

Klorokin i hidroksiklorokin u terapiji karcinoma

Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2021, 77, 553 - 580**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:791321>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Klorokin i hidroksiklorokin u terapiji karcinoma

BRANKA ZORC,

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Añte Kovačića 1, 10 000 Zagreb

Uvod

Klorokin (CQ) i hidroksiklorokin (HCQ) su kinolinski lijekovi koji se više od 70 godina (klorokin čak 90 godina) upotrebljavaju za prevenciju i terapiju malarije te približno 50 godina kao antireumatici koji mijenjaju tijek bolesti (1, 2). Međutim, ti lijekovi, kao i artemizinin i neki drugi antimalarici, pokazuju i značajni antitumorski učinak. Zbog toga se vrlo intenzivno istražuje njihova moguća primjena u terapiji karcinoma u sklopu tzv. ReDO strategije (prenamjene lijekova u onkološke svrhe; engl. *Repurposing Drugs in Oncology*).

Stari lijekovi – nova terapijska primjena

Jedna od strategija u istraživanju i razvoju novih lijekova je prenamjena registriranih lijekova za terapiju druge bolesti od one za koju su prvobitno registrirani ili pronalaženje novih indikacija za upotrebu starog lijeka (*drug repurposing, repositioning, reprofiling, retasking*) (3–5). Sigurnosni profil i nuspojave lijeka su već ranije utvrđene, što posljedično smanjuje troškove razvoja, skraćuje vrijeme potrebno do registracije te, u konačnici, smanjuje rizik. Osim toga, sinteza spoja je već optimirana i prilagođena industrijskim razmjerima pa je riješen kemijski razvoj, a također je odabrana prikladna formulacija. I zadnje, ali ne manje važno, nova indikacija za primjenu nekog lijeka može produljiti patentnu zaštitu i ekskluzivnost na tržištu (6).

Primjeri prenamjena i/ili novih terapijskih primjena za stare lijekove ima jako puno (3, 7). Evo nekoliko:

- ♦ prometazin je prvo registriran kao antihistaminik, a kasnije je otkriveno njegovo neuroleptičko djelovanje;
- ♦ antidepressiv duloksetin učinkovit je kod urinarne inkontinencije;

- ♦ derivat vitamina A, tretinoin, kojim se liječe akne, danas se koristi i u terapiji promijelocitne leukemije;
- ♦ talidomid se pedesetih godina prošlog stoljeća koristio kao sedativ, a danas kao imunomodulator u terapiji multiplog mijeloma, Crohnove bolesti i imunoposređovanih komplikacija lepre (*erythema nodosum granulosis*);
- ♦ auranofin je nakon 25-ogodišnje upotrebe u terapiji reumatoidnog artritisa odobren za terapiju amebijaze;
- ♦ ciklosporin je prvo bio indiciran za reumatoidni artritis, a kasnije kao imunosupresiv za sprječavanje odbacivanja transplantata;
- ♦ cikloserin je originalno indiciran kao uroantiseptik, a kasnije kao tuberkulostatik;
- ♦ kolhicin se godinama koristi protiv gihta, a danas i u terapiji mediteranske groznice;
- ♦ antitumorski lijekovi miltefosin i tamoksifen te antimikotik amfotericin B učinkoviti su u liječenju lešmanijaze, a drugi antitumorski lijek, bleomicin, kod nakupljanja tekućine u pleuralnom prostoru;
- ♦ sildenafil i srodni inhibitori fosfodiesteraze tipa 5, osim za erektilnu disfunkciju, pomažu kod bolesti spavanja i Chagasove bolesti;
- ♦ zidovudin je razvijen 1964. godine kao citostatik, a 1987. godine odobren u terapiji AIDS-a;
- ♦ doksiciklin, antibiotik iz skupine teraciklina, djeluje na pre-eritrocitnu i eritrocitnu fazu plazmodija pa je odobren za profilaksu malarije;
- ♦ hidroksiurea se osim u terapiji leukemije koristi i u terapiji srpaste anemije;
- ♦ acetilsalicilatna kiselina se preko sto godina koristila isključivo kao analgetik i antipiretik, a tek kasnije se počela koristiti kao inhibitor agregacije trombocita, dok se danas razmatra mogućnost njezine upotrebe u terapiji kolorektalnog karcinoma (15).

U ovom radu dan je kratki pregled pretkliničkih i kliničkih ispitivanja o učinkovitosti klorokina i hidroksiklorokina u terapiji karcinoma.

Pretklinička ispitivanja

Antitumorsko djelovanje antimalarika uočeno je odavno. Na prvi pogled malarija i karcinom nemaju ništa zajedničko – ni etiologiju ni patologiju. Uzročnik malarije, plazmodij (protozoa), i molekularno i genetički promijenjena stanica karcinoma (stanica sisavaca) biološki su različite i teško da dijele zajedničku metu na koju bi mogao djelovati isti lijek (8). Međutim, znanstvena literatura obiluje izvješćima o prirodnim i sintetskim spojevima koji u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima ispoljavaju i antimalarijsko i antitumorsko djelovanje.

Tako su Duffy i Wade objavili članak u kojem navode 146 različitih organizama (uglavnom biljaka) čiji sastojci ispoljavaju oba djelovanja (8). Za očekivati je da je takvih organizama puno više, jer su tajne prirode neiscrpne i tek djelomice istražene. Osim toga poznato je preko 800 organizama čiji produkti pokazuju samo antimalarijsko ili samo antitumorsko djelovanje. Iz tablice 1. vidljivo je da je najviše proučavan citostatski učinak biljaka *Allium sativum*, *Andrographis paniculata*, *Camellia sinensis*, *Cannabis sativa*, *Catharanthus roseus*, *Curcuma longa*, *Dolichos biflorus*, *Glycine max*, *Momordica charantia*, *Phaseolus vulgaris*, *Tripterygium wilfordii* i *Withania somnifera* te gljivice *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes* i *Streptomyces griseus*. Biljci *Artemisia annua* više je ispitivano antimalarijsko djelovanje, a biljci *Azadirachta indica* podjednako oba djelovanja.

Mnogi lijekovi protiv malarije kao što su artemizinin, artemeter, artesunat, kinin, te tetraciklin i doksiciklin (antibiotici koji se koriste u terapiji malarije), a naročito dvije najvažnije skupine antimalarika, seskviterpenski laktoni (artemizinini) i kinolini (klorokin i hidroksiklorokin), pokazuju antitumorsko djelovanje i/ili djeluju radiosenzitirajuće i kemosenzitirajuće, odnosno povećavaju osjetljivost tumora na zračenje ili citostatike i/ili inhibiraju razvoj rezistencije te u konačnici povećavaju učinak (8–10). Njihovo citostatsko djelovanje može se preklapati s antimalarijskim, ali se isto tako može temeljiti na drugim mehanizmima. Iako mehanizam citostatskog djelovanja antimalarika nije u potpunosti razjašnjen, uočeno je da antimalarici mogu inducirati apoptozu, ometati angiogenezu i inhibirati autofagiju kojom stanica karcinoma koristi vlastite stanične komponente kao izvor energije. Autofagija je visoko konzerviran katabolički proces u lizosomima kojim se razgrađuju proteini, kapljice lipida, zreli ribosomi, glikogen, mitohondriji, dijelovi endoplazmatskog retikuluma i Golgijevog aparata (11). Vrlo je važna za održavanje homeostaze u normalnim uvjetima i u stresnoj situaciji. Služi kao zaštitni odgovor stanjima s nedovoljno nutrijenata. Pogreške u autofagiji su etiološki povezane s različitim poremećajima – infekcijama, upalama, neoplazmama. Odnos autofagije i karcinoma vrlo je složen. S jedne strane autofagija inhibira transformaciju stanica u maligne, a s druge strane, kada je tumor već nastao, potpomaže stvaranje metastaza i povećava preživljavanje tumorskih stanica u nepovoljnoj mikrosredini s hipoksijom i pomanjkanjem nutrijenata (11). Zbog toga inhibitori autofagije pokazuju sinergistični učinak s antitumorskim lijekovima.

Iako mnogi antimalarici imaju potencijal za primjenu u liječenju karcinoma, većina studija usmjerena je na artemizinin i kinoline. Antitumorsko djelovanje klorokina i hidroksiklorokina dokazano je u mnogobrojnim eksperimentima

Tablica 1. ► Pregled literaturnih podataka o istraživanjima antimalarijskog i antitumorskog djelovanja spojeva prirodnog podrijetla^{a-c}

Naziv organizma	Vrsta	N _m	N _c	N _u	Naziv organizma	Vrsta	N _m	N _c	N _u
<i>Abrus precatorius</i>	biljka	1	12	13	<i>Jatropha curcas</i>	biljka	1	6	7
<i>Acacia nilotica</i>	biljka	2	4	6	<i>Lansium domesticum</i>	biljka	3	1	4
<i>Achillea millefolium</i>	biljka	1	4	5	<i>Lantana camara</i>	biljka	5	4	9
<i>Acnistus arborescens</i>	biljka	1	7	8	<i>Lawsonia inermis</i>	biljka	1	5	6
<i>Agelas oroides</i>	spužva	2	2	4	<i>Lentinus edodes</i>	gljivica	1	42	43
<i>Aigialus parvus</i>	gljivica	1	1	2	<i>Mangifera indica</i>	biljka	1	3	4
<i>Ailanthus altissima</i>	biljka	1	4	5	<i>Manihot esculenta</i>	biljka	1	3	4
<i>Ailanthus excelsa</i>	biljka	1	2	3	<i>Maytenus senegalensis</i>	biljka	4	1	5
<i>Ajuga decumbens</i>	biljka	1	3	4	<i>Melia azedarach</i>	biljka	1	8	9
<i>Albertisia papuana</i>	biljka	1	1	2	<i>Microglossa pyriformis</i>	biljka	2	1	3
<i>Alchornea cordifolia</i>	biljka	3	1	4	<i>Mikania glomerata</i>	biljka	1	1	2
<i>Allium cepa</i>	biljka	1	19	20	<i>Momordica balsamina</i>	biljka	2	3	5
<i>Allium sativum</i>	biljka	1	73	74	<i>Momordica charantia</i>	biljka	4	43	47
<i>Alstonia macrophylla</i>	biljka	1	3	4	<i>Morinda lucida</i>	biljka	8	3	11
<i>Alstonia scholaris</i>	biljka	3	10	13	<i>Narcissus tazetta</i>	biljka	1	4	5
<i>Andira inermis</i>	biljka	2	1	3	<i>Neurolaena lobata</i>	biljka	3	1	4
<i>Andrographis paniculata</i>	biljka	4	33	37	<i>Olea europaea</i>	biljka	2	5	7
<i>Annona muricata</i>	biljka	1	16	17	<i>Oryza sativa</i>	biljka	1	8	9
<i>Argemone mexicana</i>	biljka	3	2	5	<i>Pachygone dasycarpa</i>	biljka	2	2	4
<i>Artemisia annua</i>	biljka	118	23	141	<i>Peganum harmala</i>	biljka	1	9	10
<i>Artemisia gorgonum</i>	biljka	1	1	2	<i>Pentadesma butyracea</i>	biljka	1	1	2
<i>Artemisia vulgaris</i>	biljka	1	1	2	<i>Perovskia abrotanoides</i>	biljka	1	3	4
<i>Asparagus racemosus</i>	biljka	1	3	4	<i>Peschiera fuchsiaefolia</i>	biljka	1	4	5
<i>Azadirachta indica</i>	biljka	29	43	72	<i>Phaseolus vulgaris</i>	biljka	2	106	108
<i>Berberis valdiviana</i>	biljka	1	1	2	<i>Phyllanthus amarus</i>	biljka	2	13	15

Tablica 1. ► nastavak

Naziv organizma	Vrsta	N _m	N _c	N _u	Naziv organizma	Vrsta	N _m	N _c	N _u
<i>Bidens pilosa</i>	biljka	6	10	16	<i>Phyllanthus niruri</i>	biljka	6	1	7
<i>Bixa orellana</i>	biljka	1	3	4	<i>Phyllanthus urinaria</i>	biljka	1	8	9
<i>Blumea balsamifera</i>	biljka	1	5	6	<i>Picrorhiza kurroa</i>	biljka	5	4	9
<i>Bowdichia nitida</i>	biljka	1	2	3	<i>Piper aduncum</i>	biljka	1	2	3
<i>Brassica napus</i>	biljka	4	4	8	<i>Piper hispidum</i>	biljka	1	1	2
<i>Brucea javanica</i>	biljka	4	18	22	<i>Plakortis simplex</i>	spužva	3	1	4
<i>Buxus hyrcana</i>	biljka	1	1	2	<i>Plumbago zeylanica</i>	biljka	1	15	16
<i>Caesalpinia crista</i>	biljka	3	1	4	<i>Pongamia pinnata</i>	biljka	1	2	3
<i>Calotropis gigantea</i>	biljka	1	3	4	<i>Psidium guajava</i>	biljka	1	9	10
<i>Calotropis procera</i>	biljka	2	5	7	<i>Punica granatum</i>	biljka	3	17	20
<i>Camellia sinensis</i>	biljka	1	61	62	<i>Pycnanthus angolensis</i>	biljka	2	2	4
<i>Cannabis sativa</i>	biljka	3	31	34	<i>Quassia amara</i>	biljka	9	1	10
<i>Capsella bursa-pastoris</i>	biljka	1	5	6	<i>Salvadora persica</i>	biljka	1	2	3
<i>Carica papaya</i>	biljka	2	6	8	<i>Salvia verbenaca</i>	biljka	1	1	2
<i>Cassia fistula</i>	biljka	1	2	3	<i>Scoparia dulcis</i>	biljka	2	6	8
<i>Cassia occidentalis</i>	biljka	3	1	4	<i>Scutia myrtina</i>	biljka	1	1	2
<i>Cassia siamea</i>	biljka	9	1	10	<i>Senecio vulgaris</i>	biljka	1	1	2
<i>Cassia tora</i>	biljka	1	2	3	<i>Sida acuta</i>	biljka	2	1	3
<i>Catharanthus roseus</i>	biljka	1	35	36	<i>Simaba cedron</i>	biljka	1	2	3
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	biljka	1	5	6	<i>Simarouba glauca</i>	biljka	1	1	2
<i>Cichorium intybus</i>	biljka	1	3	4	<i>Sophora flavescens</i>	biljka	1	22	23
<i>Cissampelos pareira</i>	biljka	1	4	5	<i>Soymida febrifuga</i>	biljka	1	3	4
<i>Citrus medica</i>	biljka	1	1	2	<i>Sphaerococcus coronopifolius</i>	biljka	1	1	2
<i>Citrus reticulata</i>	biljka	1	7	8	<i>Stephania erecta</i>	biljka	3	3	6
<i>Citrus sinensis</i>	biljka	1	6	7	<i>Stephania pierrei</i>	biljka	2	2	4

Tablica 1. ► nastavak

Naziv organizma	Vrsta	N _m	N _c	N _u	Naziv organizma	Vrsta	N _m	N _c	N _u
<i>Coutarea hexandra</i>	biljka	1	1	2	<i>Streblus asper</i>	biljka	1	2	3
<i>Croton zambesicus</i>	biljka	1	3	4	<i>Streptomyces griseus</i>	bakter.	4	32	36
<i>Curcuma longa</i>	biljka	2	164	166	<i>Strychnos gossweileri</i>	biljka	1	1	2
<i>Cyclea barbata</i>	biljka	2	2	4	<i>Strychnos icaja</i>	biljka	5	3	8
<i>Cymbopogon citratus</i>	biljka	4	3	7	<i>Strychnos nux-vomica</i>	biljka	1	6	7
<i>Cyperus rotundus</i>	biljka	3	3	6	<i>Strychnos usambarensis</i>	biljka	4	5	9
<i>Dichroa febrifuga</i>	biljka	17	2	19	<i>Swertia chirata</i>	biljka	1	2	3
<i>Didemnum sp.</i>	plaštenjaci	1	2	3	<i>Symphonia globulifera</i>	biljka	3	1	4
<i>Dolichos biflorus</i>	biljka	1	143	144	<i>Syzygium aromaticum</i>	biljka	1	4	5
<i>Elephantopus mollis</i>	biljka	1	4	5	<i>Terminalia bellerica</i>	biljka	1	1	2
<i>Eupatorium perfoliatum</i>	biljka	1	1	2	<i>Thalictrum faberi</i>	biljka	2	2	4
<i>Euphorbia tirucalli</i>	biljka	2	9	11	<i>Tinospora cordifolia</i>	biljka	1	15	16
<i>Eurycoma longifolia</i>	biljka	14	9	23	<i>Tinospora crispa</i>	biljka	4	1	5
<i>Ferula oopoda</i>	biljka	1	1	2	<i>Tithonia diversifolia</i>	biljka	6	5	11
<i>Ganoderma lucidum</i>	gljivica	1	128	129	<i>Toddalia asiatica</i>	biljka	4	1	5
<i>Garcinia kola</i>	biljka	3	4	7	<i>Trichilia yˆˆmeti</i>	biljka	4	1	5
<i>Glycine max</i>	biljka	1	38	39	<i>Tripterygium wilfordii</i>	biljka	2	54	56
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	biljka	1	17	18	<i>Undaria pinnatifida</i>	biljka	1	10	11
<i>Harpagophytum procumbens</i>	biljka	1	1	2	<i>Vernonia amygdalina</i>	biljka	7	10	17
<i>Hedyotis corymbosa</i>	biljka	1	1	2	<i>Wikstroemia indica</i>	biljka	1	7	8
<i>Hernandia peltata</i>	biljka	1	2	3	<i>Withania somnifera</i>	biljka	4	50	54
<i>Humulus lupulus</i>	biljka	2	25	27	<i>Xylopi aethiopica</i>	biljka	2	1	3
<i>Hyptis suaveolens</i>	biljka	2	1	3	<i>Zanthoxylum rhoifolium</i>	biljka	2	2	4

^aN_m – broj publikacija o antimalarijskom djelovanju; ^bN_c – broj publikacija o antimalarijskom djelovanju;

^cN_u – ukupan broj publikacija.

in vitro i *in vivo* (12–27). Međutim, klorokin i hidroksiklorokin prije smatramo senzibilizirajućim agensima u kemoterapiji i radioterapiji nego antitumorskim lijekovima – pojačavaju učinak antitumorskih lijekova i smanjuju pojavu rezistencije. Antitumorsko djelovanje ispoljavaju uglavnom inhibicijom autofagije. Nakupljaju se u lizosomima, mijenjaju permeabilnost membrana lizosoma, stabiliziraju p53 i induciraju p-53-ovisnu apoptozu i zastoj staničnog ciklusa, inhibiraju proliferaciju različitih staničnih linija karcinoma, izazivaju pogreške u sintezi i popravku DNA i izazivaju nekrozu. Nadalje, djeluju na vaskulaturu tumora i imunološki sustav (26). U radu Verbaanderda i suradnika dan je pregled istraživanja *in vivo* u kojima je ispitivan antitumorski potencijal klorokina/hidroksiklorokina u monoterapiji (tablica 2.) i u kombinaciji s konvencionalnim antitumorskim lijekovima (tablica 3.) (26). Većina tih ispitivanja pokazala je pozitivne rezultate koji su se prije svega očitovali u smanjenju veličine i usporenom rastu tumora. Međutim, neki autori upozoravaju da bi kombinacija klorokina s antitumorskim lijekovima mogla imati nepoželjne učinke na organe u kojima je autofagija važna u održavanju homeostaze, prije svega na bubrege, neurone, jetru, hematopoetske organe i srce (28).

Klinička ispitivanja

Na web stranici <https://clinicaltrials.gov> nalaze se podaci o registriranim kliničkim istraživanjima u kojima se vrednuje učinkovitost i sigurnost klorokina ili hidroksiklorokina u terapiji karcinoma (29). Pregledom po ključnim riječima *cancer (Condition or disease)* i *chloroquine* ili *hydroxychloroquine (other terms)*, do svibnja 2021. pronađeno je 23 kliničke studije s klorokinom i 81 s hidroksiklorokinom, iako se neke studije ne odnose na karcinom nego na druge bolesti: COVID-19 (NCT04379492), NCT04394182), reumatski artritis (NCT03449758), primarnu IgA nefropatiju (NCT02765594) i limangiomiomatozu (NCT01687179). Dvije studije su povučene (NCT03215264, NCT03400254). Studije su u različitim fazama – neke su završene i obrađene, neke su u tijeku, a neke se tek postavljaju. Najčešće je ispitivana ili se još ispituje kombinacija klorokina ili hidroksiklorokina s nekim konvencionalnim antitumorskim lijekom/lijekovima ili radioterapijom. Međutim, ispituju se i kombinacije s novim antitumorskim lijekovima (abemaciclib, kobimetinib, atezolizumab, uliksertinib, karfilzomib), s lijekovima u razvoju koji još nisu registrirani (LY3214996, ABC294640) ili s lijekovima iz drugih terapijskih skupina koji su potencijalno korisni u terapiji karcinoma (antidiijabetik metformin, fungicid itrakonazol). U nekoliko studija klorokin ili hidroksiklorokin ispituju se kao jedini lijekovi.

Tablica 2. ► Pregled *in vivo* istraživanja antitumorskog djelovanja klorokina (CQ) i hidroklorokina (HCQ)

(H)CQ	Životinjski model	Vrsta stanične linije/tumora	Doza/režim doziranja	Učinak
CQ	Ženke NMRI-nu (nu/nu) miševa	U373-EGFRwt (ksenografti)	60 mg/kg/dan, 7 dana (<i>i.p.</i>)	Usporen rast tumora
CQ	NMRI goli miševi	U87MG (ksenografti)	$c = 30$ mM/dan, 5 μ L, 17 dana (<i>i.c.</i>)	Usporen rast tumora i pojačana apoptoza
CQ	Mušjaci atimičnih BALB/c golih miševa	CD133 (ksenografti)	60 mg/kg, 2 puta tjedno (<i>i.p.</i>)	Usporen rast tumora
CQ	Goli miševi	HepG2-GFP (ksenografti)	80 mg/kg, 2 puta dnevno, 3 dana terapija, 2 dana pauza, 25 dana (<i>s.c.</i>)	Usporen rast tumora
CQ	NOD-SCID miševi	SKMel23 (ksenografti)	25 mg/kg, dva puta tjedno, 21 dan (<i>i.p.</i>)	Smanjen je volumen i mase tumora
CQ	Ženke BALB/c miševa	CT26 (transplantati)	50 ili 25 mg/kg/dan, 28 dana (<i>i.p.</i>)	S obje doze usporen rast tumora, produženo preživljavanje
CQ	Ženke BALB/c miševa	4T1 (transplantati)	50 ili 25 mg/kg/dan, 28 dana (<i>i.p.</i>)	S obje doze usporen rast tumora, produženo preživljavanje, s većom dozom pojačana apoptoza, smanjene metastaze
CQ	Ženke Wistar-Furth štakora	NMU-induciran adenokarcinom	3,5 mg/kg tjedno, 21 dan (<i>i.p.</i>)	Manja incidencija tumora, usporen rast tumora
CQ	BALB/c miševi	Transplantati mliječnih žlijezda p53-null BALB/c miševa	3,5 mg/kg tjedno, 56 dana (<i>i.p.</i>)	Nije smanjena incidencija tumora
CQ	ATM-null, p53-null miševi (C57BL/6j) ili E μ -Myc transgenični miševi (C57BL/6j)	Limfom	3,5 mg/kg tjedno, svakih pet dana (<i>i.p.</i>)	Značajno usporen razvoj tumora, duplo produženo vrijeme preživljavanja
CQ	Mušjaci Sprague Dawley štakora	DEN-induciran hepatokarcinom	50 mg/kg, svaki treći dan (<i>i.p.</i>)	Usporen razvoj tumora ako je tumor već razvijen, a ako nije, promoviran razvoj tumora

Tablica 2. ► nastavak

(H)CQ	Životinjski model	Vrsta stanične linije/tumora	Doza/režim doziranja	Učinak
CQ	Imunokompetentni singenični (C57/B16) imunodeficientni (nu/nu) miševi	A375m i B16-F10 (ksenografti)	50 ili 100 mg/kg/dan (<i>i.p.</i>)	Usporen rast tumora, inhibicija autofagije, utjecaj na vaskuaturu tumora
CQ	Ženke golih nu/nu miševa	MCF7 i MD-AMB231 (ksenografti)	60 mg/kg/dan (<i>i.p.</i>)	Značajno smanjena veličina tumora
CQ	NCr goli miševi	8988T, H460, panc1, PDAC model sa 8988T stanicama (ksenografti)	60 mg/kg/dan (<i>i.p.</i>)	Smanjena veličina tumora i pojačana apoptoza
CQ	StrongA, C3H, RIII i RF miševi	Bashord karcinom, Ehrlichov ascitični tumor, MH134 (transplantati)	6–15 mg/kg/dan (<i>i.p.</i> , <i>i.v.</i> , <i>s.c.</i> , <i>p.o.</i>)	Malo smanjena veličina tumora
CQ	Wistar štakori	Yoshida ascitični tumor (transplantati)	6–15 mg/kg/dan (<i>i.p.</i> , <i>i.v.</i> , <i>s.c.</i> , <i>p.o.</i>)	Malo smanjena veličina tumora
CQ	Mušjaci albino zečeva	Brown-Pearce karcinom (transplantati)	6–15 mg/kg/dan (<i>i.p.</i> , <i>i.v.</i> , <i>s.c.</i> , <i>p.o.</i>)	Smanjena veličina tumora
CQ	Ženke NMRI nu/nu miševa	HCT116 i HT29 (ksenografti)	20 mg/kg svaki drugi dan, 16 dana (<i>i.p.</i>)	Pojačan rast tumora
CQ	Ženke F344 štakora	R3230AC adenokarcinom dojke (transplantati)	45 mg/kg, 5 dana tjedno, 25 dana (<i>i.p.</i>)	Pojačan rast tumora
CQ	Ženke C3H/HeN miševa i mužjaci dd-miševa	C3H karcinom dojke, Bashord karcinom, Ehrlichov ascitični tumor (transplantati)	0,2 mg svaki drugi dan, 12 dana (<i>i.p.</i>)	Pojačana infiltracija tumora
CQ	Transgenične mušice <i>Drosophila</i>	RasV12 tumori	$\gamma = 1$ mg/mL	Pojačan rast tumora i metastaza
CQ	KrasG12D/-p53-/- i Kras	Adenokarcinom pankreasa	60 mg/kg/dan (<i>i.p.</i>)	Promoviran rast tumora

NMU – N-methyl-N-nitrosourea; DEN – dietilnitrozamin; *i.p.* – intraperitonealno; *i.c.* – intrakranijalno; *s.c.* – subkutano; *i.v.* – intravenski; *p.o.* – peroralno.

Tablica 3. ► Pregled *in vivo* istraživanja antitumorskog djelovanja kombinacije klorokina (CQ)/hidroksiklorokina (HCQ) i antitumorskog lijeka

(H)CQ	Antitumorski lijek	Životinjski model	Vrsta stanične linije/tumora	Učinak
CQ	Temozolomid	Mužjaci atimičnih nu/nu miševa	U87MG gliom	Pojačana apoptoza
CQ	Temozolomid Kurkumin	Mužjaci Wistar štakora	C6 karcinom mozga	Inhibicija autofagije i značajno usporen rast tumora
CQ	Ciklofosamid Citoksan	Zlatni sirijski hrčci	Melanom i plazmacitom	Povećana osjetljivost na ciklofosamid
CQ	Ciklofosamid Adriamicin	Ženke švicarskih golih miševa	MDA-MB-231 karcinom dojke	Značajno inhibiran rast tumora i smanjen broj metastaza
CQ	Ciklofosamid	C57BL/6 × 129F1 miševi	Myc/p53ERTAM limfom	Inhibicija rasta tumora
CQ	Cisplatin	Ženke BALB/c golih miševa	EC109/CDDP karcinom jednjaka	Značajno usporen rast tumora
CQ	Cisplatin	Ženke BALB/c golih miševa	SGC7901 karcinom želuca	Značajno smanjena veličina tumora
CQ	Cisplatin	BALB/c goli miševi	FaDu hipofaringealni karc.	Produljen životni vijek
CQ	Oksaliplatin	Mužjaci atimičnih BALB/c golih miševa	Huh7 hepatokarcinom	Značajno smanjena veličina tumora
CQ	Oksaliplatin Bevacizumab	Ženke C.B.17 SCID miševa	HT29 karcinom kolona	Značajno usporen rast tumora
CQ	Karboplatin	SCID miševi	SUM159 karcinom dojke	Značajno usporen rast tumora, smanjena metabolička aktivnost
CQ	Gemcitabin	Imunokompromitirani miševi	PDAC karcinom	Eliminacija tumora, produljen životni vijek
CQ	5-Fluorouracil	Ženke C3H miševa	C3HBA karcinom dojke	Značajno smanjena veličina tumora
CQ	5-Fluorouracil	Mužjaci atimičnih BALB/c nu/nu miševa	SMMC-7721 hepatokarcinom	Smanjena veličina tumora i pojačana apoptoza

Tablica 3. ► nastavak

(H)CQ	Antitumorski lijek	Životinjski model	Vrsta stanične linije/tumora	Učinak
CQ	5-Fluorouracil	Ženke BALB/c miševa	Kolon-26 karcinom kolona	Značajno smanjena veličina tumora
CQ	5-Fluorouracil	Ženke C3H/He miševa	C3HBA karcinom dojke	Značajno smanjena veličina tumora
CQ	6-Propiltiouracil	Ženke C3H/He miševa	C3HBA karcinom dojke	Smanjena veličina tumora
CQ	Daunorubicin	Ženke DBA/2 miševa na dijeti bez folata	L1210JF leukemija	Nema učinka
CQ	Etopozid	Ženke CBA/Ca miševa	TLX5 Ehrlichov ascitični tumor (mišji)	Značajno produljen životni vijek
HCQ	Tamoksifen	Atimični goli miševi	MCF7, LCC9 karcinom dojke rezistentan na tamoksifen	Smanjena veličina tumora
HCQ	Faslodeks	Atimični goli miševi	MCF7, LCC9 karcinom dojke rezistentan na faslodeks	Nema učinka
CQ	Everolimus	Ženke NMRI nu/nu miševa	MCF7 karcinom dojke	Smanjena veličina tumora
CQ	Sirolimus	Ženke NMRI golih miševa	MDA-MB-231, MCF7 karcinom dojke	Usporen rast tumora
CQ	Temsirolimus	Goli miševi	RCC4 karcinom bubrega	Značajno smanjen rast tumora
CQ	Temsirolimus	BALB/c nu/nu i BALB/c miševi	CaR-1, HT-29, Kolon-26 karcinom kolona	Značajno smanjen rast tumora
CQ	Temsirolimus	Mušjaci golih NcrNu-M miševa	UACC903 melanom	Smanjena veličina tumora i usporen rast
CQ	Panobinostat	NOD/SCID miševi	MB-231-luciferaza karcinom dojke	Malo smanjena veličina tumora, ali značajno produljeno preživljavanje

Tablica 3. ► nastavak

(H)CQ	Antitumorski lijek	Životinjski model	Vrsta stanične linije/tumora	Učinak
CQ	Vorinostat	Ženke golih BALB/c miševa	HCT8 karcinom kolona	Značajno smanjena veličina tumora
CQ	Bortezomib	Ženke golih BALB/c miševa	HCT116 karcinom kolona	Značajno usporen rast tumora i pojačana apoptoza
CQ	Bortezomib	Goli miševi	MHCC-97H, Huh-7 hepatokarcinom	Značajno usporen rast tumora i pojačana apoptoza
CQ	Gefitinib	Mušjaci BALB/c golih miševa	PC-9/wt, PC-9/gefB4 karcinom pluća	Značajno usporen rast tumora
HCQ	Gefitinib	Ženke Rag2M imunokompromitiranih miševa	JIMT-1 karcinom dojke	Usporen rast tumora za 58 %
CQ	Gefitinib Akt inhibitor	Ženke BALB/c golih miševa	HCC-827 karcinom pluća	Značajno usporen rast tumora
HCQ	Erlotinib	Atimični goli miševi	H358, H460, NSCLC karcinom pluća	Pojačana osjetljivost na erlotinib
CQ	Imatinib	Subletalno ozračeni C3H/HeJ miševi	MigRI GFP-LC3b 32D-p210BCR/ABL	Pojačana osjetljivost na imatinib
CQ	Sunitinib	Ženke švicarskih albino miševa	Ehrichov ascitični tumor	Značajno usporen rast i masa tumora
CQ	Sorafenib	BALB/c goli miševi	Huh hepatokarcinom	Značajno usporen rast tumora
CQ	Sorafenib	Mušjaci BALB/c golih miševa	MHCC97-L hepatokarcinom	Značajno usporen rast tumora i pojačana apoptoza
CQ	Krizotinib	Ženke CD-1 golih miševa	H3122CR-1 karcinom pluća rezistentan na krizotinib	Povratak osjetljivosti tumora na krizotinib
CQ	Krizotinib	Ženke atimičnih BALB/c golih miševa	SPC-A1 karcinom dojke	Smanjena veličina tumora

Tablica 3. ► nastavak

(H)CQ	Antitumorski lijek	Životinjski model	Vrsta stanične linije/tumora	Učinak
CQ	Krizotinib	Ženke NOD-SCID miševa	Karpas-299 limfom	Značajno usporen rast tumora i pojačana apoptoza
CQ	Vandetanib	Ženke BALB/c golih miševa	U251 glioblastom	Značajno usporen rast tumora i pojačana apoptoza
CQ	Bevacizumab	Ženke BALB/c golih miševa	GMB39, U87MG, G55 glioblastom	Usporen rast tumora
CQ	Bevacizumab Oksaliplatin	Ženke C.B.17SCID miševa	HT29 karcinom kolona	Značajno usporen rast tumora
CQ	Trastuzumab	Ženke atimičnih miševa	J1MT-1 karcinom dojke	Značajno smanjen rast tumora
CQ	Radioterapija	Zlatni sirijski hrčci	Melanom i plazmacitom	Povećana osjetljivost tumora na radioterapiju
CQ	Radioterapija	H-2 3H/Sed//Kam i H-2 Rag2-/-, gama c-/- miševi	McaK karcinom dojke	Usporen rast tumora i pojačan rad imunološkog sustava
CQ	HDIL-2	Ženke C57BL/6 miševa	MC38 karcinom kolona	Smanjen rast tumora i produljen životni vijek
CQ	Nelfinamid Celekoksib	Atimični miševi	MDA-MB-468, MF7 karcinom dojke	Očiti antitumorski učinak
CQ	Dijeta	Ženke C57BL/6 miševa	B16 melanom	Skoro posve zaustavljen rast tumora
CQ	Hipertermija	Mušjaci bijelih Ajax miševa	C-1300 mišji neuroblastom	Povećan rast tumora i razvoj metastaza
CQ	Transarterijska kemoembolizacija	Odrasli novozelandski bijeli zečevi	VX2 karcinom jetre	Značajno smanjen volumen i rast tumora

Tablica 4. ▶ Klinička ispitivanja klorokina (CQ) u terapiji karcinoma (29)

Kod	Karcinom	Lijek(ovi)	Faza	Lokacija	Početak/kraj studije
NCT00224978	Multiformni glioblastom	CQ (+ konvencionalna terapija)	3	Meksiko	2005.–2009.
NCT01438177	Multipli mijelom	CQ Bortezomib Ciklofosfamid	2	SAD	2011.–2014.
NCT01727531	Metastaze na mozgu	CQ Radioterapija	–	SAD	2008.–2013.
NCT01777477	Karcinom pankreasa	CQ Gemcitabin	1	Švicarska	2012.–2015.
NCT01894633	Metastaze na mozgu	CQ Radioterapija	2	Meksiko	2011.–2013.
NCT01469455	Metastatski melanom	CQ DT01 Radioterapija	1	Francuska	2011.–2015.
NCT01023477	Duktalni karcinom dojke <i>in situ</i>	CQ Biopsija	1–2	SAD	2009.–2016.
NCT00969306	Karcinom malih stanica pluća	CQ	1	Nizozemska	2013.–2016.
NCT01446016	Karcinom dojke	CQ Taksani Docetaksel Nab-paklitaksel Iksabepilon	2	SAD	2011.–2019.
NCT01575782	Karcinom malih stanica pluća	CQ Radioterapija	1	Nizozemska	2014.–2017.
NCT02071537	Uznapredovani solidni tumori	CQ Karboplatin Gemcitabin	1	USA	2014.–2018.
NCT02333890	Karcinom dojke	CQ (i placebo) (prije kirurškog zahvata)	2	Kanada	2015.–2018.
NCT02366884	Različite neoplazme	Antibakterijski Antifungalni Lijekovi protiv protozoa	2	Meksiko	2011.–2023.
NCT02496741	Gliom Kolangiokarcinom Hondrosarkom	CQ Metformin	1–2	Nizozemska	2015.–2019.
NCT02378532	Multiformni glioblastom	CQ Radioterapija Temozolomid	1	Nizozemska	2016.–2019.

Tablica 4. ► nastayak

Kod	Karcinom	Lijek(ovi)	Faza	Lokacija	Početak/kraj studije
NCT02432417	Glioblastom Astrocitom (gradus IV)	CQ Radioterapija	2	–	2020.–2024.
NCT03243461	Glioblastom (gradus IV) Difuzni gliom h3 K27M (gradus IV) Anaplastični astrocitom (gradus III) Difuzni intrinzični pontinski gliom	Temozolomid Valproična kiselina ili CQ Radiokemoterapija	3	Njemačka	2018.–2023.
NCT04397679	Glioblastom Gliosarkom	CQ Radioterapija Temozolomid	1	SAD	2020.–2022.
NCT02786589	Karcinom nemalih stanica pluća	<i>Plasmodium vivax</i> krvni stadij	1 i 2	Kina	2016.–2020.
NCT03400865	Prolaktinom	CQ HCQ CAB	–	Kina	2018.–2020.

CAB – kombinirana antiandrogena terapija (*Combined Androgen Blocade*)

Tablica 5. ► Klinička ispitivanja hidroksiklorokina (HCQ) u terapiji karcinoma (29)

Kod	Vrsta karcinoma	Lijek(ovi)	Faza	Lokacija	Početak/kraj studije
NCT00486603	Tumori mozga i SŽS-a	HCQ Temozolomid Radioterapija	1–2	SAD	2007.–2014.
NCT00568880	Multipli mijelom i neoplazma plazma stanica	HCQ Bortezomib	3	SAD	2010.–2011.
NCT00714181	Solidni tumori	HCQ Temozolomid	1	SAD	2008.–2013.
NCT00726596	Karcinom prostate	HCQ	2	SAD	2008.–2016.
NCT00728845	Karcinom pluća	HCQ Bevacizumab Karboplatin Paklitaksel	1–2	SAD	2008.–2010.
NCT00765765	Karcinom dojke	HCQ Iksabepilol	1–2	SAD	2008.–2011.

Tablica 5., ► nastavak

Kod	Vrsta karcinoma	Lijek(ovi)	Faza	Lokacija	Početak/kraj studije
NCT00771056	B-stanična kronična limfocitna leukemija	HCQ	2	SAD	2008.–2012.
NCT00786682	Karcinom prostate	HCQ Docetaksel	2	SAD	2008.–2012.
NCT00809237	Karcinom nemalih stanica pluća	HCQ Gefitinib	1–2	Singapur	2008.–2014.
NCT00813423	Solidne neoplazme	HCQ Sunitinib	1	SAD	2010.–2020.
NCT00909831	Solidni tumori	HCQ Temsirolimus	1	SAD	2008.–2013.
NCT00962845	Melanom	HCQ (prije kirurškog zahvata)	0	SAD	2010.–2013.
NCT00977470	Karcinom nemalih stanica pluća	HCQ Erlotinib	2	SAD	2009.–2021.
NCT01006369	Kolorektani karcinom	HCQ Bevacizumab FOLFOX6 Kapecitabin/ Oksaliplatin	2	SAD	2009.–2016.
NCT01023737	Maligni solidni tumor	HCQ Vorinostat	1	SAD	2009.–2020.
NCT01026844	Karcinom nemalih stanica pluća	HCQ Erlotinib	1	SAD	2007.–2012.
NCT01128296	Karcinom pankreas	HCQ Gemcitabin (prije kirurškog zahvata)	1–2	SAD	2010.–2014.
NCT01144169	Karcinom bubrega	HCQ (prije kirurškog zahvata)	1	SAD	2010.–2016.
NCT01206530	Kolorektalni karcinom	HCQ Oksaliplatin Leukovorin 5-Fluorouracil Bevacizumab	1–2	SAD	2010.–2017.
NCT01227135	Kronična mijeloična leukemija	HCQ Imatinib	2	Velika Britanija	2010.–2012.
NCT01266057	Uznapredovani karcinomi	HCQ Sirolimus Vorinostat	1	SAD	2011.–2021.

Tablica 5. ▶ nastayak

Kod	Vrsta karcinoma	Lijek(ovi)	Faza	Lokacija	Početak/kraj studije
NCT01273805	Karcinom pankreasa	HCQ	2	SAD	2011.–2014.
NCT01292408	Karcinom dojke	HCQ	2	Nizozemska	2011.–2012.
NCT01396200	Multipli mijelom	HCQ Sirolimus Ciklofosamid Deksametazon	0	SAD	2011.–2012.
NCT01417403	Metastaze solidnih tumora u kostima	HCQ Radioterapija	1	SAD	2011.–2014.
NCT01480154	Uznepredovani solidni tumori Melanom Karcinom prostate Karcinom bubrega	HCQ Akt Inhibitor MK2206	1	SAD	2011.–2020.
NCT01494155	Karcinom pankreasa	HCQ Kapecitabin Protonska ili fotonska radioterapija	2	SAD	2011.–2021.
NCT01506973	Uznepredovani i metastatski adenokarcinom	HCQ Gemcitabin Nab-paklitaksel	1–2	SAD	2011.–2021.
NCT01510119	Karcinom bubrega	HCQ Everolimus	1–2	SAD	2011.–2017.
NCT01550367	Metastatski karcinom bubrega	HCQ IL-2	1–2	SAD	2012.–2019.
NCT01602588	Glioblastom	HCQ Kratkotrajna radioterapija	2	Velika Britanija	2013.–2017.
NCT01634893	Solidni tumori	HCQ Sorafenib	1	SAD	2012.–2015.
NCT01649947	Transarterijska kemoembolizacija	HCQ Paklitaksel Karboplatin Bevacizumab	2	SAD	2011.–2015.
NCT01689987	Multipli mijelom	HCQ Ciklofosamid Deksametazon Sirolimus	1	SAD	2012.–2016.
NCT01828476	Karcinom prostate	HCQ Abirateron ABT-263	2	SAD	2013.–2016.
NCT01842594	Sarkom mekog tkiva	HCQ Sirolimus	2	Taiwan	2012.–2015.

Tablica 5. ► nastavak

Kod	Vrsta karcinoma	Lijek(ovi)	Faza	Lokacija	Početak/kraj studije
NCT01897116	Melanom	HCQ Vemurafenib	1	SAD	2013.–2016.
NCT01978184	Karcinom pankreasa	HCQ Gemcitabin Nab-paklitaksel	2	SAD	2013.–2018.
NCT02013778	Hepatocelularni karcinom	HCQ TACE	1–2	SAD	2013.–2019.
NCT02232243	Solidni tumori	HCQ (prije kirurškog zahvata)	1	SAD	2015.–2018.
NCT02257424	Uznapredovani BRAF mutant melanom	HCQ Dabrafenib Trametinib	1–2	SAD	2014.–2026.
NCT02316340	Kolorektalni karcinom	HCQ Vorinostat Regorafenib	2	SAD	2015.–2018.
NCT02414776	Estrogen ovisni karcinom dojke	HCQ Hormonska terapija	1b/2	SAD	2014.–2015.
NCT02421575	Karcinom prostate	HCQ (prije prostatektomije ili lokalne terapije)	1	SAD	2012.–2016.
NCT02470468	Karcinom nemalih stanica pluća (gradus IV)	HCQ DCVAC Karboplatin Paklitaksel Interferon- α	1–2	Češka i Slovačka	2014.–2021.
NCT02631252	Akutna mijeloična leukemija	HCQ Mitoksantron	1	SAD	2016.–2017.
NCT02722369	Karcinom malih stanica pluća	HCQ Gemcitabin Karboplatin Etopozid	2	Velika Britanija	2017.–2021.
NCT03008148	Glioblastom	HCQ Radioterapija Temozolomid	2 i 3	Tajvan	2018.–2025.
NCT03015324	Solidni tumori	HCQ	1	USA	2017.–2029.
NCT03032406	Karcinom dojke (gradus IIb)	HCQ Everolimus	2	USA	2017.–2023.
NCT03037437	Hepatokarcinom	HCQ Sorafenib	2	USA	2017.–2023.
NCT03081702	Karcinom jajnika otporan na lijekove s platinom	HCQ Itakonazol	1 i 2	Kanada	2017.–2022.

Tablica 5. ► nastavak

Kod	Vrsta karcinoma	Lijek(ovi)	Faza	Lokacija	Početak/kraj studije
NCT03344172	Karcinom pankreasa	HCQ Gemcitabin Nab-paklitaksel Avelumab (sa i bez)	2	USA	2017.–2019.
NCT03377179	Kolangiokarcinom	HCQ ABC294640	2	USA	2018.–2023.
NCT03400865	Prolaktinom	HCQ/CQ CAB	–	Kina	2018.–2020.
NCT03513211	Karcinom prostate	HCQ SUBA-itrakonazol	1 i 2	Australija	2018.–2021.
NCT03598595	Osteosarkom	HCQ Docetaksel Gemcitabin	1 i 2	USA	2019.–2022.
NCT03754179	Melanom	HCQ Dabrafenib Trametinib	1 i 2	Belgija	2018.–2020.
NCT03774472	Karcinom dojke	HCQ Letrozol Palbociklib	1 i 2	USA	2018.–2020.
NCT03825289	Karcinom pankreasa	HCQ Trametinib	1	USA	2019.–2025.
NCT03929211	Mijelodisplastični sindrom	HCQ CPI-613	1 i 2	USA	2020.–2026.
NCT03979651	Metastatski melanom	HCQ Trametinib	–	Francuska	2019.–2022.
NCT04011410	Karcinom prostate	HCQ	2	USA	2019.–2031.
NCT04132505	Karcinom pankreasa KRAS mutacije Adenokarcinom pankreasa	HCQ Binimetinib	1	USA	2019.–2020.
NCT04145297	Karcinom GIT-a	HCQ Uliksertinib	1	USA	2020.–2025.
NCT04163107	Multipli mijelom	HCQ Karfilzomib Deksametazon	1	Norveška	2020.–2022.
NCT04201457	Gliom	HCQ Trametinib Dabrafenib	1 i 2	USA	2019.–2027.
NCT04214418	Karcinom GIT-a	HCQ Kobimetinib Atezolizumab	1 i 2	USA	2020.–2023.

Tablica 5. ▶ nastavak

Kod	Vrsta karcinoma	Lijek(ovi)	Faza	Lokacija	Početak/kraj studije
NCT04316169	Solidni tumori Uznapredovani karcinom dojke	HCQ Abemaciclib Faslodeks Anastrozol Letrozol	1	USA	2020.–2024.
NCT04341207	Karcinom COVID-19	HCQ Azitromicin	2	Francuska	2020.–2022.
NCT04381988	COVID-19 Karcinom	HCQ Radioterapija		USA	2020.–2021.
NCT04386057	Karcinom pankreas Uznapredovani karcinomi	HCQ LY3214996	2	USA	2020.–2022.
NCT04392128	COVID-19 Hematološke maligne bolesti	HCQ Azitromicin	2	Francuska	2020.–2021.
NCT04464759	Melanom	HCQ Nivolumab Ipilimumab	1 i 2	USA	2020.–2023.

TACE – Transarterijska kemoembolizacija (*Transarterial chemoembolization*); DCVAC – aktivna stanična imunoterapija (*active cellular immunotherapy*); CAB – kombinirana antiandrogena terapija (*Combined Androgen Blockade*); SUBA – super bioraspoloživost (*Super Bioavailability*)

Rezultati kliničkih ispitivanja koji su do sada obrađeni sažeto su prikazani u tablicama 6. i 7. Međutim, mnoga istraživanja nisu završena pa podaci o učinkovitosti i sigurnosti nisu dostupni. Klinički učinci klorokina i hidroksiklorokina diskutirani su odvojeno.

Jedno od prvih kliničkih istraživanja o primjeni klorokina u terapiji karcinoma započelo je 1998. godine i to na pacijenatima s multiformnim glioblastomom (30). Studija je bila otvorena, prospektivna, randomizirano kontrolirana. Skupina od devet pacijenata je nakon kirurškog zahvata uzimala klorokin (150 mg/dan), uz radioterapiju (ukupna doza 6000 Gy) i četiri ciklusa kemoterapije svakih šest tjedana (karmustin, 200 mg/m²). Kontrolna skupina od devet pacijenata dobivala je placebo umjesto klorokina. Rezultati studije su vrlo ohrabrujući. Preživljavanje u klorokinskoj skupini bilo je značajno dulje (33 ± 5 mjeseci) nego u kontrolnoj skupini (11 ± 2 mjeseca). Epileptički napadi u klorokinskoj skupini bili su učestaliji, ali su uspješno uklonjeni antiepilepticima. Ista grupa znanstvenika provela je randomiziranu, dvostruko slijepu, kontroliranu kliničku studiju

na 15 pacijenata s multiformnim glioblastomom (31). Pacijenti su 12 mjeseci nakon kirurškog zahvata uzimali klorokin (150 mg/dan) uz kemoterapiju karmustinom kao i u prethodnoj studiji, te radioterapiju (ukupna doza 60 Gy). Preživljavanje u klorokinskoj skupini bilo je 24 mjeseca, a u kontrolnoj skupini 11 mjeseci. Osim toga, nisu zapažene nikakve značajnije nuspojave. Studiju su ponovili na 123 pacijenata s multiformnim glioblastomom (41 pacijent je primao klorokin, a 82 pacijenta nisu) i opet zabilježili značajno produljenje preživljavanja ($25 \pm 3,4$ mjeseca, odnosno $11,4 \pm 1,3$ mjeseca) (32).

Ohrabrujući rezultati dobiveni s multiformnim glioblastomom bili su povod za sljedeću studiju na pacijentima s metastazama u mozgu (33). Uz 150 mg/dan klorokina tijekom četiri tjedna pacijenti su bili izloženi radioterapiji cijelog mozga (30 Gy u deset frakcija tijekom dva tjedna). Ukupni broj pacijenata bio je 73 (39 CQ, 34 kontrolna pacijenta). U ovoj studiji nije zabilježeno produljenje preživljavanja, ali je značajno produljeno vrijeme bez progresije bolesti (83,9 %, u odnosu na 55,1 % u kontrolnoj skupini). Međutim, u sljedećoj studiji provedenoj na pacijentima s metastazama u mozgu (20 pacijenata, bez kontrolne skupine, klorokin 200 mg/dan tijekom pet tjedana, iradijacija cijelog mozga) zabilježeno je neznatno produljenje preživljavanja (5,7 mjeseci, u odnosu na procjenu 4,2 mjeseca) (34).

Tablica 6. ► Obradeni i publicirani rezultati kliničkih ispitivanja klorokina (CQ) u terapiji karcinoma

Vrsta karcinoma	Lijek(ovi)	CQ doza	Broj pacijenata	Terapijski odgovor	Lit.
Multiformni glioblastom	CQ Karmustin	150 mg/dan	18 (9 CQ + 9 kontrola)	Pozitivan	30
Multiformni glioblastom	CQ Karmustin	150 mg/dan	30 (15 CQ + 15 kontrola)	Djelomičan	31
Multiformni glioblastom	CQ Karmustin	150 mg/dan	123 (41 CQ + 82 kontrola)	Pozitivan	32
Metastaze u mozgu	CQ Radioterapija	150 mg/dan	73 (39 CQ + 34 kontrola)	Djelomičan	33
Metastaze u mozgu	CQ Radioterapija	250 mg/dan	20 (svi CQ)	Djelomičan	34
Multipli mijelom	CQ Bortezomib Ciklofosfamid	500 mg/dan	8 (svi CQ)	Djelomičan	35
Multipli mijelom	CQ Prednizon Ciklofosfamid Kofein	2×250 mg/dan	38 (18 CQ + 20 kontrola)	Odsutan	36

Dvije studije provedene su na pacijentima s multiplim mijelomom. U prvoj studiji bilo je osam pacijenata koji su tijekom dva tjedna uz bortezomib i ciklofosfamid primali 500 mg/dan klorokina, te nakon tjedan dana pauze istu dozu klorokina sljedeća dva tjedna (35). Djelomičan odgovor dobiven je u tri pacijenta (vratila se osjetljivost na bortezomib), a u četiri pacijenta došlo je do pogoršanja. Druga studija provedena je na 38 pacijenata: 18 pacijenata je uz ciklofosfamid i prednizon primalo klorokin 2×250 mg/dan tijekom deset dana i kofein, a 20 pacijenata samo ciklofosfamid i prednizon (36). Nisu zapažene nikakve značajne razlike u te dvije skupine.

Kombinacija hidroksiklorokina i temsirolimusa davana bolesnicima s uznapredovanim solidnim tumorima (27) i bolesnicima s metastatskim melanomom (13 oboljelih) nije dovela do poboljšanja (37). Međutim, u značajnom postotku (73 %, odnosno 69 %), nije bilo daljnjih pogoršanja. Inhibicija autofagije dokazana je samo u pacijenata koji su primali 1200 mg/dan hidroksiklorokina. Inhibicija autofagije dokazana je i u studiji na 40 pacijenata s uznapredovanim solidnim tumorima i melanomom koji su primali kombinaciju hidroksiklorokina (2×600 mg/dan) i temozolomida (38), ali ne u studiji na 27 pacijenata s uznapredovanim solidnim tumorom koji su primali hidroksiklorokin (600 mg/dan) i vorinostat (400 mg/dan) (39). Djelomični odgovor bio je vidljiv u jednog pacijenta s karcinomom bubrega, a dugoročno stabilno stanje postignuto je u dva pacijenta s kolorektalnim karcinomom. Nadalje, pilot retrospektivna studija provedena je na 25 pacijenata s različitim karcinomima gradusa IV kod kojih nije postignut klinički odgovor na maksimalnu dozu kemoterapije i prvu liniju metronomske kemoterapije (40). Uz metronomsku kemoterapiju pacijentima je davan sirolimus (2 mg/dan) i hidroksiklorokin (400 mg/dan) najmanje tri mjeseca. U 40 % pacijenata postignuta je 84 %-tna kontrola bolesti. Suprotno tim rezultatima, kombinacija radioterapije, temozolomida i hidroksiklorokina (600 mg/dan) primijenjena na 92 pacijenta s multififormnim glioblastomom nije produljila preživljavanje u odnosu na terapiju sa samim temozolomidom (41).

Kombinacija 1000 mg hidroksiklorokina i 150 mg erlotiniba davana pacijentima (27 oboljelih) s uznapredovanim karcinomom nemalih stanica pluća dala je sljedeće rezultate: u jednog pacijenta (od 19 pacijenata koji su ostali u studiji) postignut je djelomični odgovor, a u četiri pacijenta bolest se stabilizirala (42). U dva od sedam pacijenata koji su uzimali hidroksiklorokin dulje od šest mjeseci dokazana je retinotoksičnost (nakon 11, odnosno 17 mjeseci terapije) (43).

Sljedeća studija provedena je na 25 pacijenata s multiplim mijelomom (44). Standardne doze bortezomiba kombinirane su sa 2×600 mg/dan hidroksikloro-

kina. U tri pacijenta postignut je jako dobar djelomičan odgovor, u tri minorni odgovor, u deset je postignuta stabilizacija za neko vrijeme, a u šest je došlo do progresije bolesti.

Tablica 7. ▶ Obrađeni i publicirani rezultati kliničkih ispitivanja hidroksiklorokina (HCQ) u terapiji karcinoma

Vrsta karcinoma	Lijek(ovi)	HCQ doza	Broj pacijenata	Terapijski odgovor	Lit.
Uznapredovani solidni tumori i melanom	HCQ Temsirolimus	2x600 mg/dan	40 (svi HCQ)	Djelomičan	37
Uznapredovani solidni tumori i melanom	HCQ Temozolomid	2x600 mg/dan	40 (svi HCQ)	Djelomičan	38
Uznapredovani solidni tumori	HCQ Vorinostat	600 mg/dan	27 (svi HCQ)	Djelomičan	39
Solidni tumori gradus IV	HCQ Sirolimus Kemoterapija	400 mg/dan	25 (svi HCQ)	Djelomičan	40
Multiformni glioblastom	HCQ Radioterapija Temozolomid	600 mg/dan	92 (svi HCQ)	Odsutan	41
Uznapredovani karcinom nemalih stanica pluća	HCQ Erlotinib	1000 mg/dan	27 (svi HCQ)	Djelomičan	42
Multipli mijelom	HCQ Bortezomib	2x600 mg/dan	25 (svi HCQ)	Djelomičan	44
Adenokarcinom pankreasa	HCQ Gemcitabin	1200 mg/dan	35 (svi HCQ)	Djelomičan	45
Metastatski adenokarcinom pankreasa	HCQ	400 i 600 mg/dan	20 (svi HCQ)	Odsutan	46
Sarkom	HCQ Sirolimus	2x200 mg/dan	10 (svi HCQ)	Djelomičan	47
Solidni tumori (rana faza)	HCQ	2x200 ili 400 mg/dan	9	Povećana konc. Par-4	48
Karcinom pankreasa	HCQ Gemcitabin Nab-paklitaxsel (prije kirurškog zahvata)	1200 mg/dan	104 (kontrola bez HCQ)	Smanjena incidencija venske tromboze	49
Karcinom pankreasa	HCQ Gemcitabin (prije kirurškog zahvata)	1200 mg/dan	35 (kontrola bez HCQ)	Smanjena incidencija venske tromboze	49

Sigurnost i učinkovitost kombinacije hidroksiklorokina i gemcitabina praćena je na 35 onkoloških pacijenata s adenokarcinomom pankreasa. Hidroksiklorokin je davan prije operativnog zahvata u dozi od 1200 mg/dan (45). Dobiiveni su vrlo ohrabrujući rezultati: marker CA 19-9 se snizio, vrijeme bez simptoma bolesti se produljilo (15,03 umjesto 6,9 mjeseci), a isto tako i preživljavanje (34,83 nasuprot 10,83 mjeseci). Međutim, monoterapija s dozama hidroksiklorokina 400 ili 600 mg/dan primjenjena na 20 pacijenata s metastatskim karcinomom pankreasa koji su već bili podvrgnuti uobičajenoj terapiji, samo je za 10 % produljila vrijeme bez progresije bolesti (46).

Sljedeća studija provedena je na deset pacijenata koji su bolovali od sarkoma i nisu reagirali na prvu liniju terapije (47). Pacijentima je tijekom dva tjedna davana kombinacija inhibitora autofagije (hidroksiklorokin 2×200 mg/dan) i induktora autofagije (sirolimus 2×1 mg/dan). Cilj studije je bio utvrditi da li se uz takvu terapiju smanjuje potrošnja glukoze. Potrošnja ¹⁸F-fluorodeoksi-glukoze praćena je pozitron emisijskom tomografijom (PET). Na temelju PET analize utvrđen je parcijalan odgovor u šest pacijenata, tijekom bolesti je u tri pacijenta bio stabilan, a u jednog pacijenta stanje se pogoršalo. Međutim, u nijednog pacijenta nije se smanjio volumen tumora.

Poznato je da su klorokin i hidroksiklorokin induktori sekrecije tumorskog supresora Par-4. To je i potvrđeno u kliničkim studijama na devet pacijenata s ranim stadijem solidnih tumora (48). Pacijentima je davan hidroksiklorokin dva puta dnevno tijekom 14 dana prije kirurškog zahvata u dozi od 200 ili 400 mg. U osam pacijenata dokazano je povišenje koncentracije Par-4 u krvnoj plazmi, a u tumorima je nakon kirurškog zahvata zabilježena pojaćana apoptoza.

Dvije slične kliničke studije provedene su na pacijentima s karcinomom pankreasa. Pacijentima je prije početka kemoterapije gemcitabinom, odnosno gemcitabinom i nab-paklitakselom te prije kirurškog zahvata davan hidroksiklorokin u dozi 1200 mg/dan (49). Najvažniji rezultat koji je dobiven je znaćajno smanjenje postoperativne pojave duboke venske tromboze (s 30 na 9,1 %).

Zaključak

Mnogobrojna ispitivanja antitumorskog djelovanja klorokina i hidroksiklorokina *in vitro* i *in vivo* dala su pozitivne rezultate pa se zbog toga dalje provode kliničke studije na pacijentima koji boluju od različitim vrsta karcinoma, sami ili češće, u kombinaciji s konvencionalnim antitumorskim lijekovima ili uz radioterapiju. Djelomićno pozitivni rezultati dobiveni su uglavnom u kombinaciji s antitumorskim lijekovima, što ukazuje na njihov senzibilizirajući i/ili sinergistićki učinak. Osim zaustavljanja progresije dokazani su i neki drugi

pozitivni učinci kao što su smanjenje incidencije venske tromboze nakon kirurškog odstranjivanja tumora te povećanje koncentracije tumorskog supresora Par-4. Međutim, mnoga istraživanja nisu završena ili su tek započeta pa podaci o učinkovitosti i sigurnosti još nisu dostupni.

11-12
2020

Chloroquine and hydroxychloroquine as anticancer agents

B. Zorc

Abstract Chloroquine and hydroxychloroquine are quinoline drugs used for treatment and prevention of malaria. They are also disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of various autoimmune diseases: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, porphyria cutanea tarda, primary Sjögren syndrome, Lyme arthritis and antiphospholipid syndrome. Over the past two decades, numerous studies have identified antitumor activities of antimalarial drugs. The vast majority of studies focused on the sesquiterpene lactones (artemisinines) and 4-aminoquinolines. Their anticancer effects were evaluated as a part of ReDO project (*Repurposing Drugs in Oncology*). There are also a large number of reports on natural products with antimalarial and concomitant anticancer activity, produced by more than hundred species. Numerous preclinical and clinical studies have been conducting to elucidate the efficacy and safety profile of chloroquine or hydroxychloroquine in the therapy of different cancer types, alone or in combination with conventional antitumor drugs, radiotherapy or other therapeutic protocols. Many studies confirmed that they enhanced effects of anticancer drugs in a synergistic manner *via* inducing apoptosis and/or switching off autophagic and angiogenic machineries. However, they are considered more as potential chemotherapy and radiotherapy sensitizers rather than antineoplastic drugs. Maybe they will become soon old drugs with new uses.

1. Krafts K, Hempelmann E, Skórska-Stania A. From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitol Res.* 2012; 111:1–6.
2. Ullberg S, Lindquist NG, Sjöstrand SE. Accumulation of chorio-retinotoxic drugs in the foetal eye. *Nature* 1970; 227:1257–1258.
3. Aronson JK. Old drugs – new uses. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64:563–565.
4. Chong CR, Sullivan Jr DJ. New uses for old drugs. *Nature* 2007; 448:645–646.

5. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, Doig A, Williams T, Latimer J, McNamee C, Norris A. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18:41–58.
6. Oprea TI, Mestres J. Drug repurposing: Far beyond new targets for old drugs. *AAPS Journal* 2012; 14:759–763.
7. Fontinha D, Moules I, Prudêncio M. Repurposing drugs to fight hepatic malaria parasites. *Molecules* 2020; 25:3409.
8. Duffy R, Wade C, Chang R. Discovery of anticancer drugs from antimalarial natural products: a MEDLINE literature review. *Drug Discov Today* 2012; 17:942–953.
9. van Huijsduijnen RH, Kiplin Guy R, Chibale K, Haynes RK, Peitz I, Kelter G, Phillips MA, Vennerstrom JL, Yuthavong Y, Wells TNC. Anticancer properties of distinct antimalarial drug classes. *PLoS One* 2013; 8:e82962.
10. Choi AR, Kim JH, Kim YK, Yoo S. Co-treatment with the anti-malarial drugs mefloquine and primaquine highly sensitizes drug-resistant cancer cells by increasing P-gp inhibition. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 441:655–660.
11. Manic G, Obrist F, Kroemer G, Vitale I, Galluzzi L. Chloroquine and hydroxychloroquine for cancer therapy. *Mol Cell Oncol.* 2014; 1:e29911.
12. Fan C, Wang W, Zhao B, Zhang S, Miao J. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14:3218–3222.
13. Sotelo J, Briceño E, López-González MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006; 144:337–343.
14. Zheng Y, Zhao YL, Deng X, Yang S, Mao Y, Li Z, Jiang P, Zhao X, Wei Y. Chloroquine inhibits colon cancer cell growth in vitro and tumor growth in vivo via induction of apoptosis. *Cancer Invest.* 2009; 27:286–292.
15. Solomon VR, Lee H. Chloroquine and its analogs: A new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. *Eur J Pharmacol.* 2009; 625:220–233.
16. Yoon YH, Cho KS, Hwang JJ, Lee SJ, Choi JA, Koh JY. Induction of lysosomal dilatation, arrested autophagy, and cell death by chloroquine in cultured ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:6030–6037.
17. Jiang PD, Zhao YL, Deng XQ, Mao YQ, Shi W, Tang QQ, Li ZG, Zheng YZ, Yang SY, Wei YQ. Antitumor and antimetastatic activities of chloroquine diphosphate in a murine model of breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2010; 64:609–614.
18. Kim EL, Wüstenberg R, Rübsam A, Schmitz-Salue C, Warnecke G, Bückner EM, Pettkus N, Speidel D, Rohde V, Schulz-Schaeffer W, Deppert W, Giese A. Chloroquine activates the p53 pathway and induces apoptosis in human glioma cells. *Neuro Oncol.* 2010; 12:389–400.
19. Lakhter AJ, Sahu RP, Sun Y, Kaufmann WK, Androphy EJ, Travers JB, Naidu SR. Chloroquine promotes apoptosis in melanoma cells by inhibiting BH3 domain-mediated PUMA degradation. *J Invest Dermatol.* 2013; 133:2247–2254.
20. Xie X, White EP, Mehnert JM. Coordinate autophagy and mTOR pathway inhibition enhances cell death in melanoma. *PLoS One* 2013; 8:e55096.
21. Cook KL, Wärrri A, Soto-Pantoja DR, Clarke PAG, Idalia Cruz M, Zwart A, Clarke R. Hydroxychloroquine inhibits autophagy to potentiate antiestrogen responsiveness in ER+ breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20:3222–3232.
22. Abdel-Aziz AK, Shouman S, El-Demerdash E, Elgendy M, Abdel-Naim AB. Chloroquine as a promising adjuvant chemotherapy together with sunitinib. *Science Proceedings* 2014; 1:e384.

23. Zhang Y, Liao Z, Zhang LJ, Xiao HT. The utility of chloroquine in cancer therapy. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31:1009–1013.
24. Choi AR, Kim JH, Woo YH, Kim HS, Yoon S. Anti-malarial drugs primaquine and chloroquine have different sensitization effects with anti-mitotic drugs in resistant cancer cells. *Anticancer Res.* 2016; 36:1641–1648.
25. Hu T, Li P, Luo Z, Chen X, Zhang J, Wang C, Chen P, Dong Z. Chloroquine inhibits hepatocellular carcinoma cell growth in vitro and in vivo. *Oncol Rep.* 2016; 35:43–49.
26. Verbaanderd C, Maes H, Schaaf MB, Sukhatme VP, Pantziarka P, Sukhatme V, Agostinis P, Bouche G. Repurposing drugs in oncology (ReDO) – chloroquine and hydroxychloroquine as anti-cancer agents. *eCancer* 2017; 11:781.
27. Wang F, Tang J, Li P, Si S, Yu H, Yang X, Tao J, Lv Q, Gu M, Yang H, Wang Z. Chloroquine enhances the radiosensitivity of bladder cancer cells by inhibiting autophagy and activating apoptosis. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 45:54–66.
28. Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Isaka Y. Chloroquine in cancer therapy: a double-edged sword of autophagy. *Cancer Res.* 2013; 73:3–7.
29. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, dan pristupa 24.1.2021.
30. Briceño E, Reyes S, Sotelo J. Therapy of glioblastoma multiforme improved by the antimutagenic chloroquine. *Neurosurg Focus* 2003; 14:e3.
31. Sotelo J, Briceño E, López-González MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006; 144:337–343.
32. Briceño F, Calderon A, Sotelo J. Institutional experience with chloroquine as an adjuvant to the therapy for glioblastoma multiforme. *Surg Neurol.* 2007; 67:388–391.
33. Rojas-Puentes LI, Gonzales-Pinedo M, Crismatt A, Ortega-Gomez A, Gamboa-Vignolle C, Nuñez-Gomez R, Dorantes-Gallareta Y, Arce-Salinas C, Arrieta O. Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of whole-brain irradiation with concomitant chloroquine for brain metastases. *Radiat Oncol.* 2013; 8:209.
34. Eldredge HB, DeNittis A, DuHadaway JB, Chenrick M, Metz R, Prendergast GC. Concurrent whole brain radiotherapy and short-course chloroquine in patients with brain metastases: a pilot trial. *J Radiat Oncol.* 2013; 2:315–321.
35. Montanari F, Lu M, Marcus S, Saran A, Malankar A, Mazumder A. A phase II trial of chloroquine in combination with bortezomib and cyclophosphamide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2014; 124:5775.
36. Kyle RA, Seligman BR, Wallace Jr HJ, Silver RT, Glidewell O, Holland JF. Multiple myeloma resistant to melphalan (NSC-8806) treated with cyclophosphamide (NSC-26271), prednisone (NSC-10023), and chloroquine (NSC-187208). *Cancer Chemother Rep.* 1975; 59:557–562.
37. Rangwala R, Chang YC, Hu J, Algazy KM, Evans TL, Fecher LA, Schuchter LM, Torigian DA, Panosian JT, Troxel AB, Tan K.-S, Heitjan DF, DeMichele AM, Vaughn DJ, Redlinger M, Alavi A, Kaiser J, Pontiggia L, Davis LE, O'Dwyer PJ, Amaravadi RK. Combined MTOR and autophagy inhibition: phase I trial of hydroxychloroquine and temsirolimus in patients with advanced solid tumors and melanoma. *Autophagy* 2014; 10:1391–1402.
38. Rangwala R, Leone R, Chang YC, Fecher LA, Schuchter LM, Kramer A, Tan K.-S, Heitjan DF, Rodgers G, Galanger M, Piao S, Troxel AB, Evans TL, DeMichele AM, Nathanson KL, O'Dwyer PJ, Kaiser J, Pontiggia L, Davis LE, Amaravadi RK. Phase I trial of hydroxychloroquine with dose-intense temozolomide in patients with advanced solid tumors and melanoma. *Autophagy* 2014; 10:1369–1379.

39. Mahalingam D, Mita M, Sarantopoulos J, Wood L, Amaravadi RK, Davis LE, Mita AC, Curriel TJ, Espitia CM, Nawrocki ST, Giles FJ, Carew JS. Combined autophagy and HDAC inhibition: a phase I safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamics analysis of hydroxychloroquine in combination with the HDAC inhibitor vorinostat in patients with advanced solid tumors. *Autophagy* 2014; 10:1403–1414.
40. Chi K-H, Ko J-L, Yang K-L, Lee C-Y, Chi M-S, Kao S-J. Addition of rapamycin and hydroxychloroquine to metronomic chemotherapy as a second line treatment results in high salvage rates for refractory metastatic solid tumors: a pilot safety and effectiveness analysis in a small patient cohort. *Oncotarget* 2015; 6:16735–16745.
41. Rosenfeld MR, Ye X, Supko JG, Desideri S, Grossman SA, Brem S, Mikkelsen T, Wang D, Chang YC, Hu J, McAfee Q, Fisher J, Troxel AB, Piao S, Heitjan DF, Tan K-S, Pontiggia L, O'Dwyer PJ, Davis LE, Amaravadi RK. A phase I/II trial of hydroxychloroquine in conjunction with radiation therapy and concurrent and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Autophagy* 2014; 10:1359–1368.
42. Goldberg SB, Supko JG, Neak JW, Muzikansky A, Digumarthy S, Fidias P, Temel JS, Heist RS, Shaw AT, McCarthy PO, Lynch TJ, Sharma S, Settleman JE, Sequist LV. A phase I study of erlotinib and hydroxychloroquine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncology* 2012; 7:1602–1608.
43. Leung L-SB, Neal JW, Wakelee HA, Sequist LV, Marmor MF. Rapid onset of retinal toxicity from high-dose hydroxychloroquine given for cancer therapy. *Am J Ophthalmol* 2015; 160:799–805.
44. Vogl DT, Stadtmauer EA, Tan K-S, Heitjan DF, Davis LE, Pontiggia L, Rangwala R, Piao S, Chang YC, Scott EC, Paul TM, Nichols CW, Porter DL, Kaplan J, Mallon G, Bradner JE, Amaravadi RK. Combined autophagy and proteasome inhibition: a phase I trial of hydroxychloroquine and bortezomib in patients with relapsed/refractory myeloma. *Autophagy* 2014; 10:1380–1390.
45. Boone BA, Bahary N, Zureikat AH, Moser AJ, Normolle DP, Wu W-C, Singhi AD, Bao P, Bartlett DL, Liotta LA, Espina V, Loughran P, Lotze MT, Zeh III HJ. Safety and biologic response of pre-operative autophagy inhibition in combination with gemcitabine adenocarcinoma. *Ann Surg Oncology* 2015; 22:4402–4410.
46. Wolpin BM, Rubinson DA, Wang X, Chan JA, Cleary JM, Enzinger PC, Fuchs CS, McCleary NJ, Meyerhardt JA, Ng K, Schrag D, Sikora AL, Spicer BA, Killion L, Mamon H, Kimmelman AC. Phase II and pharmacodynamic study of autophagy inhibition using hydroxychloroquine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist* 2014; 19:637–638.
47. Chi MS, Lee CY, Huang SC, Yang KL, Ko HL, Chen YK, Chung CH, Liao KW, Chi KH. Double autophagy modulators reduce 2-deoxyglucose uptake in sarcoma patients. *Oncotarget* 2015; 6:29808–29817.
48. Wang P, Burikhanov R, Jaywal R, Weiss HL, Arnold SM, Villano JL, Rangnekar VM. Neoadjuvant administration of hydroxychloroquine in a phase 1 clinical trial induced plasma Par-4 levels and apoptosis in diverse tumors. *Genes Cancer* 2018; 9:190–197.
49. Boone BA, Murthy P, Miller-Ocuin J, Doerfler WR, Ellis JT, Liang X, Ross MA, Wallace CT, Sperry JL, Lotze MT, Neal MD, Zeh HJ. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps. *BMC Cancer* 2018; 18:678.

Primljeno 4. svibnja 2021.