

# A laktátdehidrogenáz (LDH) prognosztikai jelentősége az onkológiában

Deme Dániel dr.<sup>1</sup> ■ Telekes András dr.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Szent Lázár Megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Salgótarján

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest

A rosszindulatú daganatsejtek többségében fokozott a glikolízis, amely biztosítja a proliferációhoz szükséges energia legnagyobb részét. A laktátdehidrogenáz (LDH) anaerob körülmények között katalizálja a reverzibilis piruvát-tejsav átalakulást. A daganatsejtek által expresszált LDHA izoenzim hatására a tejsavképződés jelentősen fokozódik. A tejsav indukálja az oxigenizált daganatsejtek proliferációját, az angiogenezist és gátolja a veleszületett és az adaptív immunválaszt. A szérum-LDH-emelkedés rövidebb túléléssel korrelál. A szerzők áttekintik az LDH-emelkedés és a rosszindulatú daganatos betegségek prognózisa közötti összefüggést feltáró fontosabb vizsgálatokat. *Orv Hetil.* 2017; 158(50): 1977–1988.

**Kulcsszavak:** laktátdehidrogenáz, rosszindulatú daganatok, prognózis

## Prognostic importance of lactate dehydrogenase (LDH) in oncology

Glycolysis is increased in most of the malignant cells, providing the largest proportion of energy needed for cell proliferation. Lactate dehydrogenase (LDH) catalyses the reversible process of pyruvate to lactate in anaerobic condition. LDHA isoenzyme expressed mainly by malignant cells, significantly increases lactate formation. Lactate induces the proliferation of oxygenated malignant cells, angiogenesis, and inhibits the innate and adaptive immune responses. Baseline serum LDH elevation correlates with shorter survival. The authors review the relevant studies exploring the correlation between LDH elevation and the prognosis of malignant diseases.

**Keywords:** lactate dehydrogenase, malignant diseases, prognosis

Deme D, Telekes A. [Prognostic importance of lactate dehydrogenase (LDH) in oncology]. *Orv Hetil.* 2017; 158(50): 1977–1988.

(Beérkezett: 2017. augusztus 13.; elfogadva: 2017. szeptember 14.)

### Rövidítések

A549 = (human non small cell lung cancer cell line A549) humán nem kissejtes tüdőráksejt vonal A549; acetyl-CoA = (acetyl-coenzyme A) acetyl-koenzim A; Acr = activity-regulated cytoskeleton-associated protein; AKT = (protein kinase B) proteinkináz-B; AMP = (adenosine monophosphate) adenzin-monofoszfát; AMPK = (adenosine monophosphate-activated protein kinase) adenzin-monofoszfát aktivált proteinkináz; ARG1 = (L-arginin metabolizing enzyme arginase-1) L-arginin-metabolizáló enzim argináz-1; ATP = (adenosine triphosphate) adenzin-trifoszfát; CAF = (cancer-associated fibroblasts) daganat asszociált fibroblastok; CD = (cluster of differentiation) differenciációs cluster; CRC = (colorectal can-

cer) vastag- és végbélrák; CRPC = (castration-resistant prostate cancer) kasztrációrezisztens prostatarák; CSS = (cancer specific survival) daganatspecifikus túlélés; CTL = (cytotoxic T-lymphocyte) citotoxikus T-lymphocyt; DFS = (disease-free survival) betegségmentes túlélés; EGFR = (epidermal growth factor receptor) epidermális növekedési faktor receptor; EpH4 = (nontumorigenic mammary epithelial cells) nem daganatos emlőhámsejt; ER = (estrogen receptor) ösztrogénreceptor; ErbB2 = receptor tyrosine kinase erbB-2 (HER-2/Neu); ERK-2 = (extracellular signal-regulated kinase-2) extracelluláris szignál regulált kináz 2; FH = (fumarate hydratase) fumaráthidráta; c-Fos = Finkel-Biskis-Jinkins-osteosarcoma; FX11 = kis molekulájú LDHA-inhibitor; G6PDH = (glucose-6-phos-

phate-dehydrogenase) glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz; GAPDH = (glyceraldehyd-3-phosphate-dehydrogenase) glicerin-aldehyd-3-foszfát-dehidrogenáz; GLUT = (glucose transporter) glükóztranszporter; GPCR = (G-protein-coupled receptor) G-protein-kapcsolt receptor; GPR81 = (L-lactate receptor) L-laktát-receptor; HCC = (hepatocellular carcinoma) hepatocellularis carcinoma; HCCLM3 = (human hepatocellular carcinoma cell line) humán májráksejt vonal; HER-2/Neu = (human epidermal growth factor receptor-2/Neu gene) humán epidermális növekedési faktor receptor-2/Neu gén; HIF-1 $\alpha$  = (hypoxia-inducible factor 1-alpha) hypoxia által indukálható faktor-1-alfa; HK = (hexokinase) hexokináz; HKM = (mitochondrial hexokinase) mitochondriális hexokináz; HRE = (hypoxia response element) hypoxiaresponzív elem; IFN = interferon; IFN- $\gamma$  = interferon-gamma; I $\kappa$ B = (inhibitor of the nuclear factor kappa B) nukleáris faktor kappa B (NF- $\kappa$ B) inhibitor; IL = interleukin; Ki-67 = nem hisztonprotein (Ki - Kiel Universität, 67-es klónszámú Hodgkin-lymphoma-sejt vonal) elleni egér monoklonális antitest segítségével kimutatott proliferációs marker; LDH = (lactate dehydrogenase) laktátdehidrogenáz; M1 = (classically activated macrophages) klasszikus úton aktivált makrofágok; M2 = (alternatively activated macrophages) alternatív úton aktivált makrofágok; MCT = (monocarboxylate transporter) monokarboxilát-transzporter; Myc = myelocytomatosis; NAD = (nicotinamide adenine dinucleotide) nikotinsavamid-adenin-dinukleotid; NADH = (reduced NAD) redukált NAD; Neu4145 = (breast cancer cells Neu4145) emlőráksejtek Neu4145; NF- $\kappa$ B = (nuclear factor kappa B) nukleáris faktor kappa B; NK = (natural killer) természetes ölősejtek; NKG2D = NK Group 2D; NMDA = N-metil-D-aszpartát; OS = (overall survival) teljes túlélés; P198 = (pancreatic cancer xenograft modell P198) hasnyálmirigyrák-xenograftmodell P198; P493 = (B-cell lymphoma xenograft modell P493) B-sejtes lymphoma-xenograftmodell P493; PKM2 = (piruvate kinase izoenzyme M2) piruvátkináz izoenzim M2; PTX3 = pentraxin 3; Ras = rat sarcoma; RCC = (renal cell carcinoma) világossejtes veserák; RFS = (recurrence-free survival) kiújulásmentes túlélés; ROC-görbe = (receiver operating characteristics) a valódi pozitív arányt az álpozitív arány függvényében ábrázoló görbe; ROS = (reactive oxygen species) reaktív oxigén-gyök; shRNS = (small hairpin ribonucleic acid) kis hajtű ribonukleinsav; Src = Rous-sarcoma; TAA = (tumor-associated antigen) daganat asszociált antigén; TAM = (tumor-associated macrophage) daganatasszociált makrofág; TCR = (T-cell receptor) T-sejt-receptor; Th = (T-helper cell) T-helper sejt; TLR = Toll-like receptor; TNF = (tumor necrosis factor) tumor nekrozis-faktor; TNF- $\alpha$  = (tumor necrosis factor-alpha) tumor nekrozis-faktor-alfa; ULN = (upper limit normal) normális felső határa; VEGF A = (vascular endothelial growth factor A) vascularis endothelialis növekedési faktor A; VEGFR = (vascular endothelial growth factor receptor) vascularis endothelialis növekedési faktor receptor; Zif268 = Zinc-finger protein 268

A rosszindulatú daganatsejtek többségében fokozott a glikolízis, amely a proliferációhoz szükséges energia legnagyobb részét biztosítja. Ezt a jelenséget Warburg-effektusnak nevezzük [1]. A sejtosztódáshoz szükséges nukleinsavakat és zsírsavakat a glikolízis folyamán keletkezett metabolitokból állítják elő a daganatsejtek [2]. Az

onkogének, például rat sarcoma (Ras), Rous-sarcoma (Src), humán epidermális növekedési faktor receptor-2 (HER-2/Neu) által beindított transzkripció folyamatok közül kiemelkedő szerepe van a hypoxia által indukálható faktor-1-alfa (HIF-1 $\alpha$ ) stabilizációjának. A HIF-1 $\alpha$  a glikolízis folyamatában szerepet játszó számos enzim up-regulációjáért felel, mint a laktátdehidrogenáz (LDH) és a glükóztranszporterek (GLUT-1 és -3) [3]. Az LDH anaerob körülmények között katalizálja a reverzibilis piruvát-tejsav átalakulást, mialatt a redukált nikotinsavamid-adenin-dinukleotid (NADH) oxidálódása során NAD<sup>+</sup> képződik. A normális szöveteknek jellegzetes LDH-aktivitási mintázatuk van, amelyet a szövetek funkciója és az LDH-emelkedés mértéke határoz meg. Az LDH-emelkedésnek okai közül kiemelendő a szöveti sérülés, a szövetelhalás, a hypoxia és a haemolysis [1].

A közlemény első részében áttekintjük az LDH szerepét taglaló főbb preklinikai adatokat, majd a második részben az LDH és a rosszindulatú daganatos betegségek prognózisának összefüggését tárgyaljuk a klinikai adatok fényében.

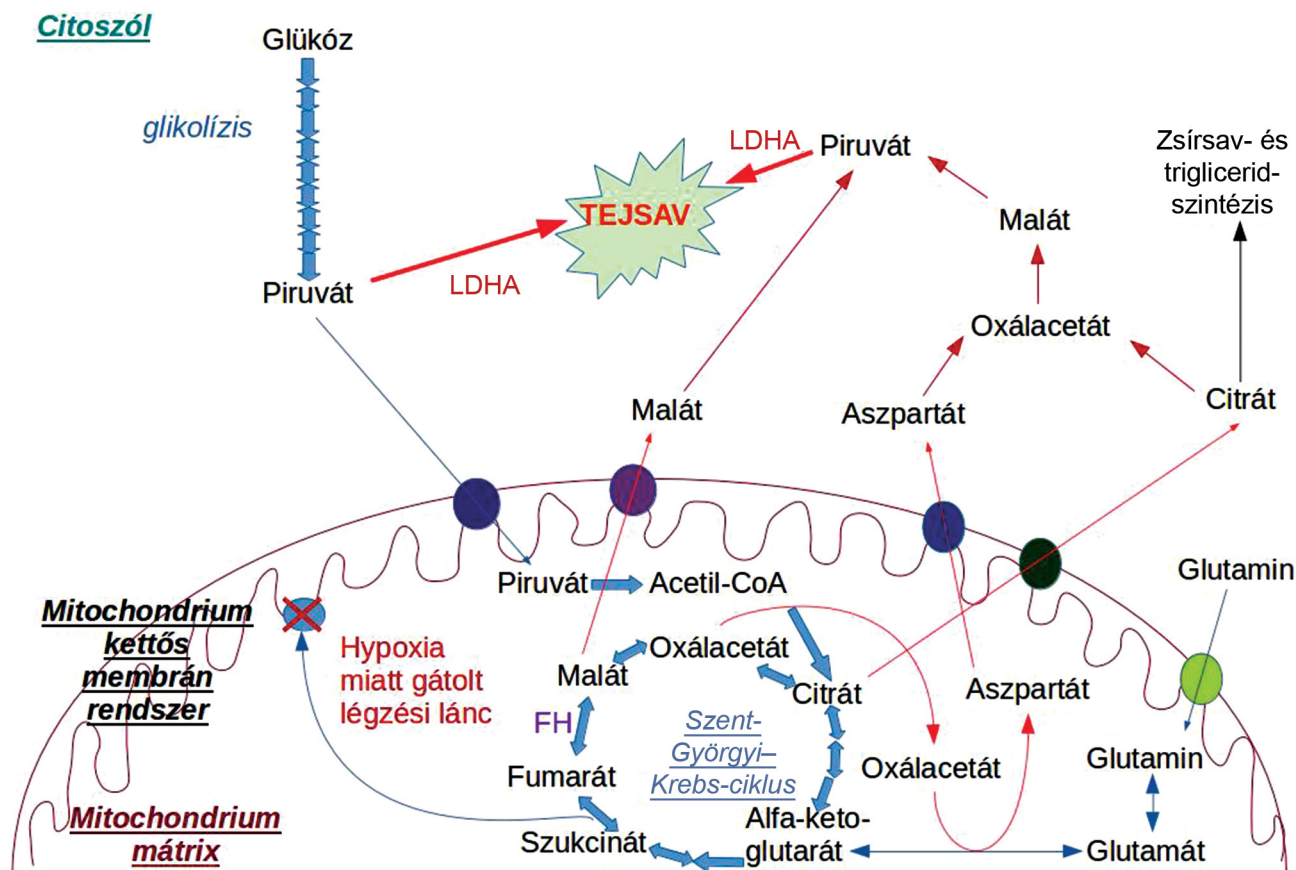
## Az LDH szerepe a preklinikai adatok tükrében

### Az LDH típusai és szerepe

Az emberi szervezetben öt LDH-izoenzim található. Mindegyik izoenzimre a tetrametrikus szerkezet jellemző, amelyet két nagyobb alegység alkot: M alegység (A lánc) és H alegység (B lánc). Ezeket az LdhA és LdhB gének kódolják. Az M alegység a vázizmokra (M = muscle), míg a H alegység a szívizmokra (H = heart) jellemző. Amennyiben az izoenzim több A láncot tartalmaz, mint B láncot, a piruvát-laktát átalakulás hatékonysága fokozódik. A nevezéktan szerint ezt a folyamatot az 5-ös izoenzim (LDH5) vagy más néven LDHA katalizálja. Abban az esetben, ha a B láncok vannak többségben (LDH1 izoenzim vagy LDHB), akkor a piruvát-acetilkoenzim-A (acetyl-CoA) átalakulás fokozódik, ami fokozza a citrátkör (Szent-Györgyi-Krebs-ciklus) aktivitását. Immunhisztokémiai vizsgálatok felfedték, hogy a normális és a rosszindulatú daganatsejteknek hasonló az LDHB-aktivitása, míg az LDHA izoenzimet főképpen a daganatsejtek expresszálják [1]. Az LDHA izoenzim által katalizált főbb folyamatokat a hypoxiás daganatsejtben az 1. ábra mutatja be (Romero-Garcia és mtsai közleménye alapján módosítva) [4].

### Az LDHA expressziójának szabályozása

Az LDHA izoenzim expressziójának transzkripció és transláció szinteken történő szabályozásában a myelocytomatosis gén (Myc) és a HIF-1 is részt vesz [5, 6]. A HIF-1 hatására fokozódik a glikolitikus enzimek (mitochondriális hexokináz [HKM], LDHA) génjeinek



1. ábra | Az LDHA izoenzim által katalizált főbb folyamatok a hypoxiás daganatsejtben. Oxigénhiányban a mitochondrium kettős membránjában gátolt az oxidatív foszforiláció. Ezért a Szent-Györgyi-Krebs-ciklus vegyületei feldúsulnak a mátrixban. A citrát és a malát a citoszólba jutva alakul át tejsavvá

transzkripciója [7], míg a piruvátdehidrogenáz kináz-1 indukciója gyengül, ezáltal csökken a mitochondriális légzés [8]. A Myc fokozott expresszióját írták le vastagbél-, emlő-, prostata- és hólyagdaganatokban [9]. Az LDHA expressziója jelentős összefüggést mutatott a HIF-1 $\alpha$ -szintekkel II–III. stádiumú vastag- és végbélrákban (CRC) [10]. Az ErbB2 (HER-2/Neu) onkogén az emlődaganatok körülbelül 30%-ában túlexpresszált [11], és a PI3K/Akt útvonalon keresztül a HIF-1-aktivációhoz és az LDHA-gének upregulációjához vezet. A hő sokkfaktor-1, kötődve az LdhA-promóterhez, sarkalatos szerepet tölt be az ErbB2 mediálta LdhA-aktiváció transzkripció szinten történő szabályozásában [12]. A piruvátkináz izoenzim M2 (PKM2) transzkripció kofaktorként elősegíti, hogy a HIF-1 a hypoxiareszponzív elemhez (HRE) kapcsolódjon. Ez a folyamat a p300 koaktivátor toborzásához, hisztonacetilációhoz és az LDHA-gének következményes transzaktiválásához vezet [13, 14]. Az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR-) aktiváció fokozza a GLUT-1- és az LDHA-expressziót az extracelluláris szignál regulálta kináz 2-n (ERK-2) keresztül, amely a PKM2-aktivációhoz vezet, és elősegíti a c-Myc-expressziót [15]. Másrészt az is ismert, hogy az adenoszin-monofoszfát (AMP) aktiválta proteinkináz (AMPK) gátolja a daganatnövekedést.

Ugyanakkor a daganatsejtben lévő AMPK gátlása az aerob glikolízis folyamatát segíti elő [16].

Egy másik enzim, a fumaráthidratáz (FH) a fumarát-malát átalakulást katalizálja, amelynek gátlása az oxidatív foszforilációs folyamatok csökkenéséhez és a glikolízis fokozódásához vezet. Az LdhA- és az FH-deficiens sejtek csökkent proliferációs rátával bírnak, adenoszin-trifoszfát (ATP-) tartalmuk kevesebb, fokozott az apoptóziskészségük, fokozott az oxigénfelhasználásuk és a reaktívoxigéngyök- (ROS-) képzésük. Az FH-deficiens sejtek HIF-1 $\alpha$ -upregulációt eredményeznek, amelyek az LdhA-expressziót indukálják [17, 18].

### A mikrokörnyezet hatása a daganatsejtek növekedésére

A természetes immunsejtek a daganatok mikrokörnyezetének részei [19, 20]. A neutrofilek kevés mitochondriumot tartalmaznak, ezért az ATP-termelésük glikolízis-függő. Míg a nem aktivált makrofágok a felvett glükózt a glikolízis során metabolizálják, addig az aktivált makrofágokban a hexokináz (HK) és a glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PDH) upregulációja révén a pentóz-foszfát ciklus oxidatív útja valósul meg (ribulóz-5-foszfát- és

NADPH-képződéssel) [21, 22]. A klasszikus úton aktivált makrofágok (M1) a baktériumok elleni védekezés első vonalát képviselik, és az energiájukat a glikolízisből nyerik. Az alternatív úton aktivált makrofágok (M2) a szövetek helyreállításában és a sebgyógyulásban játszanak szerepet, és az oxidatív foszforiláció útján többlet-energiához jutnak [23]. A daganatos progresszió során a daganat mikro környezetében lévő tejsav serkenti az M1-makrofágokat az M2-fenotípus-váltásra, amely kedvez a daganatnövekedésnek (argináz-enzim és vascularis endothelialis növekedési faktor [VEGF] expressziója útján) [24]. A dendritikus sejtek metabolikus igénye függ a differenciációjuktól és az aktivációs státuszuktól. A nem aktivált dendritikus sejtek a zsírsav-oxidációból biztosítják az oxidatív foszforiláció működését és a glükóz felhasználását. Az utóbbi folyamat útvonala még nem tisztázott ezekben a sejtekben [25, 26]. Kimutatták, hogy a dendritikus sejtek – Toll-like receptor- (TLR-) agonistákkal történő – aktivációját követően fokozódik a glükózfelvétel és a tejsavtermelés [27]. A glikolízis gyógyszeres gátlásával a dendritikus sejtek aktivációja is gátlódik [28].

Az adaptív immunsejtek fontos szerepet töltenek be a daganatellenes immunitásban. A T-sejtek – T-sejt-receptor (TCR) és a differenciációs cluster 28 (CD28) mediálta kostimuláción keresztüli – aktivációját a GLUT-1-expresszió, glükózfelvétel és a glikolízis fokozódása kíséri [29, 30]. A T-sejt-aktiváció során a glutaminlebontás is fokozódik, további tejsavképződést eredményezve, ugyanakkor a zsírsavak béta-oxidációja csökken. A B-sejtekre, a T-sejtekkel szemben, nem jellemző, hogy aktiválásuk hatására fokozódik a glikolízis. Azonban a glikolízis gátlása vagy a GLUT-1 B-sejt-specifikus deletiója *in vivo* csökkenti az antitesttermelést [31]. Így valószínűleg a B-sejtek egy csoportja közrejátszik a daganat általi tejsavtermelésben [4].

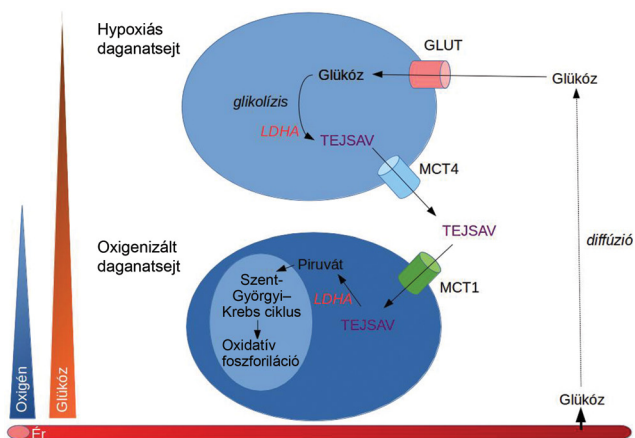
### *A tejsav mint a daganatsejt energiaforrása*

A monokarboxilát-transzporterek (MCT) katalizálják a monokarboxilátok (például laktát, piruvát és ketontestek) plazmamembránon keresztüli protonfüggő transzportját [32–35]. Az MCT-nek 1–4 izoformája ismert, és különböző szubsztráffinitást mutatnak. Az MCT-k szükségesek azon szövetek működéséhez, amelyek a tejsavat mint oxidatív metabolitot (vázizom- és szívizomsejtek) vagy a glükoneogenezis szubsztrátját (májsejtek) használják fel. Az MCT1 alacsony expressziót mutat a szövetekben. Az MCT2 főképpen a májban, vesében, az idegsejtekben, míg az MCT3 a basolateralis retinalis pigmenthám és a plexus choroideus sejtjei expresszálják. Az MCT4 főképpen a fehér izomrostokban található, és alacsony a szintje más szövetekben, mint here, tüdő és placenta. Bizonyos sejttípusokra is jellemző az MCT4-expresszió, mint chondrocyta, leukocyta és az astrocyta [36]. Az MCT4 csendesített (knockdown) makrofágokban a kulcs glikolitikus enzimek (HK2, 6-foszfo-fruktoz-2-kináz/fruktóz-2,6-biszfoszfátáz) aktivitása csökken,

amely az MCT4-upregulációnak arra a szerepére utal, ami elősegíti a gyulladással válaszhoz szükséges fokozott glikolízis fenntartását [37]. Humán daganatos sejtvonalon (méhnyakrák [SiHa]) és xenograft-egérmodellen (humán CRC [WiDr], humán tüdőrák [Llc]) megfigyelték, hogy a hypoxiás daganatsejtek az MCT4-en exportálják a tejsavat, amelyet az oxigenizált daganatsejtek az MCT1-en keresztül vesznek fel, és ezáltal táplálják az oxidatív anyagcseréjüket. Ez a folyamat a tejsav–piruvát képződéséhez és a piruvátból a légzési lánc útján történő energiaképzéshez vezet [38]. A hypoxiás és az oxigenizált daganatsejtek közötti kapcsolatot metabolikus szimbiózisnak is nevezik. A szimbiózismodell szerint a daganatos góc hypoxiás magja glükózt használ fel, míg az azt körülvevő vascularizált perem szubsztrátként tejsavat vesz fel. Ezt dinamikus kapcsolatnak tekintjük, mert a daganatnövekedés során a jó véráramlású és a hypoxiás területek állandóan változnak [39]. Az oxigén és glükóz hirtelen beálló hiánya arra ösztönzi a daganatsejteket, hogy a túlélésükhöz más energiahordozót használjanak fel, például a tejsavat. Így a tejsav hozzájárul a mitochondriális mechanizmus felerősítéséhez, a daganatképződéshez és a progresszióhoz [40, 41]. Továbbá a tejsav közvetlenül elősegíti a hypoxiás daganatsejtek túlélését, amelyek az újonnan képződött erek től távol helyezkednek el [42]. Humán daganatokban – mint glioma, emlőrák, CRC, gyomor-, méhnyakrák és neuroblastoma – fokozott MCT1- és MCT4-expressziót figyeltek meg, amely rossz prognózissal társult [43–46]. Kimutatták, hogy a magas proliferációs rátát mutató szájnyálkahártyasejtekre fokozott tejsavfelvétel jellemző, és az MCT1-expressziójuk fokozott. Hasonlóképpen a rosszul differenciált, magas proliferációs rátájú fej-nyak daganatokban, ahol a Ki-67 proliferációs marker megoszlása korrelált a MCT1-gyel [41]. Az oxigenizált és a hypoxiás daganatsejtek metabolikus szimbiózisát a 2. ábra mutatja be (*Sonveaux és mtsai* közleménye alapján módosítva) [39].

### *A tejsav okozta acidózis, mint immunuszuppressziót és daganatos progressziót eredményező tényező*

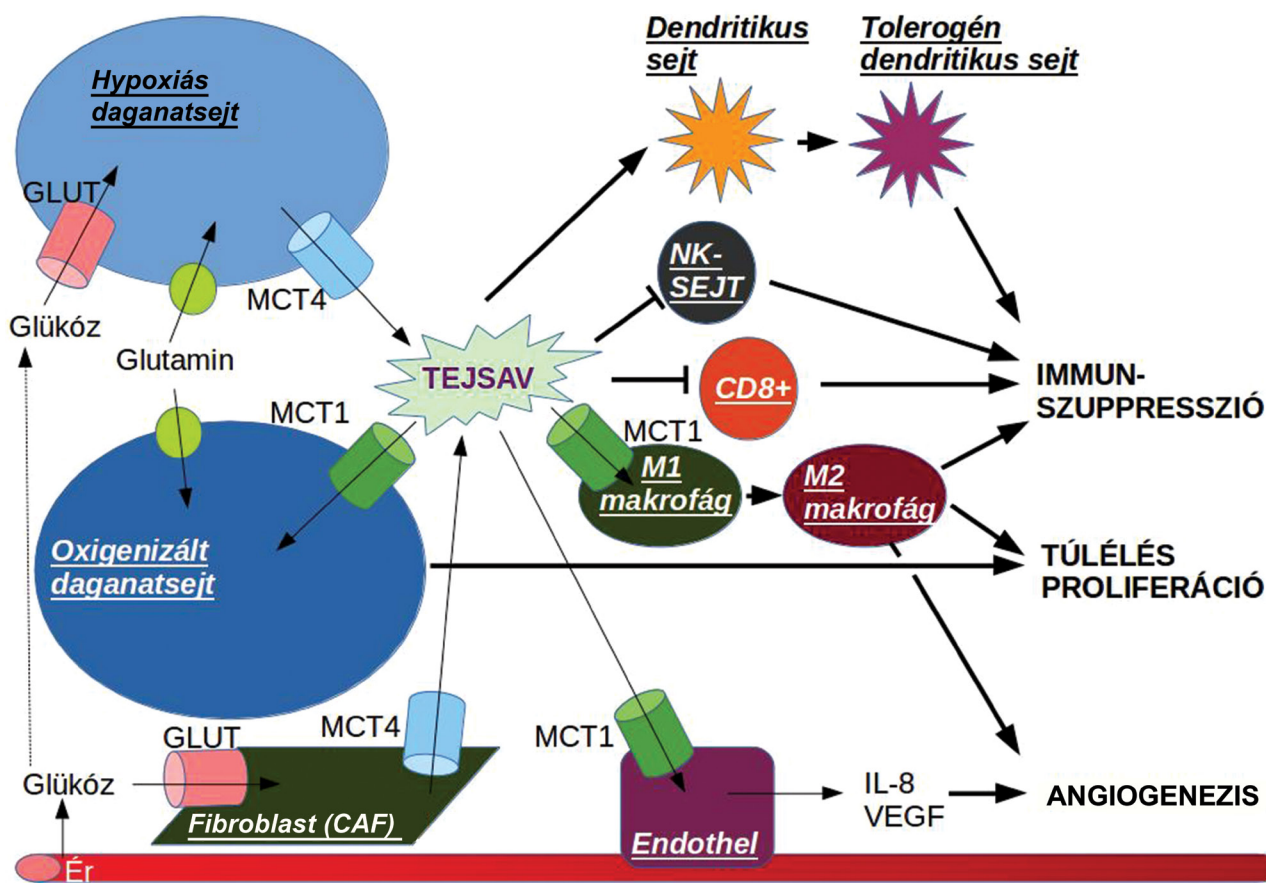
A hypoxiás daganatsejtek tejsavtermelése által a mikro környezet pH-ja 6,0–6,5 közé csökken [47]. Kimutatták, hogy az acidózis a T-sejtek, különösképpen a CD8+ citotoxikus T-sejtek (CTL) működését (aktivációt és proliferációt) gátolja, azonban a pH emelésével azok funkciója visszaállítható [48–50]. Világossejtes veserák (RCC) biopsziás mintáinak vizsgálata során a GLUT-1-expresszió upregulációja negatív korrelációt mutatott a CD3+, CD8+ és granzyme B+ T-sejtek jelenlétével. Továbbá az LdhA génexpressziója negatív hatást gyakorol a CD3+ T-sejtek által végbemenő daganatos szöveti infiltrációra [51]. *In vitro* vizsgálatok alapján a tejsav gátolja a T-sejtek tejsavleadását [48]. A melanomasejtek által termelt tejsav is gátolta a CTL általi daganat asszo-



2. ábra | Az oxigenizált és a hypoxiás daganatsejtek metabolikus szimbiózisa. Az oxigenizált daganatsejtek energiaforrásként a tejsavat részesítik előnyben a glükózzal szemben. Ezért a glükóz diffundál az oxigenizált sejtek zónáján, a hypoxiás sejtek felveszik és tejsavat képeznek abból, amit az oxigenizált sejtek energiaforrásként használnak fel

ciálta antigén (TAA) közvetítette interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) -termelést [52]. Más vizsgálat megerősítette, hogy a tejsavas acidózis gátolta a TCR közvetítette citokintermelést (IFN- $\gamma$ , tumornekrózis-faktor-alfa [TNF- $\alpha$ ], interleukin-2 [IL-2]) és litikus granulomok excitóziásának részleges károsodásához vezetett a CTL-ben [53].

A tejsavas acidózis fokozta az áttétképzést melanoma-egérmodelen a mátrixmetalloproteináz-9 termelésének serkentése útján [54]. Továbbá a glioma- és glioblastomasejteken indukálta a VEGF A termelését [55, 56] és fokozta az IL-8-expressziót hasnyálmirigy-adenocarcinomában [57, 58] és petefészekráksejteken [59]. A tejsav fokozta az angiogenezist a VEGF/VEGF receptor 2 (VEGFR2) jelátviteli út aktiválásával [60, 61]. Továbbá a tejsav serkenti az endothelsejteket az MCT1-en keresztül, amely folyamat előidéz a nukleáris faktor kappa B (NF- $\kappa$ B) inhibitor (I $\kappa$ B) alfa foszforilációját és degradációját. Ezáltal az NF- $\kappa$ B/IL-8 útvonal aktiválódik, amely a sejtek migrációjához és az angiogenezis beindításához vezet [62]. A daganatsejtek aerob glikolízist indukálnak daganat asszociálta fibroblastokban (CAF). A CAF-sejtek tejsavat és piruvátot termelnek, amelyeket a daganatsejtek vesznek fel, és a Szent-Györgyi-Krebs-ciklusban és az oxidatív foszforiláció folyamán képződött ATP segítségével magasabb proliferációs rátát érnek el (úgynevezett „fordított Warburg-effektus”) [63]. A daganatból származó tejsavat a daganatasszociált makrofágok (TAM) is felveszik az MCT1-en keresztül, amely a HIF-1 $\alpha$  stabilizációja folytán a VEGF- és az L-arginin-metabolizáló enzim argináz-1 (ARG1) gének transzkripciójához vezet [64]. Az ARG1 szerepe az, hogy hidrolizálja az L-arginint L-ornitinná és karbamiddá. Az ARG1 myeloid sej-



3. ábra | A tejsav által befolyásolt főbb folyamatok

tekben expresszálódik, beleértve a TAM-okat, és segítheti a daganatnövekedést és gátolhatja a daganatellenes immunválaszt. A tejsav fokozza az ARG1-génexpressziót makrofágokban, és gátolja a T-sejt-aktivációt és -proliferációt [65]. Kimutatták például, hogy a glioblastomasejtek által termelt LDHA, a tejsavtermelés jelentős fokozásával, megváltoztatja monocytasejtek daganatellenes immunválasztát [66]. Monocytákban a tejsav hatására a TNF, NF- $\kappa$ B és a pentraxin 3 (PTX3) gének downregulációját és az IL-23 upregulációját figyelték meg. Ezt a folyamatot a proteinkináz-B (AKT) késői lipopoliszacharid indukálta foszforilációja és az I $\kappa$ B degradációja közvetíti [67]. A daganatsejtekből származó tejsav gátolja a monocyták dendritikus sejtekké történő differenciálódását, és az aktivált dendritikus sejtek citokintermelését visszaszorítja [68]. A tejsav felelős a toleranciát mutató (úgynevezett tolerogén) dendritikus sejtek kialakulásáért, amelyek TLR-ingerre fokozott IL-10- és csökkent IL-12-termeléssel válaszolnak [69]. A daganatkörnyezet magas tejsav-koncentrációja gátolja a glikolitikus dendritikus sejtek tejsavexportját, így fokozza a toleranciát mutató sejtekké alakulásukat [70]. A természetes ölösejtek (NK) aktivitása a daganatból származó tejsavval vagy alacsony pH-val gátolható, amely folyamatot az NK aktivációs receptor downregulációja közvetíti [71, 72]. Kimutatták azt is, hogy például a glioblastomasejtek enzimatikusan aktív LDHA-t szekretálnak, amely a myeloid sejteken az NK Group 2D (NKG2D) ligand expresszióját indukálja, és ennek közvetítésével az NK-sejtek aktivitását csökkenti [66]. A daganatot infiltráló immunsejtekben a tejsav aktiválja az IL-23/IL-17 útvonalat a TLR-stimuláció hatására, amely elősegíti a helyi gyulladást választ a T-helper (Th) 17/Th23 sejtek által, amely a daganatok kialakulásának és növekedésének kedvez [73]. Ismert az a tény is, hogy a savas környezet, mint fájdalominger, a daganatos fájdalom kialakulásában kulcsszerepet játszik [74].

#### *Az L-laktát-receptor expressziós mintázata és az általa befolyásolt főbb folyamatok*

Az L-laktát-receptor (GPR81) a G-protein-kapcsolt receptorok (GPCR) családjában tartozik [75]. Az L-laktát természetes agonistája a GPR81-nek más monokarboxilátokkal együtt, mint az alfa-hidroxi-vajsav, glikolát, alfa-hidroxi-izo-vajsav és a gamma-hidroxi-vajsav [76, 77]. A GPR81-et leírták zsírszövetekben [78], az agyszövetben [79], a májban és a vázizomban [80], ugyanakkor CRC, hepatocellularis carcinoma (HCC), emlő-, tüdő-, nyálmirigy-, méhnyak- és hasnyálmirigy-sejtvonalakon, továbbá reszekált hasnyálmirigy-szövetekben is. Kimutatták, hogy a kis hajtű ribonukleinsav (shRNS) közvetítette GPR81-csenedesítés alacsony glükóz- és tejsav-tartalmú környezetben a daganatsejtek pusztulásához vezetett, azonban a glükózt tartalmazó táptalaj esetén a GPR81-csenedesítésnek nem volt hatása. Megfigyelték, hogy GPR81+ sejteken a tejsav hatására fokozódik az

MCT-k expressziója. *In vivo* a GPR81 expressziós szintje korrelál a hasnyálmirigy-rák növekedésével és az áttétképzéssel [81]. Még nem tisztázott, hogy a tejsav és a GPR81 kapcsolata milyen folyamatokat indít be a daganatsejtekben. A tejsav az idegsejtekben például az activity-regulated cytoskeleton-associated protein (Arc), Finkel-Biskis-Jinkins-osteosarcoma (c-Fos) és a Zinc-finger protein 268 (Zif268) gének transzkripcióját váltja ki, amely folyamat az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor és annak downstream jelátviteli kaszkádja, az Erk1/2 aktiválásához kötött [79]. A tejsav fokozza az intracelluláris NADH-képződést, így befolyásolva az idegsejtek redox státuszát [82]. A tejsav által befolyásolt főbb folyamatokat a 3. ábra mutatja be (Romero-Garcia és mtsai közleményének alapján módosítva) [4].

#### *Az LDHA-aktivitás hatása daganatsejtek növekedésére/túlélésére, és az LDHA-gátlás lehetőségei*

A daganatsejtek növekedése és a daganatsejtek túlélése hypoxiás körülmények között nagymértékben függ az LDHA-aktivitástól. Egérmodelleken az LDHA-deficiens emlőráksejtek (Neu4145) jelentős mértékben pusztultak hypoxiás körülmények között. Azonban nem daganatos emlőhámsejtvonalak (EpH4) esetében nem volt különbség a sejtek növekedési ütemében, ha normális LDHA- vagy LDHA-deficiens sejteket vizsgáltak, normoxiás vagy hypoxiás körülmények között [3]. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok igazolták, hogy a hasnyálmirigy-ráksejtek növekedését elősegíti az LDHA. B-sejtes lymphoma (P493) és hasnyálmirigy-rák (P198) –xenograftmodelleken egy kis molekulájú LDHA-inhibitor (FX11) hatékonyan gátolta a daganatsejtek növekedését [83]. Kimutatták, hogy nyelősó-laphám-rák-sejtvonalakon az LdhA upregulált, és az LdhA-gén csenedesítésével a sejtnövekedés és a migráció gátolható volt *in vitro*, és a daganatképződés gátlását érték el *in vivo* körülmények között [84]. Megfigyelték, hogy FH-deficiens humán tüdőráksejtvonalon (A549) az invazivitási potenciál fokozódott, ami a tejsavképződés növekedésével társult. Az LDHA gátlásával ezt a folyamatot vissza lehetett fordítani [17]. Májráksejtvonalakon (HCCLM3) az LDHA-gén csenedesítésének hatására fokozott apoptóziskészséget írtak le. Thymushíányos egérmodelleken, a HCCLM3-sejtek implantációját követően, az LdhA-géncsenedesített csoportban a daganatsejtek 50%-a elpusztult. A tüdőáttétek mindössze 66,7%-ban jelentkeztek, és azok száma is csak egytizede volt a kontrollcsoportéhoz képest ( $p = 0,001$ ) [1].

#### *Az MCT gátlásának hatása a daganatsejtekre*

Kimutatták rágcsálókban tüdőráksejteken, hogy az oxigenizált daganatsejtek MCT1-gátlása a glükózfelvétel növeli, amely a hypoxiás daganatsejtek pusztulását eredményezi [39]. Az ösztrogénreceptor- (ER-) pozitív em-

lőraksejtek érzékenységet mutattak az MCT1/2-gátlásra, a mitochondrialis szubsztrátok (ketontestek és tejsav) felvételének gátlása által [41]. A CD133-pozitív glioblastomasejtek fokozott MCT4-expresszióját *in vitro* csendesítették, így az idegőssejt-kultúrákban jelentős mértékű növekedésgátlást és apoptózisindukciót értek el. *In vivo* az MCT4 gén csendesítése a glioblastomasejtek növekedését lassította xenograftokon [85]. Az MCT4-gátlás intracelluláris tejsav-felhalmozódáshoz [86], a migráció és az invázió csökkenéséhez, majd következményes sejthalálhoz vezet a hypoxiás daganatsejtekben [87, 88]. Neuroblastoma-sejtvonalakon (Sk-N-SH, CHP134, IMR32 és NGP) az MCT-gátló lonidamin azonnal csökkenti az intracelluláris pH-t, amely korrelál a csökkent sejtéletképességgel [44]. Az MCT1 csendesítése vagy az MCT-gátló alfa-ciano-4-hidroxycinnamát hatására gátlódik a sejtproliferáció és a migráció, és fokozódik az apoptóziskészség a glioblastomasejteken [89–91]. Azonban ezen gátlószerek nem szelektívek. Az MCT1 specifikus gátlószere (AZD3965) *in vitro* és *in vivo* modellen gátolta a tüdőráksejtek proliferációját [92], ezért humán fázis vizsgálatot indítottak (l. alább).

## Az LDH és a rosszindulatú daganatok prognózisa közötti összefüggés

### Az LDHA-expresszió prognosztikai jelentősége

CRC miatti műtét után az LdhA szöveti expressziója prognosztikai jelentőséggel bír a kimenetel tekintetében. Az alacsony szöveti LdhA-expresszióval alacsony szérumszintű LDH (<450 U/l) korrelált, azonban a magas szöveti LDHA-expressziót mutató esetek csak 29%-ában volt emelkedett (>450 U/l) az Ldh szérumszintje. Azon pácienseknél lehet számítani emelkedett szérumszintű LDH-szintre, akiknél a daganat erőteljesen expresszálja a szöveti LDHA-t [10]. Ezen különbségnek az lehet a magyarázata, hogy páciensenként változik a szérumszintű LDH normális szintje, vagyis ezen páciensekben emelkedett szérumszintű LDH még a normális mérésstartományon belül van [93].

Az eredmények alapján a szérumszintű és a szöveti LDHA-szintek együttes használata javíthatja az LDHA-aktivitási profil ábrázolását a daganatokban. Például CRC-ben az LdhA gén upregulációja pozitívan korrelált a daganat invazivitási fokával, az áttétképzéssel a HIF és a VEGF-expresszióval. A szérumszintű LDH-szintek az összes daganatmennyiséggel korrelálnak. Ennek alapján alacsony LDH-szérumszint mérhető olyan kis tömegű daganatok esetén is, ahol a szöveti LdhA-génexpresszió magas. A magas LdhA-génexpresszió a standard kemoterápiára való rezisztenciát jelzi előre. Kimutatták például, hogy a daganatsejtek magas LDHA-tartalma jobb választ eredményez a kemoterápia + angiogenezisgátló (vatalanib) kombinációra, mivel a vatalanib csökkentette a szöveti LDHA-szintet. A primer daganat LDHA-tartalma alap-

ján következtetni lehet az áttétes betegség terápiás érzékenységre is. Ennek magyarázata az lehet, hogy a primer daganatban jelen lévő hypoxia által szabályozott útvonal fennállhat az áttétekben is [94].

### A szérumszintű és a szöveti LDH, valamint a rosszindulatú daganatok prognózisa közötti összefüggés

Ismert, hogy a terminális állapotú páciensekben a szérumszintű LDH-emelkedés a halál előtt egy-két héttel jelentős mértékben fokozódik [95]. Szolid és hematológiai malignomákban az emelkedett szérumszintű LDH a rossz prognózist jelzi előre. Az LDH ugyanakkor előrejelző markere lehet a daganatellenes terápia eredményének. Az emelkedett LDH-szint korrelál a szolid és a hematológiai malignitások rossz terápiás válaszával [1].

Primer méhnyakrákban a fokozott szöveti tejsavszint fordítottan arányos a túléléssel [96]. A protonmágneses rezonanciás spektroszkópiával meghatározott magas tejsavszint rosszabb túléléssel társult glioblastoma esetén [97]. Fejnyak daganatokban a kezelés előtti szöveti tejsavszint rosszabb betegségmentes és teljes túléléssel korrelált, amelyet más vizsgálat is megerősített [98, 99].

### A kiindulási szérumszintű LDH és a rosszindulatú daganatos betegek prognózisa

A jelen közlemény szerzői a legrelevánsabb irodalmi adatok alapján keresték az összefüggést a kiindulási szérumszintű LDH-szint és a túlélés között a különböző daganatos betegségekben.

### Az LDH prognosztikai szerepe a rosszindulatú daganatokban stádiumtól függetlenül

Egy vizsgálatban (n = 7895) az emelkedett LDH (>normális felső határa [ULN] feletti érték) rosszabb daganatspecifikus túléléssel (CSS) korrelált (p<0,0001). Az emelkedett LDH a teljes és a daganatspecifikus túlélés független prognosztikai faktorának bizonyult (HR 1,43 [95%-os CI 1,31–1,56], és HR 1,46 [95%-os CI 1,32–1,61]) [100].

Többféle szövettani típusban, szimplex daganatokban (n = 311) azt vizsgálták, hogy az LDH>1000 U/l milyen összefüggést mutat a teljes túléléssel. A páciensek 52%-a két hónapon belül elhalálozott (teljes túlélés 0,5 hónap, 95%-os CI 0,3–0,7). Minden páciensenél meghatározták a kiindulási LDH-értékeket. A legalább két hónapot megélt páciensek (48%) esetében egy második LDH-meghatározást is végeztek. A két hónap elteltével mért LDH-értékek alapján két csoportot képeztek: normális tartományba került LDH (≤250 U/l) és >1000 U/l kóros tartományban maradt. A két csoportban az egyéves túlélési arány 64,7% és 14,7% (p<0,001), és a teljes túlélés 22,5 hónap (95%-os CI 10,9–34,3) és négy hónap (95%-os CI 3,4–4,6) voltak (p<0,001). Tehát a

kemoterápiát követően normalizálódó LDH hosszabb túléléssel korrelált azokhoz képest, akiknél az LDH tartósan magas maradt [101].

Kissejtes tüdőrákban (SCLC) (n = 397) is vizsgálták az LDH prognosztikai szerepét. A limitált betegségben szenvedők alcsoportjában (n = 155) a kiindulási átlag LDH 230 U/l (97–901 U/l) volt. A páciensek 36%-ában volt emelkedett LDH (>225 U/l), amely rövidebb teljes túléléssel (OS) korrelált, de a különbség nem volt jelentős. Az extenzív betegség csoportban (n = 242) az átlag-LDH 317 U/l (99–3575 U/l) volt. Ezen páciensek 64%-ában volt emelkedett LDH (>225 U/l), amely jelentősen rövidebb teljes túléléssel társult (p = 0,004). A többváltozós elemzés alapján az LDH a halálozás független előrejelzőjének bizonyult mind a limitált, mind az extenzív csoportokban (kockázati hányados [HR] 1,003 [p = 0,017] és HR 1,001 [p = 0,002]) az életkor és a performance status illesztését követően [102]. Figyelemre méltó, hogy mindkét esetben a rendkívül kicsiny HR-érték ellenére a p-érték szignifikáns volt.

Tripla negatív (ösztrogén-, progeszteronreceptor-negatív és HER-2 normális) emlődaganatban (n = 253) a receiver operating characteristics (ROC) görbe alapján meghatározott kiindulási cut-off LDH >160,5 U/l rosszabb betegségmentes túléléssel (DFS) és teljes túléléssel társult (p < 0,001) [103].

St. I–III emlődaganatban (n = 2425) a kiindulási LDH >469 U/l rosszabb öt éves túléléssel korrelált (HR 1,42 [95%-os CI 1,08–1,88], p = 0,01) [104].

Hasnyálmirigyrákban (n = 185) a kiindulási LDH <240 U/l hosszabb egy-, három- és öt éves betegségmentes túléléssel korrelált (60%, 26,8%, 19,9% vs. 22,2%, 5,2%, 2,6%, p < 0,001) [105].

### Az LDH prognosztikai szerepe a helyileg előrehaladott és áttétes rosszindulatú daganatokban

Helyileg előrehaladott méhnyakrákban (n = 418), a kiinduláskor mért emelkedett LDH (≥252 U/l) független prognosztikai faktora a kiújulásmentes túlélésnek (RFS) (HR 3,56 [95%-os CI 2,22–5,69], p < 0,0001) és a daganatspecifikus túlélésnek (HR 3,08 [95%-os CI 1,89–5,01], p < 0,0001) [106].

Malignus pleuralis folyadékgyülemmel járó nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) adenocarcinomájában (n = 74), a szérum-LDH emelkedése alapján három kategóriát vetettek össze. Az LDH-emelkedés függvényében rövidebb átlagtúléléseket figyeltek meg (LDH >800 U/l vs. LDH ≤800 U/l, 105 vs. 275 nap, p = 0,09; LDH >900 U/l vs. LDH ≤900 U/l, 93,5 vs. 267 nap, p = 0,09; LDH >1000 U/l vs. LDH ≤1000 U/l, 47 vs. 275 nap, p = 0,01). A malignus pleuralis folyadékgyülemből meghatározott LDH-emelkedés mértéke is rövidebb átlagtúléléssel társult (LDH >1000 U/l vs. LDH ≤1000 U/l, 189 vs. 321 nap, p = 0,04; LDH >1500 U/l vs. LDH ≤1500 U/l, 102,5 vs. 306,5 nap, p = 0,009) [107].

Egy prospektív vizsgálatban, terminális állapotú páciensek esetén (n = 93) az emelkedett LDH (>313 U/l) rosszabb teljes túléléssel társult (HR 2,087, p = 0,002) [95].

### Metaanalízisek

Szolid daganatos páciensek körében 76 vizsgálatban (n = 22 882) a kiindulási medián LDH 245 U/l értéket meghaladó esetekben a teljes túlélés rosszabb volt (HR 1,7 [95%-os CI 1,62–1,79], p < 0,00001) [108]. Egy másik, szolid daganatos páciensek körében végzett elemzés szerint, 68 vizsgálatban (n = 31 857) az emelkedett kiindulási LDH (>250 U/l) rosszabb teljes túléléssel társult (HR 1,48 [95%-os CI 1,43–1,53], p < 0,00001) [109].

RCC-ben 29 vizsgálat (n = 6629) adatait elemezve, az emelkedett LDH (>ULN) rosszabb teljes túléléssel társult (HR 2,23 [95%-os CI 1,69–2,69], p < 0,001) [110].

CRC-ben 32 vizsgálat (n = 8261) értékelését követően az emelkedett LDH (>ULN) rosszabb teljes túléléssel korrelált (HR 1,75 [95%-os CI 1,52–2,02], p = 0,000) [111]. A p-érték így szerepel a cikkben.

A fenti vizsgálatokat az 1–3. táblázatban foglaltuk össze.

### A tejsav csökkentésének gyógyszeres lehetőségei

Jelenleg futó fázis I vizsgálatban (NCT01791595) prosztata-, gyomorrák és diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) betegcsoportokban tanulmányozzák a tejsav-felvételért felelős MCT1 specifikus gátló szerének (AZD3965) biztonságosan adható dózisát [4]. Egy másik ígéretes molekula a 3-bromopiruvát, a piruvát szerkezeti analógja, erős alkilálószer, amely az MCT-n keresztül jut be a daganatsejtekbe. Gátolja a HK2-t és a glicerín-aldehid-3-foszfát-dehidrogenáz (GAPDH) enzimeket. Így a glikolízis és a mitochondrialis ATP-képződés gátlásával a sejtek apoptózisát idézi elő [112]. Jóllehet, a szer megfelelő dózisban történő alkalmazása biztonságosnak tűnik, azonban például áttétes melanómában nem volt hatásos [113].

B-sejtes lymphoma sejt vonalán (P493) az LDHA direkt gátlása nekrozishoz és késői sejthalálhoz vezetett. Az LDHA-gátlók valószínűleg nem okoznak nagyobb mellékhatásokat a szokványos körülmények között. Erre példa az örökletes LDHA-deficiencia, amikor a páciensnél intenzív anaerob gyakorlatot követően csupán myoglobinuria jelentkezik [1]. Az LDH-gátlók (gossypol, FX-11, galloflavin, N-hydroxyindol) közül klinikai fázisba a gossypol (AT-101) jutott. Az AT-101 nem szelektív LDH-gátló, a gyapotmag természetes összetevőjét eredetileg maláriaellenes szerként fejlesztették ki. Fázis I/II vizsgálatokban jól tolerálhatónak bizonyult kasztrációrezisztens prosztatákban (CRPC), relaptálódott és refrakter SCLC-ben és rekurrens extenzív SCLC-ben [43]. Azonban fázis II vizsgálatban, áttétes CRPC-ben (n = 55) [114] és fej-nyak daganatokban sem volt hatásos [115]. A klinikai vizsgálati adatbázis szerint az alábbi indikációkban vizsgálták (fázis I és II) az AT-101



1. táblázat | Az emelkedett szérumban LDH-szint negatív prognosztikai szerepét feltáró fontosabb vizsgálatok rosszindulatú daganatokban stádiumtól függetlenül

Daganat	Típus	n	Végpont	LDH prognosztikus határértéke (U/l)	p-érték	Szerző
Szolid	Retrospektív	7895	CSS	>ULN	<0,0001	Wulaningsih W, 2015 [101]
Szolid	Retrospektív	311	Egyéves túlélés	>1000	<0,001	Liu R, 2016 [102]
SCLC	Retrospektív	242	OS	>225	0,004	Hermes A, 2010 [103]
Tripla negatív emlőrák	Retrospektív	253	DFS, OS	>160,5	<0,001	Chen B, 2016 [104]
St. I–III emlőrák	Prospektív	2425	Ötéves túlélés	>469	0,01	Liu X, 2015 [105]
Hasnyálmirigyrák	Retrospektív	185	DFS	<240	<0,001	Ji F, 2016 [106]

CSS = daganatspecifikus túlélés; DFS = betegségmentes túlélés; LDH = laktátdehidrogenáz; OS = teljes túlélés; SCLC = kissejtes tüdőrák; ULN = normális felső határa

2. táblázat | Az emelkedett szérumban LDH-szint negatív prognosztikai szerepét feltáró fontosabb vizsgálatok helyileg előrehaladott és áttétes rosszindulatú daganatokban

Daganat	Típus	n	Végpont	LDH prognosztikus határértéke (U/l)	p-érték	Szerző
Méhnyakrák	Retrospektív	418	RFS, CSS	≥252	<0,0001	Li J, 2016 [107]
NSCLC adenocarcinoma	Retrospektív	74	OS	>800	0,09	Verma A, 2016 [108]
Szolid	Prospektív	93	OS	>313	0,002	Suh SY, 2007 [96]

CSS = daganatspecifikus túlélés; LDH = laktátdehidrogenáz; NSCLC = nem kissejtes tüdőrák; OS = teljes túlélés; RFS = kiújulásmentes túlélés

3. táblázat | Az emelkedett szérumban LDH-szint negatív prognosztikai szerepét feltáró metaanalízisek

Daganat	Vizsgálatok száma	n	LDH prognosztikus határértéke (U/l)	HR (95%-os CI)	p-érték	Szerző
Szolid	76	22 882	>245	1,7 (1,62–1,79)	<0,00001	Petrelli F, 2015 [109]
Szolid	68	31 857	>250	1,48 (1,43–1,53)	<0,00001	Zhang J, 2015 [110]
RCC	29	6 629	>ULN	2,23 (1,69–2,69)	<0,001	Shen J, 2016 [111]
CRC	32	8 261	>ULN	1,75 (1,52–2,02)	0,000	Li G, 2016 [112]

CI = konfidenciaintervallum; CRC = vastag- és végbélrák; HR = kockázati hányados; LDH = laktátdehidrogenáz; RCC = világossejtes veserák; ULN = normális felső határa

hatásosságát, azonban eredményeket nem közöltek a valószínűleg negatív kimenetel miatt: előrehaladott NSCLC (NCT00988169 és NCT00544960), SCLC (NCT0039729, NCT00544596 és NCT00773955), előrehaladott adrenocorticalis carcinoma (NCT00848016), előrehaladott nyelőcső- vagy gastrooesophagealis átmenet daganata (NCT00561197), glioblastoma (NCT00540722 és NCT00390403), CRPC (NCT00286806), újonnan diagnosztizált áttétes CRPC (NCT00666666) és helyileg előrehaladott vagy áttétes szolid daganatokban (NCT00891072).

### Következtetés

Az áttekintett, többségében retrospektív vizsgálati eredmények alapján a kiinduláskor emelkedett LDH rosszabb teljes túléléssel társul. A nagy esetszámú metaanalízisek is többnyire retrospektív adatokon alapulnak. Az

adatok arra is utalnak, hogy az LDH-érték változásainak előrejelző szerepe is lehet a terápia eredményét illetően. A fokozott LDH-aktivitás a tejsavképződéssel arányos. A tejsav csökkentését célzó vizsgálatok ígéretes terápiás készítmények fejlesztéséhez vezethetnek. További prospektív vizsgálatok indokoltak az LDH előrejelző szerepének feltárására.

*Anyagi támogatás:* A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

*Szerzői munkamegosztás:* D. D.: A közlemény szövegének megszerkesztése és gondozása. T. A.: A korábbi kéziratváltozatok áttekintése és kiegészítése. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Miao P, Sheng S, Sun X, et al. Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy. *IUBMB Life* 2013; 65: 904–910.
- [2] El Mjiyad N, Caro-Maldonado A, Ramirez-Peinado S, et al. Sugar-free approaches to cancer cell killing. *Oncogene* 2011; 30: 253–264.
- [3] Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell* 2006; 9: 425–434.
- [4] Romero-Garcia S, Moreno-Altamirano MM, Prado-Garcia H, et al. Lactate contribution to the tumor microenvironment: mechanisms, effects on immune cells and therapeutic relevance. *Front Immunol.* 2016; 7: 52.
- [5] Brown JE, Cook RJ, Lipton A, et al. Serum lactate dehydrogenase is prognostic for survival in patients with bone metastases from breast cancer: a retrospective analysis in bisphosphonate-treated patients. *Clin Cancer Res.* 2012; 18: 6348–6355.
- [6] Le A, Cooper CR, Gouw AM, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2037–2042.
- [7] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 85–95.
- [8] Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 and cancer pathogenesis. *IUBMB Life* 2008; 60: 591–597.
- [9] Wokolorczyk D, Gliniewicz B, Sikorski A, et al. A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8. *Cancer Res.* 2008; 68: 9982–9986.
- [10] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Lactate dehydrogenase 5 expression in operable colorectal cancer: strong association with survival and activated vascular endothelial growth factor pathway – a report of the Tumour Angiogenesis Research Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4301–4308.
- [11] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707–712.
- [12] Zhao YH, Zhou M, Liu H, et al. Upregulation of lactate dehydrogenase A by ErbB2 through heat shock factor 1 promotes breast cancer cell glycolysis and growth. *Oncogene* 2009; 28: 3689–3701.
- [13] Luo W, Hu H, Chang R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell* 2011; 145: 732–744.
- [14] Luo W, Semenza GL. Pyruvate kinase M2 regulates glucose metabolism by functioning as a coactivator for hypoxia-inducible factor 1 in cancer cells. *Oncotarget* 2011; 2: 551–556.
- [15] Yang W, Zheng Y, Xia Y, et al. ERK1/2-dependent phosphorylation and nuclear translocation of PKM2 promotes the Warburg effect. *Nat Cell Biol.* 2012; 14: 1295–1304.
- [16] Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab.* 2013; 17: 113–124.
- [17] Xie H, Valera VA, Merino MJ, et al. LDH-A inhibition, a therapeutic strategy for treatment of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Mol Cancer Ther.* 2009; 8: 626–635.
- [18] Ashrafian H, O’Flaherty L, Adam J, et al. Expression profiling in progressive stages of fumarate-hydratase deficiency: the contribution of metabolic changes to tumorigenesis. *Cancer Res.* 2010; 70: 9153–9165.
- [19] Mantovani A. Macrophages, neutrophils, and cancer: a double edged sword. *New J Sci.* 2014; 2014: Article ID 271940.
- [20] Tran Janco JM, Lamichhane P, Karyampudi L, et al. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis. *J Immunol.* 2015; 194: 2985–2991.
- [21] Kelly B, O’Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. *Cell Res.* 2015; 25: 771–784.
- [22] Newsholme P, Gordon S, Newsholme EA. Rates of utilization and fates of glucose, glutamine, pyruvate, fatty acids and ketone bodies by mouse macrophages. *Biochem J.* 1987; 242: 631–636.
- [23] Galvan-Pena S, O’Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophage polarization. *Front Immunol.* 2014; 5: 420.
- [24] Sica A, Larghi P, Mancino A, et al. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol.* 2008; 18: 349–355.
- [25] Pearce EJ, Everts B. Dendritic cell metabolism. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 18–29.
- [26] Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation. *Blood* 2010; 115: 4742–4749.
- [27] Jantsch J, Chakravorty D, Turza N, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha modulate lipopolysaccharide-induced dendritic cell activation and function. *J Immunol.* 2008; 180: 4697–4705.
- [28] Everts B, Amiel E, Huang SC, et al. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IRK3ε supports the anabolic demands of dendritic cell activation. *Nat Immunol.* 2014; 15: 323–332.
- [29] Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, et al. The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism. *Immunity* 2002; 16: 769–777.
- [30] Jacobs SR, Herman CE, Maciver NJ, et al. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. *J Immunol.* 2008; 180: 4476–4486.
- [31] Caro-Maldonado A, Wang R, Nichols AG, et al. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells. *J Immunol.* 2014; 192: 3626–3636.
- [32] Halestrap AP, Denton RM. Specific inhibition of pyruvate transport in rat liver mitochondria and human erythrocytes by alpha-cyano-4-hydroxycinnamate. *Biochem J.* 1974; 138: 313–316.
- [33] Palmieri F, Bisaccia F, Capobianco L, et al. Mitochondrial metabolite transporters. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1275: 127–132.
- [34] Price NT, Jackson VN, Halestrap AP. Cloning and sequencing of four new mammalian monocarboxylate transporter (MCT) homologues confirms the existence of a transporter family with an ancient past. *Biochem J.* 1998; 329(Pt 2): 321–328.
- [35] Cheeti S, Warriar BK, Lee CH. The role of monocarboxylate transporters in uptake of lactic acid in HeLa cells. *Int J Pharm.* 2006; 325: 48–54.
- [36] Halestrap AP. The monocarboxylate transporter family – structure and functional characterization. *IUBMB Life* 2012; 64: 1–9.
- [37] Tan Z, Xie N, Banerjee S, et al. The monocarboxylate transporter 4 is required for glycolytic reprogramming and inflammatory response in macrophages. *J Biol Chem.* 2015; 290: 46–55.
- [38] Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol.* 2009; 92: 329–333.
- [39] Sonveaux P, Vegran F, Schroeder T, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3930–3942.
- [40] Curry JM, Tuluc M, Whitaker-Menezes D, et al. Cancer metabolism, stemness and tumor recurrence: MCT1 and MCT4 are functional biomarkers of metabolic symbiosis in head and neck cancer. *Cell Cycle* 2013; 12: 1371–1384.
- [41] Lamb R, Harrison H, Hult J, et al. Mitochondria as new therapeutic targets for eradicating cancer stem cells: quantitative proteomics and functional validation via MCT1/2 inhibition. *Oncotarget* 2014; 5: 11029–11037.
- [42] Romero-Garcia S, Lopez-Gonzalez JS, Baez-Viveros JL, et al. Tumor cell metabolism: an integral view. *Cancer Biol Ther.* 2011; 12: 939–948.

- [43] Doherty JR, Cleveland JL. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *J Clin Invest*. 2013; 123: 3685–3692.
- [44] Fang J, Quinones QJ, Holman TL, et al. The H<sup>+</sup>-linked monocarboxylate transporter (MCT1/SLC16A1): a potential therapeutic target for high-risk neuroblastoma. *Mol Pharmacol*. 2006; 70: 2108–2115.
- [45] Pinheiro C, Longatto-Filho A, Scapulatempo C, et al. Increased expression of monocarboxylate transporters 1, 2, and 4 in colorectal carcinomas. *Virchows Arch*. 2008; 452: 139–146.
- [46] De Oliveira AT, Pinheiro C, Longatto-Filho A, et al. Co-expression of monocarboxylate transporter 1 (MCT1) and its chaperone (CD147) is associated with low survival in patients with gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Bioenerg Biomembr*. 2012; 44: 171–178.
- [47] Xie H, Hanai J, Re JG, et al. Targeting lactate dehydrogenase – an inhibits tumorigenesis and tumor progression in mouse models of lung cancer and impacts tumor-initiating cells. *Cell Metab*. 2014; 19: 795–809.
- [48] Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 2007; 109: 3812–3819.
- [49] Calcinotto A, Filipazzi P, Gironi M, et al. Modulation of micro-environment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes. *Cancer Res*. 2012; 72: 2746–2756.
- [50] Choi SY, Collins CC, Gout PW, et al. Cancer-generated lactic acid: a regulatory, immunosuppressive metabolite? *J Pathol*. 2013; 230: 350–355.
- [51] Singer K, Kastenberger M, Gottfried E, et al. Warburg phenotype in renal cell carcinoma: high expression of glucose-transporter 1 (GLUT-1) correlates with low CD8<sup>+</sup> T-cell infiltration in the tumor. *Int J Cancer* 2011; 128: 2085–2095.
- [52] Feder-Mengus C, Ghosh S, Weber W, et al. Multiple mechanisms underlie defective recognition of melanoma cells cultured in three-dimensional architectures by antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Br J Cancer* 2007; 96: 1072–1082.
- [53] Mendler AN, Hu B, Prinz PU, et al. Tumor lactic acidosis suppresses CTL function by inhibition of p38 and JNK/c-Jun activation. *Int J Cancer* 2012; 131: 633–640.
- [54] Kato Y, Ozawa S, Tsukuda M, et al. Acidic extracellular pH increases calcium influx-triggered phospholipase D activity along with acidic sphingomyelinase activation to induce matrix metalloproteinase-9 expression in mouse metastatic melanoma. *FEBS J*. 2007; 274: 3171–3183.
- [55] Fukumura D, Xu L, Chen Y, et al. Hypoxia and acidosis independently up-regulate vascular endothelial growth factor transcription in brain tumors in vivo. *Cancer Res*. 2001; 61: 6020–6024.
- [56] Xu L, Fukumura D, Jain RK. Acidic extracellular pH induces vascular endothelial growth factor (VEGF) in human glioblastoma cells via ERK1/2 MAPK signaling pathway: mechanism of low pH-induced VEGF. *J Biol Chem*. 2002; 277: 11368–11374.
- [57] Shi Q, Abbruzzese JL, Huang S, et al. Constitutive and inducible interleukin 8 expression by hypoxia and acidosis renders human pancreatic cancer cells more tumorigenic and metastatic. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 3711–3721.
- [58] Shi Q, Le X, Wang B, et al. Regulation of interleukin-8 expression by cellular pH in human pancreatic adenocarcinoma cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2000; 20: 1023–1028.
- [59] Xu L, Fidler IJ. Acidic pH-induced elevation in interleukin 8 expression by human ovarian carcinoma cells. *Cancer Res*. 2000; 60: 4610–4616.
- [60] Hunt TK, Aslam RS, Beckert S, et al. Aerobically derived lactate stimulates revascularization and tissue repair via redox mechanisms. *Antioxid Redox Signal*. 2007; 9: 1115–1124.
- [61] Porporato PE, Payen VL, De Saedeleer CJ, et al. Lactate stimulates angiogenesis and accelerates the healing of superficial and ischemic wounds in mice. *Angiogenesis* 2012; 15: 581–592.
- [62] Vegran F, Boidot R, Michiels C, et al. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF- $\kappa$ B/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2011; 71: 2550–2560.
- [63] Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle* 2009; 8: 3984–4001.
- [64] Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature* 2014; 513: 559–563.
- [65] Ohashi T, Akazawa T, Aoki M, et al. Dichloroacetate improves immune dysfunction caused by tumor-secreted lactic acid and increases antitumor immunoreactivity. *Int J Cancer* 2013; 133: 1107–1118.
- [66] Crane CA, Austgen K, Habberthur K, et al. Immune evasion mediated by tumor-derived lactate dehydrogenase induction of NKG2D ligands on myeloid cells in glioblastoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12823–12828.
- [67] Peter K, Rehli M, Singer K, et al. Lactic acid delays the inflammatory response of human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 457: 412–418.
- [68] Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Ebner S, et al. Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression. *Blood* 2006; 107: 2013–2021.
- [69] Nasi A, Fekete T, Krishnamurthy A, et al. Dendritic cell reprogramming by endogenously produced lactic acid. *J Immunol*. 2013; 191: 3090–3099.
- [70] Dong H, Bullock TN. Metabolic influences that regulate dendritic cell function in tumors. *Front Immunol*. 2014; 5: 24.
- [71] Husain Z, Seth P, Sukhatme VP. Tumor-derived lactate and myeloid-derived suppressor cells: linking metabolism to cancer immunology. *Oncoimmunology* 2013; 2: e26383.
- [72] Husain Z, Huang Y, Seth P, et al. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol*. 2013; 191: 1486–1495.
- [73] Shime H, Yabu M, Akazawa T, et al. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway. *J Immunol*. 2008; 180: 7175–7183.
- [74] Nagae M, Hiraga T, Yoneda T. Acidic microenvironment created by osteoclasts causes bone pain associated with tumor colonization. *J Bone Miner Metab*. 2007; 25: 99–104.
- [75] Lee DK, Nguyen T, Lynch KR, et al. Discovery and mapping of ten novel G protein-coupled receptor genes. *Gene* 2001; 275: 83–91.
- [76] Cai TQ, Ren N, Jin L, et al. Role of GPR81 in lactate-mediated reduction of adipose lipolysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 377: 987–991.
- [77] Mosienko V, Teschemacher AG, Kasparov S. Is L-lactate a novel signaling molecule in the brain? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35: 1069–1075.
- [78] Liu C, Kuei C, Zhu J, et al. 3,5-dihydroxybenzoic acid, a specific agonist for hydroxycarboxylic acid 1, inhibits lipolysis in adipocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 341: 794–801.
- [79] Lauritzen KH, Morland C, Puchades M, et al. Lactate receptor sites link neurotransmission, neurovascular coupling, and brain energy metabolism. *Cereb Cortex* 2014; 24: 2784–2795.
- [80] Liu C, Wu J, Zhu J, et al. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. *J Biol Chem*. 2009; 284: 2811–2822.
- [81] Roland CL, Arumugam T, Deng D, et al. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival. *Cancer Res*. 2014; 74: 5301–5310.
- [82] Yang J, Ruchti E, Petit JM, et al. Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12228–12233.
- [83] Rong Y, Wu W, Ni X, et al. Lactate dehydrogenase A is overexpressed in pancreatic cancer and promotes the growth of pancreatic cancer cells. *Tumour Biol*. 2013; 34: 1523–1530.

- [84] Yao F, Zhao T, Zhong C, et al. LDHA is necessary for the tumorigenicity of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2013; 34: 25–31.
- [85] Lim KS, Lim KJ, Price AC, et al. Inhibition of monocarboxylate transporter-4 depletes stem-like glioblastoma cells and inhibits HIF transcriptional response in a lactate-independent manner. *Oncogene* 2014; 33: 4433–4441.
- [86] Morais-Santos F, Granja S, Miranda-Gonçalves V, et al. Targeting lactate transport suppresses in vivo breast tumour growth. *Oncotarget* 2015; 6: 19177–19189.
- [87] Gallagher SM, Castorino JJ, Wang D, et al. Monocarboxylate transporter 4 regulates maturation and trafficking of CD147 to the plasma membrane in the metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231. *Cancer Res.* 2007; 67: 4182–4189.
- [88] Izumi H, Takahashi M, Uramoto H, et al. Monocarboxylate transporters 1 and 4 are involved in the invasion activity of human lung cancer cells. *Cancer Sci.* 2011; 102: 1007–1013.
- [89] Mathupala SP, Parajuli P, Sloan AE. Silencing of monocarboxylate transporters via small interfering ribonucleic acid inhibits glycolysis and induces cell death in malignant glioma: an in vitro study. *Neurosurgery* 2004; 55: 1410–1419.
- [90] Colen CB, Seraji-Bozorgzad N, Marples B, et al. Metabolic remodeling of malignant gliomas for enhanced sensitization during radiotherapy: an in vitro study. *Neurosurgery* 2006; 59: 1313–1323.
- [91] Miranda-Goncalves V, Honavar M, Pinheiro C, et al. Monocarboxylate transporters (MCTs) in gliomas: expression and exploitation as therapeutic targets. *Neuro Oncol.* 2013; 15: 172–188.
- [92] Polanski R, Hodgkinson CL, Fusi A, et al. Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 926–937.
- [93] Colgan SM, Mukherjee S, Major P. Hypoxia-induced lactate dehydrogenase expression and tumor angiogenesis. *Clin Colorectal Cancer* 2007; 6: 442–446.
- [94] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Prognostic and predictive role of lactate dehydrogenase 5 expression in colorectal cancer patients treated with PTK787/ZK 222584 (vatalanib) antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 4892–4900.
- [95] Suh SY, Ahn HY. Lactate dehydrogenase as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients: a preliminary study. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1051–1059.
- [96] Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res.* 2000; 60: 916–921.
- [97] Saraswathy S, Crawford FW, Lamborn KR, et al. Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *J Neurooncol.* 2009; 91: 69–81.
- [98] Walenta S, Mueller-Klieser WF. Lactate: mirror and motor of tumor malignancy. *Semin Radiat Oncol.* 2004; 14: 267–274.
- [99] Ziebart T, Walenta S, Kunkel M, et al. Metabolic and proteomic differentials in head and neck squamous cell carcinomas and normal gingival tissue. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011; 137: 193–199.
- [100] Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2015; 113: 1389–1396.
- [101] Liu R, Cao J, Gao X. Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. *Tumor Biol.* 2016; 37: 14083–14088.
- [102] Hermes A, Gatzemeier U, Waschki B, et al. Lactate dehydrogenase as prognostic factor in limited and extensive disease stage small cell lung cancer – A retrospective single institution analysis. *Resp Med.* 2010; 104: 1937–1942.
- [103] Chen B, Dai D, Tang H, et al. Pre-treatment serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase as prognostic factors in triple negative breast cancer. *J Cancer* 2016; 7: 2309–2316.
- [104] Liu X, Meng QH, Ye Y, et al. Prognostic significance of pre-treatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. *Carcinogenesis* 2015; 36: 243–248.
- [105] Ji F, Fu SJ, Guo ZY, et al. Prognostic value of combined preoperative lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase levels in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4065.
- [106] Li J, Wu MF, Lu, HW, et al. Pretreatment serum lactate dehydrogenase is an independent prognostic factor for patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Med.* 2016; 5: 1863–1872.
- [107] Verma A, Phua CK, Sim WY, et al. Pleural LDH as a prognostic marker in adenocarcinoma lung with malignant pleural effusion. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3996.
- [108] Petrelli F, Cabiddu M, Coiru A, et al. Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 76 studies. *Acta Oncol.* 2015; 54: 961–970.
- [109] Zhang J, Yao YH, Li BG, et al. Prognostic value of pretreatment serum lactate dehydrogenase level in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5: 9800.
- [110] Shen J, Chen Z, Zhuang Q, et al. Prognostic value of serum lactate dehydrogenase in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0166482.
- [111] Li G, Wang Z, Xu J, et al. The prognostic value of lactate dehydrogenase levels in colorectal cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2016; 16: 249.
- [112] Lis P, Dyląg M, Niedźwiecka K, et al. The HK2 dependent “warburg effect” and mitochondrial oxidative phosphorylation in cancer: targets for effective therapy with 3-bromopyruvate. *Molecules* 2016; 21: pii: E1730.
- [113] El Sayed SM, Mohamed WG, Seddik MA, et al. Safety and outcome of treatment of metastatic melanoma using 3-bromopyruvate: a concise literature review and case study. *Chinese J Cancer* 2014; 33: 356–364.
- [114] Stein MN, Hussain M, Stadler WM, et al. A phase II study of AT-101 to overcome Bcl-2 – mediated resistance to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed castration-sensitive metastatic prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14: 22–27.
- [115] Swiecicki PL, Bellile E, Sacco AG, et al. A phase II trial of the BCL-2 homolog domain 3 mimetic AT-101 in combination with docetaxel for recurrent, locally advanced, or metastatic head and neck cancer. *Invest New Drugs* 2016; 34: 481–489.

(Deme Dániel dr.,  
*Salgótarján*, Füleki út 54–56., 3100  
 e-mail: danieldeme\_md@gmail.com)