

Potenciál afatinibu v radiosenzitizaci hnscc

Dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku (HNSCC) jsou 6. nejčastějším maligním onemocněním, na které ročně celosvětově zemře přibližně 350 tisíc pacientů. Nepříznivá prognóza lokálně pokročilých a metastazujících nádorů této skupiny je podmíněna rozvojem rezistence k chemoradiační terapii, která je standardem v léčbě HNSCC. Cílem prezentované studie publikované v časopisu *Oncotarget* bylo sledovat radiosenzitizující účinek afatinibu, inhibitoru signální kaskády EGFR.

Standardní léčba

Základem chemoradiační terapie dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku je chemoterapeutická kombinace založená na platinových derivátech, jejímž cílem je senzitivizace nádorových buněk na následnou radioterapii. Tyto režimy dosahují zlepšení doby přežití, nevýhodou je jejich toxicita a také zvýšení frakce nádorových kmenových buněk, které později podmiňují relaps onemocnění a metastázy. V posledních letech se proto značná část výzkumu soustředila na hledání méně toxických alternativ, které by využívaly známé dysregulované signální dráhy.

Inhibitory EGFR v léčbě HNSCC

Přibližně u 90 % HNSCC byla popsána zvýšená exprese receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) patřícího do rodiny receptorových tyrosinkináz HER (receptor pro lidský epidermální růstový faktor). EGFR po své aktivaci stimuluje řadu signálních drah vedoucích ke zvýšené proliferaci nádorových buněk. Tato stimulace způsobuje zvýšenou rezistenci na te-

rapii a agresivní biologické chování nádoru. Výsledky preklinických a klinických studií naznačují potenciální radiosenzitizující účinek inhibitorů EGFR v terapii HNSCC. Recentní studie však také ukázaly, že nasazení inhibitorů EGFR 1. generace (gefitinib, erlotinib) vede k postupnému rozvoji rezistence na léčbu a k relapsům, zřejmě v důsledku aktivace dalších členů rodiny HER.

Efekt podávání afatinibu na buněčnou signalizaci a nádorové kmenové buňky

Afatinib, léčivo z 2. generace inhibitorů EGFR, inhibuje kromě EGFR také další členy rodiny HER. Cílem studie americko-japonského týmu bylo porovnat radiosenzitizující účinek afatinibu a erlotinibu.

Dvě modelové buněčné linie HNSCC a dvě linie netransformovaných orálních epitelových buněk byly inkubovány s afatinibem a erlotinibem, následně byl sledován cytotoxický efekt obou látek. Inkubace s afatinibem vedla k potlačení aktivity signálních drah podílejících se na radiorezistenci, epitelově-mezenchymové



transformaci a opravy radiací podmíněných zlomů DNA. Významným zjištěním bylo snížení frakce nádorových kmenových buněk, které jsou zodpovědné za rozvoj relapsů. Ve všech těchto experimentech byl efekt afatinibu výraznější než efekt erlotinibu. Efekt afatinibu byl testován také in vivo v myších modelech pomocí xenotransplantace lidské nádorové buněčné linie – výsledky byly konzistentní s výsledky in vitro experimentů.

Potenciál afatinibu v léčbě HNSCC

In vitro a in vivo studie účinku afatinibu na buněčnou signalizaci linií odvozených od HNSCC prokázala potenciál léčiva v radiosenzitiza-

ci těchto nádorů a v redukcii počtu nádorových kmenových buněk. Pro objasnění tohoto efektu bude nutné provést další in vivo studie, afatinib by se však mohl stát potenciálním doplněním současných chemoradiačních protokolů v léčbě HNSCC.

(alz)

Zdroj: Macha M. A., Rachagani S., Qazi A. K. et al. Afatinib radiosensitizes head and neck squamous cell carcinoma cells by targeting cancer stem cells. Oncotarget 2017; 8 (13): 20961–20973, doi: 10.18632/oncotarget.15468.