

# Vliv cílené léčby BRAF a MEK inhibitory na imunitní systém u metastazujícího melanomu

Linda Řandová<sup>1</sup>, Ondřej Kodet<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Anatomický ústav, 1. LF UK v Praze

<sup>3</sup>BIOCEV – Biotechnologické a biomedicínské centrum Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci u Prahy

Cílená léčba BRAF a MEK inhibitory patří mezi základní pilíře celkové léčby pacientů s BRAF mutovaným melanomem. Navzdory dobré terapeutické odpovědi je tato léčba zatížena brzkým vznikem rezistence. Určitou možností, jak tuto rezistenci překonat, je kombinace cílené terapie a imunoterapie. Samotné BRAF mutované melanomy mají imunosupresivní vlastnosti, které stimuluje nádorové mikroprostředí. Cílená léčba BRAF a MEK inhibitory významně ovlivňuje imunitní nádorové mikroprostředí, které by mohlo podporovat použití kombinované terapie s *checkpoint* inhibitory. Tyto poznatky však zatím nebyly podpořeny v klinických studiích. Práce přináší pohled na současné znalosti ovlivnění imunitního systému cílenou terapií.

**Klíčová slova:** cílená terapie, BRAF inhibitory, MEK inhibitory, *checkpoint* inhibitory, melanom, imunitní mikroprostředí.

## Effect of target therapy with BRAF and MEK inhibitors on the immune system in metastatic melanoma

Target therapy with BRAF and MEK inhibitors is one of the main pillars of treating patients with BRAF-mutated melanoma. Despite a good therapeutic response, this treatment is burdened by early development resistance. A particular possibility to overcome this resistance is the combination of target therapy and immunotherapy. BRAF-mutated melanomas themselves have immunosuppressive properties that stimulate the tumour microenvironment. Target therapy with BRAF and MEK inhibitors significantly affects the immune tumour microenvironment, which could support the use of combination therapy with *checkpoint* inhibitors. However, these findings have not yet been supported in clinical studies. The work provides insight into the current knowledge of the influence of the immune system by target therapy.

**Key words:** targeted therapy, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, *checkpoint* inhibitors, melanoma, immune microenvironment.

## Úvod

BRAF inhibitory představují možnost cílené terapie nádorů s přítomnou somatickou mutací genu BRAF V600 (V600E, vzácněji i V600K a V600R). Zavedení této terapie v léčbě metastazujícího melanomu přineslo zlomový okamžik s velkou mírou terapeutických odpovědí. Prvotní nadějně výsledky byly zatíženy brzkým vznikem nádorové rezistence a selháním terapie. Vemurafenib, první BRAF inhibitor, který byl zaveden do klinického testování ve studii BRIM-3 byl

hodnocen oproti monoterapii dakarbazinem. Terapeutická odpověď byla až 53 %, což byla hodnota do té doby nezaznamenaná v léčbě metastazujícího melanomu. Celkové přežití (OS) u pacientů léčených vemurafenibem bylo 13,6 měsíce proti 9,7 měsícům u pacientů léčených pouze dakarbazinem (míra rizika (HR): 0,70, 95%; interval spolehlivosti (CI): 0,57–0,87,  $p = 0,0008$ ) (1). Vznik nádorové rezistence a selhání této terapie demonstrují data u dlouhodobého sledování, kdy poměr počtu OS v prvním roce léčby byl 56 % paci-

entů na léčbě vemurafenibem oproti 46 % na terapii dakarbazinem. Ve 4. roce sledování byl tento poměr OS již pouze 17 % pacientů ku 16 % pacientům na terapii dakarbazinem (2). Poměrně záhy byla zveřejněna data klinické studie BREAK-3, ve které byl testován druhý BRAF inhibitor dabrafenib, který zaznamenal podobnou terapeutickou účinnost jako vemurafenib (3). Vzhledem k rychlému nástupu rezistence při terapii BRAF inhibitory (6–9 měsíců) byla hledána cesta k potencování efektu a překonání alespoň některých mechanismů



doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.  
Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha  
ondrej.kodet@vfn.cz

Cit. zkr.: Onkologie. 2023;17(2):108-112  
Článek přijat redakcí: 23. 3. 2023  
Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2023