



## دارودرمانی در ملانوما

دکتر مجتبی سرکندی

### ■ سرطان پوست

سرطان پوست، بیماری است که سلول‌های سرطانی (بدخیم) در لایه‌های بیرونی پوست به وجود می‌آورند. انواع مختلفی از سرطان‌ها در پوست ایجاد می‌شوند. عمومی‌ترین سرطان‌ها، سرطان سلول‌های پایه یا سرطان سلول‌های فلسی است. سرطان پوست در کسانی که پوست روشن دارند و مدت زیادی در آفتاب سپری می‌کنند، شایع‌تر است و در هر قسمتی از بدن به وجود می‌آید اما در بخش‌هایی که بیشتر در معرض نور خورشید هستند، مانند صورت، گردن، دست‌ها و بازوها شایع‌تر می‌باشد.

عمومی‌ترین نشانه سرطان پوست تغییر در پوست مانند رشد غیرطبیعی یا ایجاد زخمی است که ترمیم نمی‌شود. گاهی اوقات توده‌ای کوچک ظاهر می‌گردد. این توده می‌تواند صاف، براق یا به رنگ قرمز یا قهوه‌ای باشد.

پوست از دو لایه اصلی اپیدرم و درم تشکیل شده است. ملانوسیت‌ها در اپیدرم وجود دارند و

حاوی ملانین می‌باشند که رنگ پوست را تعیین می‌کنند. ملانوما گاهی اوقات به ملانوما جلدی یا ملانومای بدخیم معروف است. ملانوما معمولاً در بزرگسالان رخ می‌دهد، اما گاهی اوقات در کودکان و سال‌خوردگان نیز دیده می‌شود.

نشانه‌های عمده و هشداردهنده ملانوما عبارتند از: تغییر در اندازه و شکل یک خال، خونریزی از خال، احساس خارش، سفت شدن، متورم شدن در محل خال، ملانوما هم‌چنین می‌تواند به صورت خال جدید در بدن ایجاد گردد. در مردان ملانوما بیشتر در ناحیه تنه (ناحیه‌ای از بدن بین شانه‌ها و لگن)، سر یا گردن ولی در زنان ملانوما بیشتر روی بازوها و پاها رخ می‌دهد. اگر این نشانه‌ها در فردی مشاهده گردد، باید به دقت توسط پزشک متخصص مورد معاینه قرار گیرد. در صورتی که یک خال یا ناحیه رنگی، طبیعی به نظر نرسد، پزشک با برش ظریفی در پوست و نمونه‌برداری، وجود یا عدم سرطان را تشخیص خواهد داد.

و مراحل بالاتر به ترتیب به ۶۳ و ۱۶ درصد کاهش می‌یابند (۵). درمان ملانوما بسته به مرحله بیماری متفاوت است. با توجه به توصیه مؤسسه ملی سرطان آمریکا، درمان شامل یک روش انتخابی جراحی برای مرحله صفر، برداشت و مدیریت غدد لنفاوی در مرحله I و II و برداشت برای مرحله سوم و برای مرحله غیرقابل برداشت سوم، مرحله IV و ملانومای راجعه به کارگیری سلول‌های بنیادی، شیمی درمانی، درمان هدفمند و یا درمان موضعی تسکینی می‌باشد (۷). طی چند سال گذشته، پیشرفت عمده‌ای در زمینه درمان ملانوما به‌وجود آمد. این نقطه عطف تصویب مهارکننده‌های checkpoint ایمنی مانند نیولومب (nivolumab)، ایپیلیومومب (ipilimumab) و پمبرولیزومب (pembrolizumab) و هم‌چنین ارزیابی درمان هدفمند متشکل از مهارکننده‌های پروتئین BRAF مانند ومورافنیب (vemurafenib) و دابرافنیب و یا مهارکننده‌های MEK مانند ترامتینیب (trametinib) بود (شکل ۱). علاوه بر این، بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام در مورد اثربخشی و ایمنی مولکول‌های جدید برای درمان موارد پیشرفته ملانوما وجود دارند.

ملانوما توموری است که توسط سیستم ایمنونولوژیک و مکانیسم‌هایی که منجر به پاسخ ایمنی ضدتومور بالقوه در سیستم کمکی می‌شوند، شناسایی می‌گردد. توسعه ایمنی درمانی برای درمان ملانوما متاستاز می‌باشد. به‌طور خاص، این مشاهده، انگیزه تحقیق در مورد تداخل بین ملانوما و سلول‌های ایمنی را در پی دارد و در نتیجه، ترجمه این اثر منجر به چند استراتژی بالینی می‌شود.

ملانوما کمتر از ۵ درصد سرطان‌های پوست را تشکیل می‌دهد. با این حال، مسؤؤل اکثر مرگ‌های ناشی از سرطان پوست می‌باشد (۱) و به‌علت ظرفیت تهاجمی و هم‌چنین مقاومت در برابر درمان، متاستاز می‌دهد (۲).

در دهه‌های گذشته میزان شیوع ملانومای بدخیم افزایش یافته و بر اساس آمار WHO، سالیانه ۱۳۲،۰۰۰ مورد ملانوما در جهان تشخیص داده می‌شوند (۳،۴). گزارش گردیده که بدون احتساب سرطان سلول‌های پایه، سرطان سلول‌های اسکواموس (squamous) و هم‌چنین سرطان‌های موضعی به غیر از سرطان مثانه ادراری، ملانوما به‌عنوان سرطان شایع به ترتیب در رتبه‌های پنجم و هفتم برای مردان و زنان آمریکایی قرار دارد (۵). فراوانی ملانوما در گروه‌های قومی متفاوت است. این رقم سالانه ۱ (در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر) در سیاه‌پوستان، ۴ در اسپانیایی‌تبارها و ۲۵ در سفیدپوستان غیراسپانیایی باشد. تقریباً دو سوم از همه بازماندگان ملانوما در ایالات متحده کمتر از ۷۰ سال سن دارند و در حدود ۲۱۶ هزار نفر از آن‌ها دارای سنی کمتر از ۵۰ سال می‌باشند (۳). میانگین سنی ابتلا به ملانوما در مردان ۶۴ سال و در زنان ۵۷ سال است (۶). اکثر افراد دچار ملانوما در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شوند. بنابراین، اغلب آن‌ها قابل درمان هستند. موارد پیشرفته‌تر هنوز هم یک چالش بزرگ می‌باشند. بقای ۵ ساله برای همه مراحل ملانوما به‌طور متوسط ۹۱ درصد است. بیماران مبتلا به ملانوما موضعی، میزان بقای ۵ ساله حدود ۹۸ درصد دارند اما این میزان به‌طور قابل توجهی در بیماری‌های موضعی



آن‌ها سیتوکین ترشح می‌کنند که سلول‌های ایمنی ثانویه را به کار می‌گیرند و آنتی‌ژن را به سلول‌های T ارایه می‌کنند (۹،۱۰،۱۱). تاکنون عمل جراحی قطعی‌ترین درمان برای ملانوما مراحل اولیه است، اما برای مراحل ملانومای پیشرفته، به‌ندرت قابل استفاده می‌باشد (۱۲). در حال حاضر، ایمنی درمانی بهترین روش درمان است، با این حال قبل از این روش، شیمی‌درمانی به‌عنوان درمان انتخابی برای ملانومای متاستاتیک و بر اساس دو داروی تأیید شده FDA، فوتموستین (fotemustine) و داکاربازین مورد استفاده قرار گرفت. در سال‌های

مکانیسم اصلی شامل فاگوسیتوز ماکروفاژها است که نقشی حیاتی در دفاع غیرخاص (ایمنی ذاتی) و همچنین به‌عنوان ارایه‌کننده‌های آنتی‌ژن دارند که به آغاز مکانیسم‌های خاص دفاعی (ایمنی سازگاری) با به‌کارگیری سایر سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌ها، کمک می‌کنند. مشخص شده که ماکروفاژها بخش مهمی از ایمنی ذاتی در برابر تومورها هستند و توسط کموکین‌های ترشح شده موضعی جذب می‌گردند (۸). مکانیسم عمل مبتنی بر فعال شدن ماکروفاژها برای دفاع در برابر تومورها با سیتوتوکسیسیته مستقیم تومور است و در نتیجه،

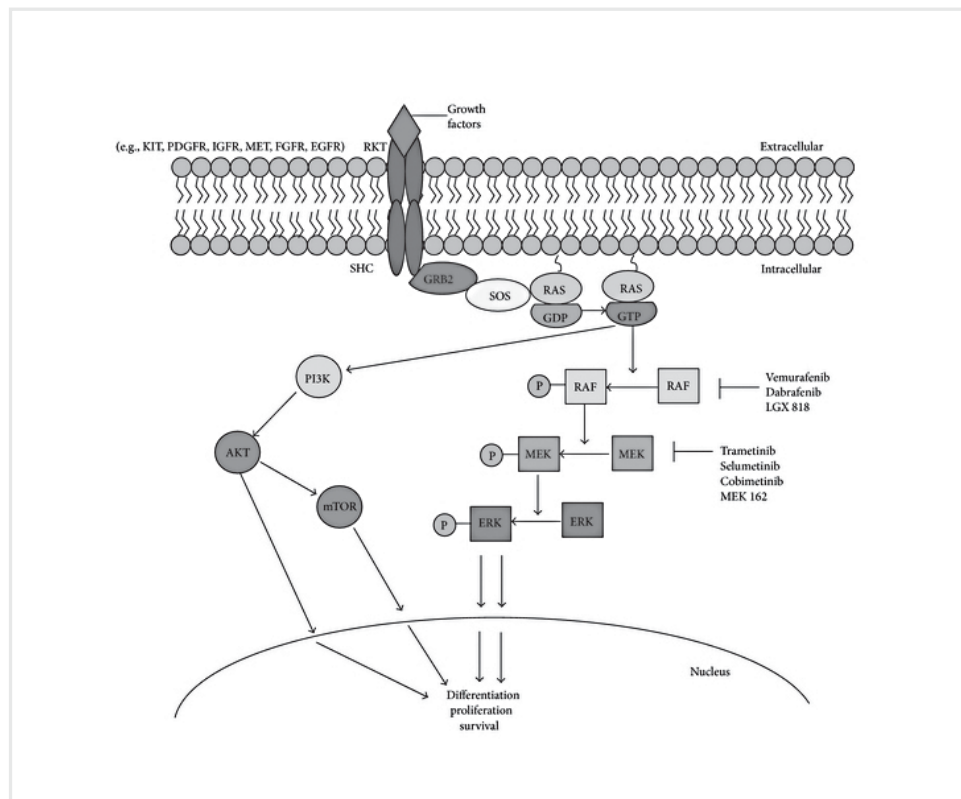
یا تهاجمی باید وجود فنوتیپ‌های مقاوم و مهاجم ملانوما یا مقاوم در برابر درمان در نظر گرفته شوند. مقاومت در برابر مهارکننده‌های BRAF معمولاً با فعال‌سازی مجدد مسیر MAPK مشخص می‌شود (۱۶). تغییرات انطباقی پس‌رونیسی که باعث ایجاد مقاومت به دارو می‌شوند، اغلب شامل مکانیسم‌های RNA غیر کدگذاری هستند (۱۷). در مقاله کوتاه فعلی، مهم‌ترین مسیرهای مولکولی و روش‌های جدید درمان بررسی می‌شوند.

سال‌ها انجام کارآزمایی‌های بالینی فرآیندهای تبدیل ملانوسیت‌ها به سلول‌های ملانوم مهاجم، منجر به کشف مکانیسم‌های متعدد رشد و گسترش سرطان شد. ملانوما ناهمگن است و پاتوژنز آن تا حدودی به جهش‌های DNA بستگی دارد که منجر به فعال شدن اونکوژن‌ها یا غیرفعال شدن ژن‌های سرکوبگر و هم‌چنین تقویت قطعات یا کل کروموزوم‌ها می‌شود. این مسایل به نوبه خود به ویژگی‌های کاربوتیپیک منجر می‌شوند که در انواع مختلفی از ملانوم متفاوت هستند. چند مسیر علامت‌دهی داخل سلولی تا کنون مورد مطالعه قرار گرفته که شناخته شده‌ترین آن‌ها مسیر MAPK یا RAS-RAF-MEK-ERK می‌باشند (شکل ۲) (۱۸).

مسیر MAPK داخل سلولی می‌تواند با ایمپالس‌های خارج سلولی فعال شود. عوامل رشد مانند EGF (عامل رشد اپیدرمی)، IGF (عامل رشد شبه انسولینی) و یا TGF (عامل رشد تبدیل‌کننده) باعث انتقال علایم با اتصال به گیرنده‌های داخل غشایی واقع در سطح سلول می‌شود. این امر به نوبه خود منجر به فعال شدن پروتئین RAS می‌گردد که علایم را به گروهی از سرین ترئونین کینازها

اخیر پیشرفت در استفاده از ایمنی درمانی و درمان هدفمند، میزان بقای بیماران را افزایش داده است. ایمنی درمانی توانایی افزایش طول مدت پاسخ‌های هدف و افزایش طول عمر بیماران را دارد.

ایمنی درمانی کنونی مبتنی بر مهارکننده‌های checkpoint ایمنی است که هدف قرار دادن CTLA4 می‌باشد. به‌علاوه، درمان‌های جدید هدفمند با مهارکننده‌های کیناز مسیر MAPK (KIs) [mitogen activated protein kinase] با توجه به کشف جهش‌های BRAF و NRAS که از پیش‌برندگان اصلی اونکوژنیک تکثیر و بقای ملانوما هستند، توسعه یافته است. در دهه گذشته، تهاجم سلولی مداخله درمانی در نظر گرفته شده و انگیزه یک عرصه تحقیق گسترده می‌باشد. در نتیجه، چند تنظیم‌کننده تهاجم ملانوما کشف شده است. در دهه گذشته شناسایی پیش‌برندگان ژنتیک سلول ملانوما مانند BRAF و دیگر فعال‌کننده‌های مسیر MAP-kinase که تنظیم‌کننده تکثیر و بقا همراه با پیشرفت اخیر ایمنی درمانی در بسیاری از موارد درمان تهاجمی ملانوما به‌عنوان یک گزینه در نظر گرفته شده است. با این حال، متأسفانه مکانیسم سلول‌های توموری توانایی مقاومت در برابر ایمنی درمانی دارد و بیماران دچار عود با مقاومت اکتسابی در برابر مهارکننده‌های BRAF و MEK اغلب مبتلا به ملانومایی هستند که فنوتیپ بسیار پرخطر و تهاجمی می‌باشد (۱۳، ۱۴). به‌علاوه، هر بیماری به ایمنی درمانی پاسخ نمی‌دهد و فنوتیپ‌های مختلفی با مقاومت ذاتی مشاهده شده‌اند که حاوی اثر مرتبط با فنوتیپ تهاجمی می‌باشند (۱۵). بنابراین، در حین درمان هدفمند



**شکل ۲** مسیر علامت‌دهی MAPK. مسیر MAPK مسؤول تمایز، تکثیر و بقای سلول است. جهش در مراحل خاص مسیر، منجر به بهبود کنترل نشده این فرآیندها می‌شود.

حاوی جهش‌های فعال‌کننده MAPK می‌باشند که نتیجه، آن توجه به مهم‌ترین هدف درمانی است (۲۱). تاکنون بیش از ۷۵ جهش سوماتیک در ژن BRAF توصیف شده است (۲۲). شایع‌ترین جهش در ملانوما بدون آسیب مزمن آفتاب V600E می‌باشد که منجر به جایگزینی اسید گلوتامیک به جای والین می‌شود که تکرار آن از ۳۰ تا ۷۲ درصد متغیر است (۲۳، ۲۴).

دومین جهش شایع BRAF V600K می‌باشد که

از جمله BRAF، ARAF و CRAF انتقال می‌دهد، هر یک از این سه کیناز ممکن است مرحله بعدی مسیر، کینازهای MEK1 یا MEK2 را فعال کنند. مرحله بعدی مسیر، کینازهای ERK1 و ERK2 است که یا پروتئین‌های سیتوپلاسمی را فسفریله می‌کنند یا با مهاجرت به سلول‌های هسته‌ای بر عوامل رونویسی تنظیم‌کننده تکثیر، تمایز و ژن‌های مرتبط با این فرآیندها اثر می‌کنند (۱۹، ۲۰). برآورد می‌شود که حدود ۵۰ درصد از ملانوماها

## ■ مهارکننده‌های BRAF

### □ ومورافنیب

کشف جهش‌های مربوط به BRAF، باعث معرفی مهارکننده‌های کینازهای BRAF جهش یافته شد. دارویی که باید به‌عنوان یک پیشرفت قابل توجه در نظر گرفته شود، قطعاً ومورافنیب است که یک مهارکننده بسیار خاص کیناز BRAF می‌باشد که جهش V600 را در خود دارد. قبل از کشف ومورافنیب، تلاش‌های متعددی برای مهار کیناز BRAF، به‌ویژه با استفاده از سورافنیب (sorafenib)، مهارکننده‌های غیراختصاصی BRAF انجام گرفت اما در نهایت، به‌دلیل عدم فعالیت بالینی یا اثرهای نامطلوب دارو هیچ کدام اثری نداشتند. کارآزمایی‌های بالینی ومورافنیب در سال ۲۰۰۸ آغاز شد، اما در سال ۲۰۱۱، توسط FDA برای درمان ملانومای دیرهنگام یا غیرقابل برداشت تأیید گردید (۲۹). قبل از تجویز ومورافنیب، به‌رغم فعالیت بالینی کم و میزان پاسخ ضعیف از ۱۱ تا ۲۵ درصد و میزان بقای متوسط ۴ تا ۶ ماه، داکاربازین داروی انتخابی برای ملانومای متاستاتیک بود (۳۰). این مطالعه که بیشترین تأثیر را برای توسعه ومورافنیب به‌عنوان درمان جهت بیماران مبتلا به ملانومای متاستاز داشت، BRIM بود. در فاز-۱ (BRIM-1) بیماران مبتلا به تومورهای پیشرفته، اکثر آن‌ها دارای ملانوما متاستاتیک با جهش BRAF V600E (۸۹ درصد)، تحت درمان با ومورافنیب قرار گرفتند. این آزمایش شامل دو مرحله بود که بیماران به‌گروه افزایش مقدار مصرف به‌صورت پلکانی و گروه مقدار مصرف گسترش یافته (۹۶۰ میلی‌گرم دارو مصرف کردند) تقسیم شدند. در صورت مصرف دارو تا

لیزین جایگزین والین می‌گردد و ۶-۵ درصد است. جهش‌هایی در مسیرهای دیگر علامت‌دهی PI3K AKT/mTOR / و ژن سرکوبگر PTEN وجود دارند اما میزان تکرار آن‌ها کم می‌باشند (۲۵).

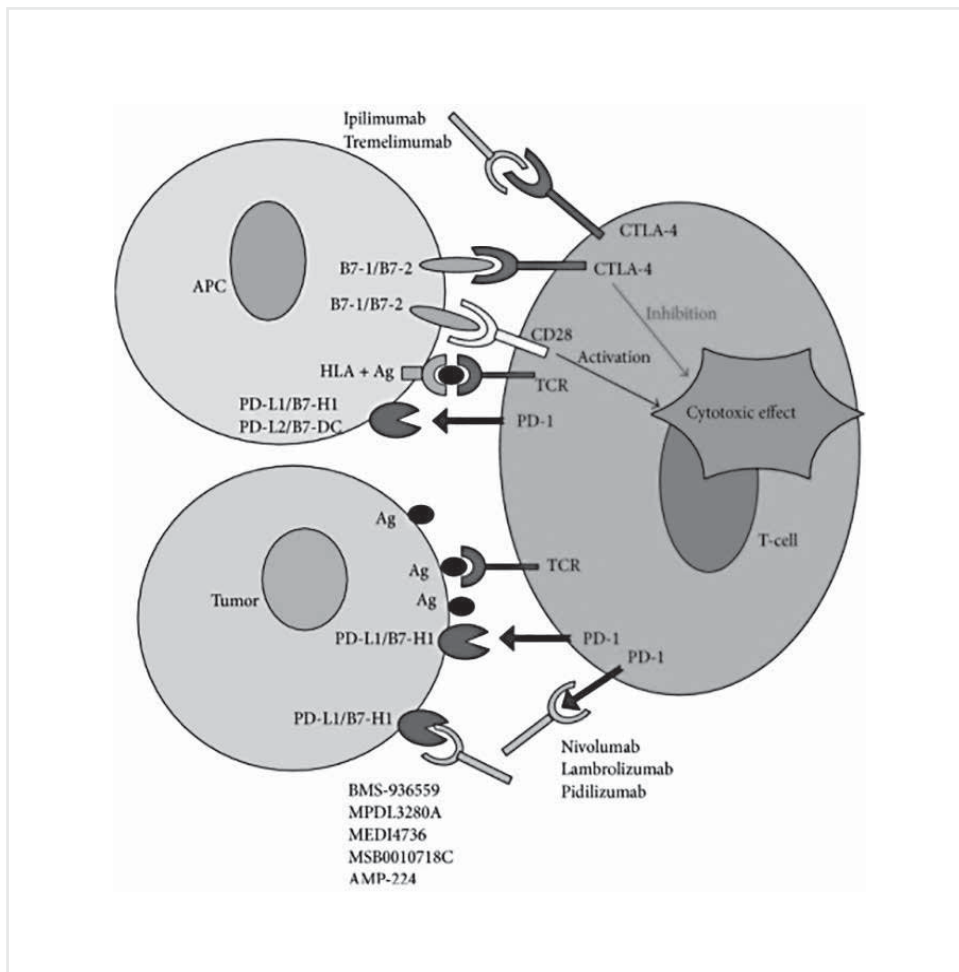
قدم دیگری در درک پاتوفیزیولوژی ملانوما، تنظیم ایمنی سلول‌های T است. سلول‌های T با گیرنده‌های مختلف پوشش داده می‌شوند که هدف سلول‌های ارایه‌دهنده آنتی‌ژن‌های (APCs) هستند. ارایه آنتی‌ژن به نوبه خود موجب فعال شدن یا غیرفعال کردن سلول T می‌گردد. فعال‌سازی یک سلول T با دو مکانیسم هم‌زمان انجام می‌گیرد که عبارتند از: ارایه آنتی‌ژن توسط APC به گیرنده سلول T (TCR) و بیان (توسط APCs) پروتئین B7 که با گیرنده CD28 سلول T ارتباط دارد. اگر این دو فرآیند به‌طور هم‌زمان رخ دهند، به‌صورت هدفمند ایمپالس‌های تحریکی به هسته را نشان‌گیری می‌کنند که منجر به فعال‌سازی سلول T می‌شود.

با این وجود، مسیرهای متعددی برای غیرفعال کردن T-cell فعال شده وجود دارد. پدیده‌ای که ذکر شد، شامل:

۱ بیان گیرنده CTLA-4 روی سطح سلول T است که پس از اتصال به پروتئین B7 در APC، علامت مهارکننده‌ای را به هسته منتقل می‌کند.

۲ بیان گیرنده PD-1 روی سطح سلول T که ممکن است منجر به خنثی‌سازی سلول T پس از اتصال به PD-L1 روی بافت تومور باشد.

بنابراین، انسداد checkpoint یا مهار CTLA-4 یا PD-1 (PD-L1) ممکن است به‌عنوان هدف درمان ضدتومور مورد استفاده قرار گیرند (شکل ۳) (۲۶، ۲۷، ۲۸).



**شکل ۳** فعال‌سازی سلول T نتیجه دو فرآیند هم‌زمان است. بیان پروتئین B7 و ارایه آنتی‌ژن توسط سلول‌های ارایه‌کننده آنتی‌ژن (APC) به گیرنده سلول T. مهار سلول‌های T فعال شده به‌عنوان نتیجه بیان علائم CTLA-4 و PD-1 در سطح سلول‌های T رخ می‌دهد.

یا ۱۱ نفر از ۱۶ نفر که دارای جهش V600E بودند) به دارو پاسخ دادند، در حالی که در گروه دوم ۲۶ نفر از ۳۲ بیمار مبتلا به ملانوما با جهش V600E، به معیارهای (overall response rate) ORR به مقدار مصرف ۹۶۰ میلی‌گرم دو بار در روز رسیدند.

۷۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز، بیماران سمیت‌های محدودکننده‌ای را مشاهده نمی‌کردند. با این حال، عوارض جانبی مانند آرتراژی، حالت تهوع، خستگی، بشورات و حساسیت به نور بسیار معمول بود. در میان بیماران در گروه اول (حدود ۶۹ درصد



BRIM-3 بود. مطالعه فاز III، مقایسه ورمورافنیب با داکاربازین در ملانوما غیرقابل برداشت می‌باشد که قبلاً درمان نشده و در مرحله III یا IV با جهش BRAF V600 می‌باشد. نقاط پایانی اولیه مطالعه شامل OS و PFS بود. نقاط پایانی ثانویه شامل درصد بیماران با پاسخ تأیید شده (کامل یا جزئی)، زمان پاسخ، مدت پاسخ، تحمل و ایمنی ورمورافنیب، زمان شکست درمان و مشخصات فارماکوکینتیک ورمورافنیب بودند. به‌طور کلی، ۲۱۰۷ بیمار بالاتر از ۱۸ سال غربالگری شدند که ۶۷۵ نفر از آن‌ها بین ۴ ژانویه ۲۰۱۰ تا ۱۶ دسامبر ۲۰۱۰ ثبت نام و به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: ۳۳۷ بیمار دریافت‌کننده ورمورافنیب به مقدار ۹۶۰ میلی‌گرم دو بار در روز و ۳۳۸ بیمار داکاربازین به مقدار ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از بدن هر سه هفته مصرف می‌کردند.

در فاز دوم، 132 بیمار مبتلا به جهش BRAF V600 را که قبلاً برای ملانوما متاستاتیک درمان شده بودند، وارد تحقیق کردند. برای تمام بیماران ورمورافنیب ۹۶۰ میلی‌گرم دو بار در روز تجویز شد. نقطه پایانی اولیه این مطالعه اندازه‌گیری ORR و میزان بقای کل نقطه پایانی ثانویه بود. ORR تأیید شده ۵۳ درصد بود که شامل ۶ درصد از بیماران با پاسخ کامل (CR) و ۴۷ درصد با پاسخ جزئی (PR) می‌شد. PFS متوسط ۶/۸ ماه بود، در حالی که پیشرفت اولیه تنها در ۱۴ درصد از بیماران مشاهده شد (۳۱). حدود ۲۹ درصد بیماران دارای بیماری پایدار بودند. ۳۳ درصد بیماران پاسخ کمتری داشتند. پس از تجزیه و تحلیل دقیق زیرگروه‌های بیماران معلوم شد که این بیماران (گروه با پاسخ کمتر) سطح ابتدایی لاکتات دهیدروژناز حدود ۱/۵ برابر بیشتر از حد طبیعی داشتند. میانگین OS (بقای کلی) ۱۵/۹ ماه بود (۳۲). به‌طور خلاصه، فاز دوم نشان داد که ورمورافنیب در بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به ملانوما متاستاتیک قبلی با جهش BRAF V600 پاسخ بالینی به‌وجود آورده و پیگیری آن نشان داد که میزان بقای کلی تقریباً ۱۶ ماه است.

کارآزمایی قوی ورمورافنیب برای تأیید درمان،



این درمان تا زمان پیشرفت بیماری، حوادث سمی غیرقابل تحمل یا عدم رضایت ادامه یافت. شایع‌ترین عوارض جانبی شامل کارسینوم سلول اسکواموس پوستی (۲۰ بیمار، ۱۱ درصد)، خستگی (۱۴ نفر، ۸ درصد) و تب (۱۱ بیمار، ۶ درصد) بودند. در ۱۳ بیمار (۷ درصد) کاهش مقدار مصرف دارو نیاز شد. مرگ و میر یا قطع دارو به علت عوارض نامطلوب دارو مشاهده نگردید. بر اساس ایمنی و مشخصات فارماکوکینتیک دابرافنیب، ۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز به‌عنوان مقدار مصرف برای فاز II توصیه شد. در میان ۳۶ بیمار مبتلا به ملانوما جهش یافته BRAF V600 با مقدار مصرف توصیه شده، ۱۸ نفر (۵۰ درصد) پاسخ تأیید شده داشتند و میزان آن برای بیماران با BRAF V600E ۵۶ درصد (۱۵ نفر از ۲۷، ۳۵/۳ تا ۷۴/۵) بود. (۳۷). میانگین مدت زمان پاسخ ۶/۲ ماه بود. بیماران با جهش‌های V600E و V600K دارای PFS مشابه (به ترتیب ۵/۵ و ۶/۵ ماه) بودند (۳۸). در فاز II مطالعه، بیماران تا زمان مرگ، پیشرفت بیماری یا اثرات نامطلوب غیرقابل قبول ۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز دابرافنیب دریافت کردند. نقطه پایانی اولیه این مطالعه اندازه‌گیری ORR (پاسخ کامل یا پاسخ جزئی) در بیماران مبتلا به ملانوما جهش BRAF V600E بود. اهداف ثانویه شامل ORR در بیماران مبتلا به ملانوما با جهش BRAF V600K، OS، PFS مدت پاسخ و مشخص نمودن مشخصات ایمنی دابرافنیب است. در کل، ۹۲ نفر از ۲۱۱ مورد غربالگری، در این مطالعه وارد شدند. همه آن‌ها بافت‌شناسی تأیید جهش BRAF V600 داشتند، ۷۶ نفر (۳۵ درصد) دارای

درمانی بیماریشان پیشرفت کرده بود، از بازوی داکاربازین به بازوی ورمورافنیب توصیه شد (۳۲). متوسط ORR، ۴۸ درصد با PFS ۵/۳ ماه در گروه ورمورافنیب و ۵ درصد با PFS ۱/۶ ماه در گروه داکاربازین بود. ارزیابی کارآزمایی نشان داد که OS متوسط ۱۳/۲ ماه برای بازوی ورمورافنیب و ۹/۶ ماه برای داکاربازین است (۳۳). عوارض جانبی ناشی از درمان در گروه ورمورافنیب عبارت بودند از: آرترالژی، بثورات، واکنش‌های پوستی حساس به نور، خستگی، تهوع، آلورسی، خارش، هیپرکراتوز، اسهال، سردرد و استفراغ. ۶۱ بیمار (۱۸ درصد) دچار کارسینوم سلول‌های اسکواموس پوستی و keratoacanthoma یا هر دو شدند که همه آن‌ها با برداشتن ساده درمان گردیدند. در گروه داکاربازین شایع‌ترین عوارض جانبی شامل خستگی، تهوع، استفراغ و نوتروپنی بودند. در ۱۲۹ بیمار (۳۸ درصد) در گروه ورمورافنیب و در ۴۴ نفر از ۲۸۲ بیمار (۱۶ درصد) در گروه داکاربازین، عوارض جانبی مشاهده شده، باعث تغییر یا کاهش مقدار مصرف دارو شد (۳۴).

#### □ دابرافنیب (Dabrafenib)

یکی دیگر از مهارکننده‌های BRAF که برای درمان ملانوما استفاده می‌شود، دابرافنیب است. FDA در سال ۲۰۱۳، این دارو را به‌عنوان درمان تنها برای ملانوما غیرقابل برداشت یا متاستاتیک با جهش BRAF V600E تصویب کرد (۳۵، ۳۶). کارآزمایی که باعث تصویب دابرافنیب شد، کارآزمایی BREAK بود. در مرحله اول، ۱۸۴ بیمار وارد تحقیق شدند، ۱۵۶ نفر ملانوما و ۲۸ نفر دیگر تومورهای جامد غیرملانوما داشتند.

فاز III از BREAK روی بیماران مبتلا به مرحله چهارم یا ملانوما مرحله III غیرقابل برداشت شامل جهش BRAF V600E انجام گرفت. دویست و پنجاه بیمار در یک طرح ۳:۱ به صورت تصادفی وارد گروه دابرافنیب شدند که شامل ۱۸۷ بیمار دریافت کننده دابرافنیب ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز بود و گروه داکاربازین شامل ۶۳ بیمار دریافت کننده داکاربازین به مقدار ۱۰۰۰ میلی گرم به ازای هر مترمربع از بدن هر ۳ هفته بود. در صورت پیشرفت بیماری، بیماران گروه داکاربازین مجبور به ورود به گروه دابرافنیب می شدند. نقطه پایانی اولیه PFS بود که توسط یک محقق مورد ارزیابی قرار گرفت، نقاط پایانی ثانویه شامل PFS بررسی شده توسط یک کمیته مستقل (IRC)، OS و ORR که به وسیله RECIST v1/1 تعیین شده و PFS پس از ارزیابی تقاطع گروه داکاربازین با دابرافنیب بودند. در مقایسه با گروه داکاربازین، میزان بقای بدون پیشرفت در گروه دابرافنیب طولانی تر (۵/۱ ماه در مقابل ۲/۷ ماه) و نسبت خطر برای پیشرفت ۰/۳۰ بود. PFS بررسی شده توسط یک کمیته مستقل (IRC)، ۶/۷ ماه برای دابرافنیب و ۲/۹ ماه برای داکاربازین و نسبت خطر برای پیشرفت ۰/۳۵ بود. چهل و چهار درصد از بیماران پس از پیشرفت بیماری به گروه دابرافنیب منتقل شدند. میزان پاسخ تأیید شده (جزیی یا کامل) توسط IRC در بیماران بازوی دابرافنیب، ۵۰ درصد و در بازوی داکاربازین فقط ۶ درصد بود.

شایع ترین عوارض ناخواسته درمان عبارت بودند از: هیپیرکراتوز، پاپیلوما، سندروم دست و پا (palmar-plantar erythrodysesthesia)، تب،

جهش BRAF V600E و ۱۶ (۱۷ درصد) دارای جهش BRAF V600K بودند. اکثر بیماران در حال حاضر تحت درمان جراحی قرار گرفته اند (۹۸ درصد) و اکثر بیماران ثبت شده (۸۴ درصد) انواع داروهای ضدسرطان، به ویژه شیمی درمانی، دریافت کرده اند. شایع ترین داروهای شیمی درمانی که در این بیماران استفاده شده شامل داکاربازین (۴۶ درصد) یا تموزولومید (۲۴ درصد) بودند. این مطالعه نشان داد که ORR (پاسخ کامل یا پاسخ جزئی) در گروه بیماران با جهش BRAF V600E در مقایسه با کسانی که جهش BRAF V600K داشتند، به طور معنی داری بالاتر و میانگین PFS در گروه BRAF V600E بیشتر از گروه BRAF V600K بود (۶/۳ ماه در برابر ۴/۵ ماه) (۳۹). براساس تجزیه و تحلیل OS به روز شده، میانگین OS برای BRAF V600E، ۱۳/۱ ماه و جهت BRAF V600K، ۱۲/۹ ماه بود. OS ۶ ماهه نیز به ترتیب ۷۴ درصد و ۷۳ درصد و OS برای ۱ سال ۵۷ درصد و ۵۳ درصد بودند. شایع ترین عوارض جانبی عبارتند از: آرترا لژیا (۳۳ درصد)، هیپیرکراتوز (۲۷ درصد)، تب خفیف (۲۴ درصد)، خستگی (۲۲ درصد)، سردرد (۲۱ درصد) و حالت تهوع (۲۰ درصد). عوارض جانبی شدید در ۲۵ نفر (۲۷ درصد) مشاهده گردیدند و شامل کارسینوم سلول های پایه (۴ درصد)، کارسینوم سلول های اسکواموس پوستی (۹ درصد)، کم خونی (۳ درصد)، تب (۳ درصد)، درد قفسه سینه غیر قلبی (۲ درصد) و استفراغ (۲ درصد) بودند. در طول ارزیابی آزمایش هیپ سمیت قلبی یا ناهنجاری های دریچه ای مشخص نشد، همان طور که در مطالعه های پیشین روی سگ ها مشاهده گردیده بود.

یکی دیگر از مهارکننده‌های BRAF برای ملانومای با جهش BRAF، انکورافنیب می‌باشد. این دارو به‌طور قابل ملاحظه باعث مهار طولانی‌تر مسیر MAPK در مقایسه با ومورافنیب یا دابرافنیب می‌شود. کارآزمایی انکورافنیب شامل ۵۴ بیمار با جهش‌های مختلف BRAF V600 بدون در نظر گرفتن تاریخچه درمان با مهارکننده‌های BRAF بود. مقدار مصرف فاز II توصیه شده (RP2D) برای انکورافنیب ۴۵۰ میلی‌گرم یک بار در روز بود. پاسخ تأیید شده به درمان در ۵۸ درصد بیماران BRAF-naive و ۱۱ درصد در شرکت‌کنندگانی که قبلاً تحت درمان بودند، مشاهده شد. سمیت‌های بیماران تحت درمان با دیگر مهارکننده‌های BRAF، ومورافنیب و دابرافنیب، مانند حساسیت به نور، افزایش آمینوترانسفراز کبدی یا تب نادر بودند (۴۴،۴۵،۴۶).

### ■ مقاومت به درمان

به‌رغم اثر بالینی مرتبط با درمان با مهارکننده‌های BRAF، اکثر بیماران طی ۸-۶ ماه دچار مقاومت در برابر این داروها می‌شوند. مکانیسم‌های مقاومت بالقوه شامل مقاومت ذاتی یا مقاومت اکتسابی شامل مکانیسم وابسته به ERK یا وابسته به غیر ERK می‌باشد. مقاومت ذاتی ممکن است ناشی از چند اختلال مختلف در ارتباط با تنظیم چرخه سلولی باشد. تقویت سیکلین D1 که می‌تواند در ۲۰-۱۵ درصد از ملانوماهای با جهش BRAF مشاهده گردد، با میزان بالاتر مقاومت به مهارکننده‌های BRAF، همراه می‌باشد. شاخص حیاتی (Biomarker) دیگر که می‌تواند برای

خستگی، سردرد و آرتراژی. سلول‌های اسکواموس پوستی و کراتوکانتومای پوستی در دوازده بیمار (۶ درصد)، سه بیمار (۲ درصد) ملانومای اولیه پیشرفته و در ۳ درصد بیماران فوتوتوکسیسیتی مشاهده شد (۴۰،۴۱).

کارآزمایی BREAK-MB برای بیماران مبتلا به ملانوما و متاستازهای V600E یا V600K جهش یافته و متاستاز به مغز یا بدون درمان محلی قبلی مانند جراحی مغز، پرتودرمانی مغزی و پرتودرمانی استریوتاکسیک طراحی شد (۴۲). در گروهی از بیماران با جهش V600E بدون درمان قبلی، پاسخ داخل جمجمه‌ای در ۳۹ درصد مشاهده شد و پاسخ کامل در ۳ درصد مشاهده شد. میانگین PFS برای این گروه ۱۶/۱ ماه بود (۴۳). در گروهی از بیماران مبتلا به جهش V600E که قبل از مطالعه تحت درمان موضعی قرار گرفته بودند، ۳۱ درصد پاسخ نسبی نشان دادند و میانگین PFS در این گروه ۱۶/۶ هفته بود. میانگین OS برای هر دو گروه ۳۱ تا ۳۳ هفته بود. میزان پاسخ برای بیماران با جهش V600K کمتر بود. پاسخ‌های داخل جمجمه‌ای می‌تواند به ترتیب ۷ و ۲۲ درصد در بیماران بدون درمان و تحت درمان باشد. پاسخ‌های کامل در این گروه مشاهده نشد. میانگین PFS برای کسانی که قبلاً درمان نشده بودند، ۸/۱ ماه و ۱۵/۹ هفته برای بیمارانی که قبلاً تحت درمان بودند. میانگین OS بین ۱۶ تا ۲۲ هفته بود. به‌طور خلاصه، مطالعه BREAK-MB نشان می‌دهد که دابرافنیب می‌تواند به‌عنوان انتخاب خوبی برای درمان بیماران مبتلا به ملانومای پیشرفته با متاستاز مغز در نظر گرفته شود.

□ انکورافنیب (Encorafenib)

به نظر می‌رسد یکی دیگر از راه‌های ممکن غلبه بر مقاومت به مهارکننده‌های BRAF، کاربرد ترکیبی از عوامل ایمنی درمانی و مهارکننده‌های BRAF است. در سال ۲۰۱۱، در یک کارآزمایی ترکیبی از ومورافنیب و ایپیلیمومب برای اندازه‌گیری اثربخشی این ترکیب در ملانومای پیشرفته با جهش BRAF V600 استفاده شد. مطالعه‌های متعددی در مورد ترکیب‌های مختلف مهارکننده‌های BRAF با عوامل مختلف ایمنی درمانی مانند مقدار مصرف بالای اینترلوکین-۲ یا ایپیلیمومب انجام گرفته است (شکل ۴).

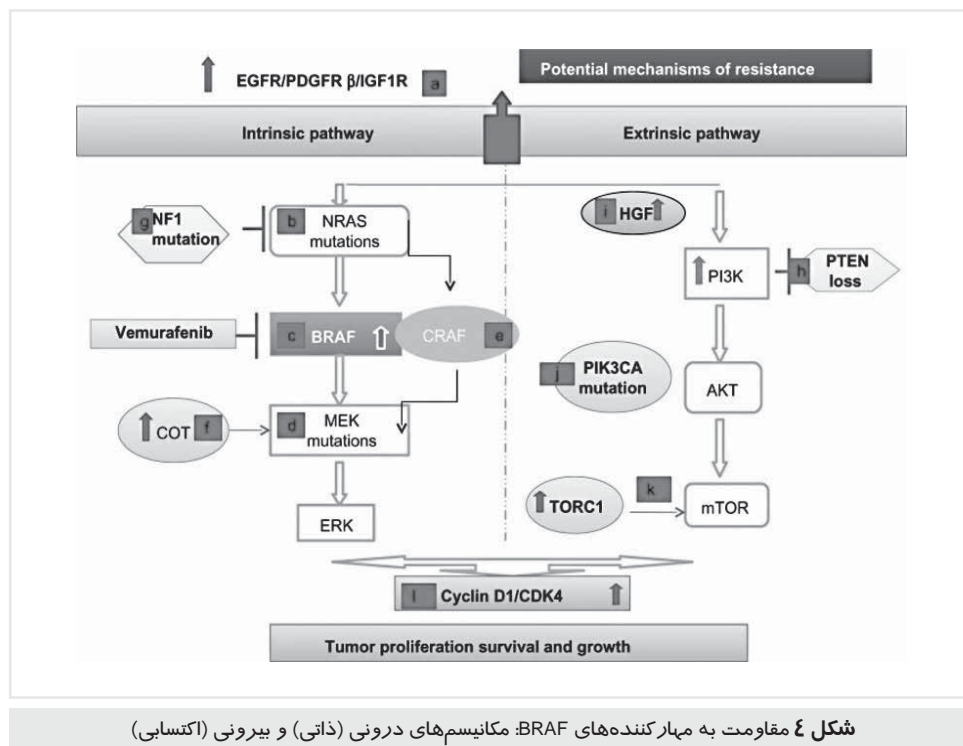
### ■ مهارکننده‌های MEK

#### □ تراماتینیب

تراماتینیب، یک مهارکننده بسیار انتخابی MEK1 و MEK2 می‌باشد که توسط FDA در سال ۲۰۱۳ به‌عنوان اولین درمان برای بیماران مبتلا به ملانومای غیرقابل برداشت یا متاستاز با جهش V600E/K تأیید شد. تصویب براساس فاز III کارآزمایی چند ملیتی، تصادفی به نام متریک (METRIC) صورت پذیرفت. این مطالعه، اثربخشی تراماتینیب را در مقایسه با شیمی درمانی اندازه‌گیری کرد. نقطه پایانی اولیه مطالعه PFS در بیماران مبتلا به ملانوما با جهش BRAF V600E بدون متاستاز به پیش از مغز نیست. نقاط پایانی ثانویه شامل OS، ORR و مشخصات ایمنی دارو می‌باشند. در کل، ۳۲۲ بیمار مبتلا به جهش BRAF V600E/K به‌طور تصادفی در بازوی تراماتینیب و بازی شیمی درمانی (داکاربازین یا پکلی تاکسل) به نسبت دو به یک قرار گرفتند. ۲۷۳ بیمار، BRAF V600E

پیش‌بینی احتمال مقاومت به مهارکننده‌های BRAF استفاده شود، وضعیت ژن سرکوب‌کننده PTEN است. از دست دادن PTEN با مقاومت به مهارکننده‌های BRAF همراه است (۴۷،۴۸). از سوی دیگر، بیان بافتی PTEN با PFS کوتاه‌تر در بیماران تحت درمان با دابرافنیب همراه بود (۴۹). مکانیسم دیگری که نقش مهمی در مقاومت در برابر مهارکننده‌های BRAF بازی می‌کند، تداخل بین عامل رشد هپاتوسیت (HGF) و گیرنده CMET آن است. افزودن مهارکننده HGF یا CMET منجر به برقراری حساسیت به مهارکننده‌های BRAF می‌شود (۵۰).

در مکانیسم اکتسابی مقاومت، مکانیسم وابسته به غیر ERK شامل فعال شدن مسیر PI3K/AKT/mTOR (پلاکت مشتق از عامل رشد گیرنده بتا) و IGF-1R (گیرنده عامل رشد ۱ شبه انسولینی) می‌باشد. مکانیسم وابسته به ERK شامل تقویت علامت‌دهی از طریق مسیر MAPK در سلول‌های غیر جهش یافته می‌باشد که پس از انسداد انتقال علامت در مسیر MAPK در سلول‌های جهش یافته که به هنگام درمان با مهارکننده‌های BRAF مانند ومورافنیب یا دابرافنیب رخ می‌دهد، مشاهده شده است. بیش از حد فعال کردن مسیر MAPK نیز به‌عنوان نتیجه upregulation گیرنده TK (تیروزین کیناز) و تشکیل دimer RAF می‌باشد (۵۱). مکانیسم‌های مقاومت وابسته به ERK نسبت به مهارکننده BRAF نیز شامل بیان بیش از حد اونکوپروتئین جهش می‌باشد اما می‌توان با افزایش مقدار مهارکننده BRAF بر این مکانیسم خاص غلبه کرد (۵۲).



کارآزمایی METRIC، درمان با تراماتینیب با PFS طولانی‌تر در مقایسه با شیمی درمانی (داکاربازین یا پکلی تاکسل) در بیماران مبتلا به ملانوما جهش BRAF V600 E/K همراه است (۵۳).

#### □ سلومتینیب (Selumetinib)

سلومتینیب، یک مهارکننده بسیار انتخابی MEK1 و MEK2 می‌باشد که برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی آن در مطالعه‌های متعددی با انواع مختلفی از تومورها مورد آزمایش قرار گرفته است. ترکیب سلومتینیب با عوامل گوناگون شیمی درمانی مختلف شامل ایرینوتکان (irinotecan)، دوسه تاکسل (docetaxel)، تموزولامید و دوکسوروبیسین

مثبت بدون سابقه متاستاز مغزی بودند. این مطالعه بهبودی قابل ملاحظه در PFS در گروه تراماتینیب در مقایسه با گروه شیمی درمانی (۴/۸ ماه در مقابل ۱/۴ ماه، به ترتیب) نشان داد. ORR تأیید شده ۲۴ درصد برای تراماتینیب و ۷ درصد برای شیمی درمانی و نسبت خطر (HR) برای OS موقت ۰/۵۳ به نفع گروه تراماتینیب بودند. بیماران پس از تأیید پیشرفت بیماری، مجاز به انتقال از گروه شیمی درمانی به گروه تراماتینیب بودند. شایع‌ترین عوارض جانبی مشاهده شده طی درمان شامل بثورات، اسهال، ادم، فشار خون بالا و خستگی هستند. بر اساس

بیماری وجود نداشت. میانگین OS در گروه داکاربازین و سلومتینیب ۹/۹ ماه و ۱۰/۵ ماه در گروه دارونما و داکاربازین بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که پس از اضافه کردن سلومتینیب به داکاربازین در مقایسه با دارونما و داکاربازین بهبودی در بقا وجود ندارد. بر خلاف داده‌های ذکر شده در بالا، PFS به‌طور قابل ملاحظه‌ای در گروه سلومتینیب و داکاربازین طولانی‌تر از گروه دارونما و داکاربازین بود (۵/۶ ماه در مقایسه با ۳ ماه) (۵۴).

#### □ کوپیمتینیب (Cobimetinib)

کوپیمتینیب یک مهارکننده غیررقابتی بسیار اختصاصی برای کینازهای MEK1 و MEK2 است. فاز III مطالعه، به‌صورت تصادفی به‌منظور مقایسه اثر ترکیبی ومورافنیب و کوپیمتینیب در برابر ومورافنیب به تنهایی انجام شده است. ۴۹۵ بیمار با ملانوما BRAF V600 مثبت که قبلاً درمان نشده بودند، به‌طور تصادفی در گروه ومورافنیب و دارونما همراه کوپیمتینیب و گروه ومورافنیب و دارونما قرار گرفتند. نقطه پایانی اولیه، ارزیابی بقای بدون پیشرفت توسط محقق بود. این مطالعه نشان داد PFS افزایش یافته ۹/۹ ماه برای کوپیمتینیب همراه با ومورافنیب و ۶/۲ ماه برای ومورافنیب و دارونما گزارش شد. HR برای مرگ یا پیشرفت بیماری ۰/۵۱ و OS ۹ ماهه نیز در گروه ترکیبی بیشتر از گروه شاهد بود (۵۵). چند مطالعه دیگر در مورد ترکیب ومورافنیب و کوپیمتینیب در شرایط مختلف بالینی مانند متاستاز مغز، به‌عنوان یک درمان کمکی و یا با سایر داروها مانند بواسیزومب (bevacizumab)، در حال انجام است (۵۵، ۵۶).

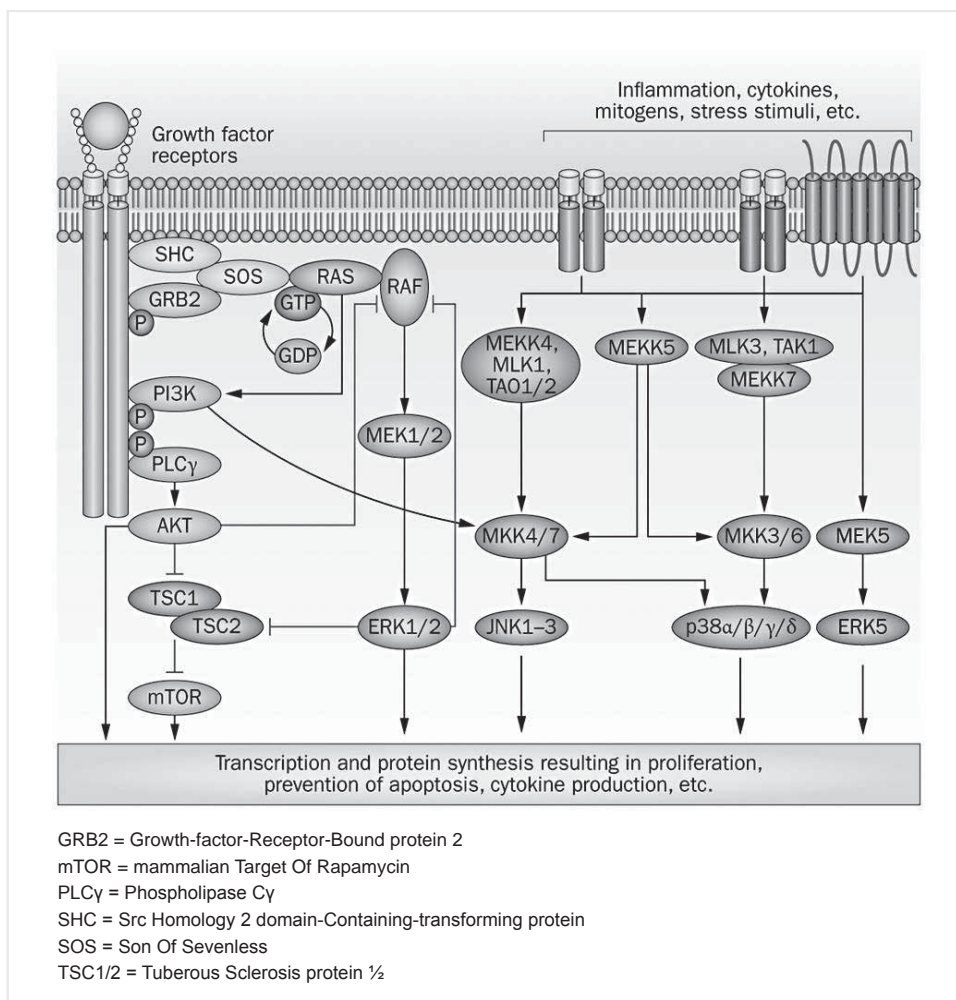
#### □ بینیمتینیب (Binimetinib)

(doxorubicin) نشان‌دهنده افزایش فعالیت علیه سلول‌های تومور در بدخیمی‌هایی مانند ملانوما جهش یافته BRAF، سرطان ریه غیرسلولی کوچک، سرطان پانکراس یا کارسینوم هیپاتوسلولی می‌باشد. این مطالعه مقایسه سلومتینیب و تموزولامید روی بیماران مبتلا به ملانومای مخاطی پیشرفته یا uveal بدون توجه به وضعیت جهش‌های BRAF انجام گرفت. در مجموع ۲۰۰ بیمار در مرحله II مطالعه قرار گرفتند. داوطلبان به‌طور تصادفی به گروه سلومتینیب با مقدار مصرف روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز و گروه تموزولامید به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر مترمربع از بدن به مدت ۵ روز هر ۲۸ روز وارد شدند. انتقال از گروه تموزولامید به گروه سلومتینیب به‌هنگام پیشرفت بیماری مجاز بود. نتایج مطالعه نشان داد که بقای بدون پیشرفت در هر دو گروه ۷۸ و ۸۰ روز به ترتیب برای سلومتینیب و تموزولامید بود. علاوه بر این، اختلاف معنی‌داری در PFS بین دو گروه زیر جهش‌های BRAF و یا NRAS وجود ندارد. پاسخ‌های جزئی به میزان ۵/۵ درصد در گروه سلومتینیب و در گروه تموزولامید ۹/۴ درصد مشاهده شد. در مورد بیماران مبتلا به جهش BRAF، پاسخ هدف به‌طور قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه سلومتینیب و تموزولامید تفاوتی نداشت (۵۴). یکی دیگر از کارآزمایی‌های مرحله دوم، به‌منظور مقایسه اثر درمان با ترکیب داکاربازین و سلومتینیب و داکاربازین به همراه دارونما انجام گرفت. در کل، ۹۱ بیمار مبتلا به ملانومای پیشرفته که قبلاً درمان نشده بودند، وارد این کارآزمایی گردیدند. طی مطالعه، اجازه انتقال بیمار از یک گروه به گروه دیگر به‌هنگام پیشرفت



۷۱ بیمار وارد مطالعه گردیده و بنابر نوع جهش آن‌ها به سه گروه تقسیم شدند. بیماران در هر گروه تحت درمان با بینیمتینیب قرار گرفتند: برای بیماران NRAS مثبت، ۴۵ میلی‌گرم دو بار در روز،

بینیمتینیب مهارکننده MEK 1/2 بسیار انتخابی است. در فاز II یک مطالعه به عمل آمده توسط Ascierto و همکاران، فعالیت علیه ملانوما جهش یافته BRAF و NRAS ثابت شده است (۵۷).



شکل ۵ طرح ساده‌ای از علامت‌دهی MAPK. فعال شدن گیرنده تیروزین کیناز منجر به علامت‌دهی توسط مسیر RAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2 MAPK می‌شود.



BRAF به‌خاطر عوارض جانبی از مطالعه خارج شدند. شایع‌ترین عوارض جانبی شامل درماتیت آروماتیک، بثورات، ادم محیطی، ادم صورت، اسهال یا افزایش کراتینین فسفوکیناز بودند. در تقریباً ۱۸ درصد بیماران، رویدادهای مشابه با رتینوپاتی سرروزی مشاهده شد. این مطالعه بیانگر آن است که بینیمتینیب اولین داروی فعال در برابر ملانوما چشم‌یافته با NRAS می‌باشد (شکل ۵) (۵۸).

در حالی که در BRAF مثبت، به میزان ۴۵ یا ۶۰ میلی‌گرم دو بار در روز دارو دریافت کردند. در گروه ۶۰ میلی‌گرم امکان تجزیه و تحلیل به‌خاطر تعداد اندک بیماران وجود نداشت. در مورد گروه‌های باقی‌مانده، ۳۰ و ۴۱ بیمار مبتلا به ملانوماهای جهش NRAS و BRAF، بینیمتینیب ۴۵ میلی‌گرم دو بار در روز دریافت کردند. در حدود ۲۰ درصد در هر دو گروه پاسخ نسبی مشاهده شد. حدود ۱۳ درصد از بیماران با جهش NRAS و ۲۷ درصد با جهش

## منابع

1. Fiessler C. Pfahlberg AB. Keller AK. Association between month of birth and melanoma risk: fact or fiction? *Int J Epidemiol* 2016; 46(2): 686-693.
2. Ziefle S. Egberts F. Heinze S. Health-related quality of life before and during adjuvant interferon-alpha treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial). *J immunother* 2011; 34: 403-408.
3. Junkins-Hopkins JM. Malignant melanoma: molecular cytogenetics and their implications in clinical medicine. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(2): 329-332.
4. Ramnath N. Adjei A. Inhibitors of Raf kinase and MEK signaling. *Update Cancer Therap* 2007; 2(3): 111-118.
5. Vultur A. Villanueva J. Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. *Clin Cancer Res* 2011; 17(7): 1658-1663.
6. Wellbrock C. Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol* 2010; 80(5): 561-567.
7. Shah DJ. Dronca RS. Latest advances in chemotherapeutic, targeted, and immune approaches in the treatment of metastatic melanoma. *Mayo Clin Proceedings* 2014; 89 (4): 504-519.
8. Arkenau HT. Kefford R. Long GV. Targeting BRAF for patients with melanoma. *Br J Cancer* 2011; 104(3): 392-398. 2011. View at Publisher. View at Google Scholar. View at Scopus
9. Inumaru JSS. Gordo KIF AC. Fraga Jr. "Analysis of the BRAF V600E mutation in primary cutaneous melanoma," *Genetics and Molecular Research*, vol. 13, no. 2, pp. 2840-2848, 2014. View at Publisher. View at Google Scholar. View at Scopus
10. Davies H. Bignell GR. Cox C. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949-954.

در نگارش این مقاله از ۵۸ مقاله استفاده شده است. خوانندگانی که تمایل به دریافت فهرست منابع دارند، می‌توانند با دفتر نشریه تماس حاصل نمایند.