proLékaře.cz | 2.6.2024

# Potenciál afatinibu v radiosenzitizaci HNSCC

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

## Standardní léčba

Základem chemoradiační terapie dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku je chemoterapeutická kombinace založená na platinových derivátech, jejímž cílem je senzitizace nádorových buněk na následnou radioterapii. Tyto režimy dosahují zlepšení doby přežití, nevýhodou je jejich toxicita a také zvýšení frakce nádorových kmenových buněk, jež 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 signalizační dráhy.

## Inhibitory EGFR v léčbě HNSCC

Přibližně u 90 % HNSCC byla popsaná zvýšená exprese receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR1) patřícího do rodiny receptorových tyrosinkináz HER (receptor pro lidský epidermální růstový faktor). EGFR1 po své aktivaci stimuluje řadu signalizačních drah vedoucích ke zvýšené proliferaci nádorových buněk. Tato stimulace způsobuje zvýšenou rezistenci na terapii 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 EGFR1 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 EGFR1 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 signalizačních drah podílejících se na radiorezistenci, epitelově-mezenchymové transformaci a opravě radiací podmíněných zlomů DNA. Významným zjištěním bylo sníže-

proLékaře.cz | 2.6.2024

ní 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 radiosenzitizaci těchto nádorů a v redukci počtu nádorových kmenových buněk. Pro objasnění tohoto efektu bude nutné provést další *in vivo* studie, afatinib by se však mohl stát potenciálním doplňkem 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.*