięcy nawrót stwierdzono u 35,1% pacjentów w grupie TACE + RFA oraz u 54,7% w grupie RFA. Przeżycie wolne od nawrotu choroby po roku, 3 i 4 latach w grupie TACE + RFA wynosiło odpowiednio 79,4%,

60,6% oraz 54,8%, natomiast w grupie leczonej za pomocą samodzielnej RFA — 66,7%, 44,2% i 38,9% (HR 0,575; 95% CI 0,374–0,897; p = 0,009). Odsetek przeżycia całkowitego po roku, 3 i 4 latach w grupie pacjentów leczonych w sposób skojarzony wynosił odpowiednio 92,6%, 66,6% oraz 61,8%, zaś w grupie leczonej z wykorzystaniem samodzielnej RFA — 85,3%, 59% oraz 45% (HR 0,525; 95% CI 0,335–0,822; p = 0,002) [7].

Stopień B

Przętętnicza chemoembolizacja jest leczeniem z wyboru u pacjentów w stopniu B według BCLC [3]. Skuteczność tej metody została potwierdzona w badaniach klinicznych. Obecnie coraz częściej podkreśla się konieczność stosowania adekwatnych kryteriów w ocenie odpowiedzi na takie leczenie, gdyż Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1, stosowane

w ocenie radiologicznej guzów litych, w przypadku HCC nie są odpowiednie. Wynika to z faktu, że guz poddawany TACE nie musi ulec zmniejszeniu — zmiana skutecznie zembolizowana, która uległa całkowitej martwicy wywołanej niedokrwieniem, może mieć takie wymiary jak przed leczeniem, co według RECIST będzie odpowiadało stabilizacji choroby (SD, *stable disease*). Do oceny odpowiedzi najważniejsze wydają się obecnie kryteria mRECIST (*modified RECIST*) [8], które uwzględniają wzmocnienie kontrastowe zmiany w fazie tętnicznej TK, co umożliwia właściwą ocenę stopnia martwicy guza. Powyższy przykład, przy braku wzmocnienia, można będzie uznać według mRECIST za całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*). Kryteria mRECIST znalazły się w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) z 2012 roku dotyczących leczenia i diagnostyki raka wątrobowokomórkowego [3].

Przeztętnicza chemoembolizacja prowadzi do niedokrwienia w obrębie guza z następową hipoksją oraz kwasicią w mikrośrodowisku guza, w wyniku czego dochodzi między innymi do aktywacji czynnika indukowanego hipoksją (HIF-1, *hypoxia-inducible factor 1*), wzrostu syntezy czynników proangiogennych, w tym czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), angiopoetyny oraz tlenu azotu. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego pełni kluczową funkcję w progresji wielu nowotworów, między innymi HCC, stąd próby kojarzenia TACE z leczeniem antyangiogennym [9–11]. Jednym z badań mających odpowiedzieć, czy przesłanki patofizjologiczne znajdują odzwierciedlenie w praktyce, było badanie SPACE, którego wyniki zaprezentowano na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2010 roku. Włączono do niego 307 chorych z nieresekcyjnym wieloogniskowym HCC, w bardzo dobrym stanie ogólnym oraz w stopniu A według Child-Pugh. Pacjentów randomizowano do 2 grup: otrzymującej sorafenib w dawce 400 mg 2 razy na dobę ($n = 154$) oraz otrzymującej placebo ($n = 153$). Następnie poddawano ich zabiegom chemoembolizacji z wykorzystaniem cząsteczek uwalniających doksorubicynę (5 zabiegów standardowo, 2 zabiegi dodatkowo w razie wskazań). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*). W analizie statystycznej przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,15$. Stwierdzono tendencję do wydłużenia PFS. Mediana PFS w grupie badanej wynosiła 169 dni, natomiast w grupie kontrolnej — 166 dni (HR 0,797; 95% CI 0,588–1,08; $p = 0,072$) [12]. Być może bardziej rozstrzygające będą wyniki trwających aktualnie badań III fazy, takich jak TACE-2 (NCT00844883) czy ECOG-E1208 (NCT01004978), oceniających kojarzenie TACE z sorafenibem w różnych sekwencjach.

Stopień C

W przypadku pacjentów z grupy C, czyli z zajęciem węzłów chłonnych, w gorszym stanie ogólnym (PS 1 lub 2) lub z naciekiem obejmującym żyłę wrotną, postępowaniem z wyboru jest leczenie systemowe sorafenibem. W badaniu SHARP (wieloośrodkowe badanie III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo) wykazano wydłużenie mediany OS do 10,7 miesiąca w grupie otrzymującej sorafenib wobec 7,9 miesiąca w grupie placebo (HR = 0,69; $p < 0,001$) [13]. W analizie podgrup stwierdzono brak korzyści z leczenia u chorych z pozawątrobowym rozsiewem HCC. Należy podkreślić, że u pacjentów otrzymujących sorafenib czas do progresji klinicznej był krótszy z powodu wystąpienia objawów toksyczności leczenia [13]. Działania niepożądane występowały częściej w grupie otrzymującej sorafenib, należały do nich: biegunka, zespół ręka–stopa, nadciśnienie tętnicze i ból brzucha (nie stwierdzono działań niepożądanych w stopniu wyższym niż 3. wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), a w zakresie badań laboratoryjnych hipofosfatemia oraz małopłytkowość (w stopniu 3. i 4. wg CTC AE).

Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu postępowania u pacjentów z HCC w stopniu C, u których stwierdzono pozawątrobowy rozsiew choroby. Najczęściej jednak zgon w tej grupie jest związany ze zmianami zlokalizowanymi w wątrobie. W 2011 roku w „*Journal of Gastroenterology and Hepatology*” ukazała się praca Yoo i wsp. [14]. Autorzy retrospektywnie ocenili wyniki stosowania TACE oraz leczenia skojarzonego (TACE + leczenie systemowe) u pacjentów ze stwierdzonym wyjściowo pozawątrobowym rozsiewem HCC. Zastosowane leczenie systemowe było niejednorodne — część chorych otrzymywała sorafenib, pozostali chemioterapię z zastosowaniem takich leków jak: doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna, gemcytabina, oksaliplatyna. Wydłużenie OS obserwowano w grupie pacjentów z guzami T3 oraz w stopniu A według klasyfikacji Child-Pugh poddanych TACE lub leczeniu skojarzonemu (jednak bez istotnej statystycznie różnicy między leczeniem skojarzonym a TACE, zatem wydaje się, że samodzielne TACE jest postępowaniem wystarczającym w tej grupie). U pacjentów z guzami T3 oraz w stopniu B według klasyfikacji Child-Pugh obserwowano wydłużenie OS w wyniku prowadzonego leczenia (TACE lub leczenie skojarzone) — w tej grupie największe korzyści odnosili chorzy leczeni w sposób skojarzony (różnica istotna statystycznie; tab. 1) [14]. Retrospektywny charakter badania i niejednorodność opisanego postępowania z pewnością obniżają jego wartość. Jednak wydaje się, że warto je wziąć pod uwagę w praktyce klinicznej ze względu na brak skutecznych metod leczenia tej grupy pacjentów.

Tabela 1. Mediana czasu przeżycia w zależności od zastosowanego leczenia i stopnia zaawansowania choroby (w miesiącach) [14]

	Leczenie skojarzone	TACE/TACI	Leczenie systemowe	Leczenie objawowe
T3, Ch-P A	10	5	4,6	2
T3, Ch-P B	7,1	2,6	2,8	1,6

T3, Child-Pugh A (Ch-P A)

Leczenie skojarzone vs. leczenie objawowe, $p = 0,0354$; leczenie skojarzone vs. TACE/TACI, $p = 0,3184$; TACE/TACI vs. leczenie objawowe, $p = 0,0553$

T3, Child-Pugh B (Ch-P B)

Leczenie skojarzone vs. leczenie objawowe, $p = 0,0097$; leczenie skojarzone vs. TACE/TACI, $p = 0,0449$; TACE/TACI vs. leczenie objawowe, $p < 0,0001$ TACE (*transarterial chemoembolization*) — przętętnicza chemoembolizacja; TACI (*total anterior circulation infarction*) — zawał mózgu w obszarze całego przedniego unaczynienia

Nowe terapie w raku wątrobowokomórkowym

Obiecującymi lekami, których aktywność w HCC jest obecnie oceniana, są inhibitory deacetylaz histonów (HDACi, *histone deacetylase inhibitors*), działające na poziomie epigenomu [15]. W praktyce klinicznej stosuje się już leki z tej grupy, na przykład vorinostat czy romidepsynę, dopuszczone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia skór nego chłoniaka T-komórkowego [16, 17]. Panobinostat, którego aktywność w HCC oceniano w badaniach przedklinicznych *in vitro* oraz w ksenograftach HCC, wykazał wysoką skuteczność w skojarzeniu z sorafenibem, znacząco wydłużając przeżycie zwierząt doświadczalnych [18].

Podsumowanie

Opisywane metody leczenia skojarzonego, które stwarzają szansę na poprawę wyników terapii, znajdują się obecnie na etapie badań klinicznych, jednak w przyszłości mogą stać się postępowaniem standardowym. Niewątpliwie konieczne jest podjęcie intensywnych działań prowadzących do wzrostu wykrywalności HCC we wczesnych stadiach, gdy możliwe jest skuteczne leczenie radykalne.

Piśmiennictwo

- Bosch FX., Ribes J., Diaz M. i wsp. Primary liver cancer: world-wide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (supl. 1): 5–16.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://epid.coi.waw.pl/krn>
- Verslype C., Rosmorduc O., Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): vii41–vii48.
- Gish R.G., Lencioni R., Di Bisceglie A.M. i wsp. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6: 173–185.
- EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56: 908–943.
- Lai E.C., Lo C.M., Fan S.T. i wsp. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch. Surg.* 1998; 133: 183–188.
- Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 426–432.
- Shim J.H., Lee H.C., Kim S.O. i wsp. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology* 2012; 262: 708–718.
- Wang B., Xu H., Gao Z.Q. i wsp. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Acta Radiol.* 2008; 49: 523–529.
- Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249–257.
- Li X., Feng G.S., Zheng C.S. i wsp. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 2878–2882.
- Lencioni R., Zou J., Leberre M. i wsp. Sorafenib (SOR) or placebo (PL) in combination with transarterial chemoembolization (TACE) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (SPACE). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15).
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. i wsp. Sorafenib in hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 378–390.
- Yoo D.J., Kim K.M., Jin Y.J. i wsp. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26: 145–154.
- Bitzer M., Horger M., Ganten T.M. i wsp. Efficacy, safety, tolerability and PK of the HDAC inhibitor resminostat in sorafenib-refractory hepatocellular carcinoma (HCC): phase II SHELTER study. *ASCO* 2012; abstr. 4115.
- Mann B.S., Johnson J.R., Cohen M.H. i wsp. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist* 2006; 12: 1247–1252.
- Bertino E.M., Otterson G.A. Romidepsin: a novel histone deacetylase inhibitor for cancer. *Exp. Opin. Investig. Drugs* 2011; 20: 1151–1155.
- Lachenmayer A., Toffanin S., Cabellos L. i wsp. Combination therapy for hepatocellular carcinoma: additive preclinical efficacy of the HDAC inhibitor panobinostat with sorafenib. *J. Hepatol.* 2012; 56: 1343–1350.