

Sistemsko zdravljenje metastatskega melanoma

Martina Reberšek

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Incidenca melanoma narašča, z njo pa tudi umrljivost. Metastatski melanom je neozdravljiva bolezen, kljub zdravljenju je preživetje bolnikov kratko. Različne sheme zdravljenja s kombinacijami samih citostatikov in s kombinacijami citostatikov z imunoterapijo so dale več odgovorov na zdravljenje kot citostatiki v monoterapiji. Vendar pa niso podaljšale preživetje bolnikov, več je bilo tudi neželenih učinkov.

Zaključki. Citostatik dakarbazin v monoterapiji ostaja standardno zdravljenje bolnikov z metastatskim melanomom.

Ključne besede: melanom, sistemsko zdravljenje, dakarbazin

Uvod

Incidenca melanoma v svetu kot tudi v Sloveniji narašča bolj kot pri kateremkoli drugem raku, žal pa narašča tudi umrljivost. V zgodnjih stadijih je melanom ozdravljiv, metastatski melanom pa je še vedno neozdravljiva bolezen s smrtnim izidom, saj še vedno nimamo na voljo učinkovitega zdravljenja napredovale bolezni. Sistemske zdravljenje je pri melanomu v napredovali obliki malo učinkovito. Po podatkih iz literature je objektivnih odgovorov na zdravljenje pri približno 20% bolnikov, s popolnim odgovorom le pri majhni skupini bolnikov, srednje preživetje bolnikov pa je 6 do 9 mesecev.¹

Naslov avtorja: asist. mag. Martina Reberšek, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI- 1000 Ljubljana, Slovenija; Elektronska pošta: mrebersek@onko-i.si

Sistemske zdravljenje

Za sistemske zdravljenje metastatskega melanoma so proučevali sistemske kemoterapije in imunoterapijo v monoterapiji in v različnih kombinacijah.¹ Najpogosteje so proučevali citostatike, kot so dakarbazin, temozolomid, cisplatin, karboplatin, preparati nitrozaureje, taksani, vindezin, vinblastin, v imunoterapiji pa interleukin-2 in interferon alfa. Proučevali pa so tudi nova tarčna zdravila, kot so sorafenib, oblimersen in drugi.

Sistemska kemoterapija v monoterapiji

Najučinkovitejši citostatik v monoterapiji za zdravljenje metastatskega melanoma je še vedno dakarbazin. Z njim dosežemo objektivni odgovor na zdravljenje v 8 do 20%, vendar v večini so to samo delni odgovori, srednje trajanje odgovora pa je 4 do 6 mesecev, v manj kot 5% so dosegli popolni odgovor.²⁻⁸ Manj kot 2% bolnikov preživi 6 let. Čeprav je dakarbazin edini citostatik, ki ga je FDA odobrila za zdravljenje metastatskega me-

lanoma, pa nobena klinična raziskava faze III ni dokazala pomembno daljšega preživetja z zdravljenjem z dakarbazinom v primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem. Zdravljenje z dakarbazinom bolniki dobro prenašajo, najpogostejša neželena učinka sta slabost in bruhanje, ki pa sta s sodobno antiemetično terapijo obvladljiva. Manj pogosta je zavora kostnega mozga. Izpadanje las in utrujenost sta redka. Bolniki prejemajo zdravljenje ambulantno, običajno na 3 tedne, kar je tudi ugodno za bolnike.

Temozolomid je analog dakarbazina, ki se pri fiziološkem pH kemično pretvori v aktivni metabolit dakarbazina, MTIC. Prednost temozolomida je, da je v obliki tablet in da prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, zaradi česar je FDA odobrila temozolomid za zdravljenje nekaterih primarnih možganskih tumorjev. V klinični raziskavi faze III, v katero so bili vključeni bolniki brez možganskih metastaz, temozolomid v primerjavi z dakarbazinom ni pomembno izboljšal srednjega preživetja (7,7 meseca *vs.* 6,4 meseca) in srednjega časa do napredovanja bolezni (1,9 meseca *vs.* 1,5 meseca), manj pogosto pa je bilo napredovanje bolezni v centralni živčni sistem.⁴

Cisplatin in *karboplatin* sta srednje učinkovita v monoterapiji pri bolnikih z metastatskim melanomom. S cisplatinom so dosegli objektivni odgovor v 15% s kratkim srednjim trajanjem 3 mesece.¹⁻¹⁰ Rezultati raziskav posameznih zdravstvenih ustanov kažejo, da je učinkovitost cisplatina odvisna od doze. Pri zdravljenju s karboplatinom so dosegli odgovor v 19%.¹¹ Glede na rezultate predkliničnih raziskav so v klinični raziskavi faze II pri 10 bolnikih po predhodno neučinkoviti kemoterapiji proučevali tudi učinkovitost analoga platine tretje generacije, oksaliplatina, vendar niso dobili objektivnega odgovora.¹²

Analogi nitrozaureje, karmustin, lomustin (CCNU) in semustin (metil-CCNU) so v monoterapiji učinkoviti v 13 do 18% bolnikov. Prehajajo skozi krvno-možgansko

pregrado, vendar v standardnih dozah niso učinkoviti za zdravljenje možganskih metastaz melanoma.¹³ Najpogostejši neželeni učinek je podaljšana zavora kostnega mozga. Najučinkovitejši analog nitrozaureje je fotemustin, njegovo učinkovitost pri zdravljenju metastatskega melanoma so proučevali v petih kliničnih raziskavah faze II.¹⁴⁻¹⁸ Pri 351 bolnikih so dosegli odgovore v 20 do 25%, popolnih odgovorov je bilo 5 do 8%.

Vinka alkaloidi, predvsem vindezin in vinblastin, so učinkoviti pri 14% bolnikov, *taksani* pa v 16 do 17%.¹⁹⁻²² Nobenega od teh citostatikov niso proučevali v monoterapiji v kliničnih raziskavi faze III, glede na rezultate kliničnih raziskav faze II pa ni pričakovati višjega odstotka odgovora v primerjavi z dakarbazinom v monoterapiji.

Kombinirana sistemska kemoterapija

Glede na učinkovitost citostatikov v monoterapiji so v kliničnih raziskavah proučevali kombinacije več citostatikov. Tudi kombinacije dveh citostatikov, dakarbazina z vinka alkaloidom, nitrozaurejo ali derivatom platine so dale odgovor v 10 do 20%, kar daje tudi zdravljenje s samim dakarbazinom. Tako so proučevali kombinacije 3 ali 4 zdravil. Klinične raziskave faze II posameznih zdravstvenih ustanov s kombinacijami 3 ali 4 zdravil so dale odgovor v 30 do 50%.²³⁻²⁷ Najpogosteje so uporabili kombinacije 3 zdravil, cisplatina, vinblastina in dakarbazina (CVD) ter cisplatina, dakarbazina, karmustina in tamoksifena (*Dortmouthov režim*). Pri zdravljenju po shemi CVD so dosegli odgovor v 40%, od tega je bilo 4% popolnih odgovorov, srednje trajanje odgovorov pa je bilo 9 mesecev.²⁸ V randomizirani raziskavi, v katero so vključili 150 bolnikov, so s kombinacijo CVD dosegli odgovor na zdravljenje v 19% v primerjavi s 14% odgovorov na dakarbazin v monoterapiji. Razlike v trajanju odgovorov in v preživetju ni bilo.²⁹ Pri zdravljenju 141 bolnikov po

Dortmouthovem režimu so dosegli odgovor na zdravljenje v 46%, 16 je bilo popolnih odgovorov in 49 delnih odgovorov, srednje trajanje odgovorov je bilo 7 mesecev.³⁰

Primerjali so tudi učinkovitost same kombinirane kemoterapije s kombinirano kemoterapijo in hormonsko terapijo s tamoksifenom. Dosegli so odgovor v 30% pri dodatku tamoksifena in v 21% v skupini brez tamoksifena, brez značilno pomembne razlike ($p=0.33$).³¹ V skupini s samo kombinirano kemoterapijo je bilo več popolnih odgovorov, v skupini s tamoksifenom pa je bilo več delnih odgovorov. Med spoloma ni bilo razlik, prav tako ni bilo razlike v času do napredovanja bolezni in celostnem preživetju. V randomizirani raziskavi faze III so primerjali učinkovitost kombinirane terapije po Dortmundovem režimu in dakarbazina v monoterapiji.³² Vključenih je bilo 240 bolnikov. S kombinirano terapijo so dosegli odgovor v 18,5%, z dakarbazinom pa v 10,2%, vendar brez pomembno značilne razlike ($p=0,9$), prav tako je ni bilo v srednjem preživetju. Pri kombinirani terapiji je bilo značilno več neželenih učinkov, predvsem zavore kostnega mozga, slabosti, bruhanja in utrujenosti.

Glede na rezultate kliničnih raziskav s kombinirano terapijo še vedno ne moremo zaključiti, da je kombinirano zdravljenje učinkovitejše od zdravljenja z dakarbazinom ali s temozolomidom v monoterapiji pri metastatskem melanomu.

Sistemsko kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo in hormonsko terapijo

Tudi kombinirano zdravljenje s citostatiki in imunoterapijo ter v kombinaciji s hormonsko terapijo je dalo več odgovorov na zdravljenje kot citostatiki v monoterapiji. Tako so z dakarbazinom v kombinaciji s tamoksifenom dosegli več odgovorov na zdravljenje in daljše srednje preživetje bolnikov kot s samim dakarbazinom.³³ Podobno so tudi v manjši raziskavi faze II s kombiniranim

zdravljenjem z dakarbazinom in z interferonom $\alpha 2b$ dosegli več delnih in popolnih odgovorov na zdravljenje kot z dakarbazinom v monoterapiji.³⁴ Čeprav so manjše raziskave faze II pokazale večjo učinkovitost zdravljenja s kombinirano terapijo, pa meta-analiza šestih objavljenih randomiziranih raziskav, v katere je bilo vključenih skupno 912 bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo ali kemoterapijo v kombinaciji z imunoterapijo s ali brez tamoksifena, ni pokazala razlike v preživetju in učinkovitosti zdravljenja med temi skupinami.³⁵

Tudi s *talidomidom* v dnevni odmerkih v kombinaciji s temozolomidom so dosegli višji odstotek objektivnih odgovorov (32%) kot s temozolomidom v monoterapiji. Vendar pa bodo potrebne raziskave faze III ali večja raziskava faze II s sodelovanjem več zdravstvenih ustanov, s katero bomo lahko opredelili vlogo talidomida v zdravljenju metastatskega melanoma.³⁶

Kombinirano zdravljenje s kemoterapijo v kombinaciji z *interferonom $\alpha 2b$* in *interleukinom-2* je bilo učinkovitejše v primerjavi s samo kemoterapijo, z odgovorom na zdravljenje v 40 do 60%, v 10% so dosegli popolne odgovore na zdravljenje.^{37,38} Dolgotrajnejše remisije, več kot pet let, so dosegli pri 5 do 10% bolnikov. Dve meta-analizi kliničnih raziskav, v katerih so bili bolniki zdravljeni s kemoterapijo, imunoterapijo ali kombinacijo, sta pokazali pomembno višji odstotek odgovorov na kombinirano zdravljenje, vendar pa statistično značilne razlike v preživetju bolnikov med skupinami ni bilo.^{39,40} Tako kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo pri bolnikih z metastatskim melanomom ne priporočamo izven kliničnih raziskav.

Sistemsko kemoterapija v kombinaciji s tarčnimi zdravili

Tudi pri metastatskem melanomu so proučevali učinkovitost tarčnih zdravil, ki so

usmerjena na mehanizme apoptoze, različne proteinske kinaze in na napake na molekularnem nivoju, kot so metilacija APAF-1 gena, povečana ekspresija Bcl-2 in kaspaze 1, aktivirane mutacije BRAF gena.⁴¹

Sorafenib je mala molekula, ki se veže na vezalna mesta za adenosin trifosfat in tako inhibira vrsto proteinskih kinaz z blokado receptorja za c-RAF, receptor 2 za žilni endotelijski rastni faktor, receptor β za trombocitni rastni faktor, p38, fit-3 in c-kit. Predklinične raziskave so bile obetajoče. Tako so v klinični raziskavi faze I s sorafenibom v monoterapiji določili maksimalno tolerančno dozo 400 mg dvakrat dnevno, najpogostejši neželeni učinki so bili gastrointestinalni (driska), kožni (izpuščaj, sindrom roka-noga) in utrujenost.⁴² V kliničnih raziskavah faze II s sorafenibom v monoterapiji pa niso dosegli pomembnega izboljšanja, saj ni bilo doseženih objektivnih odgovorov na zdravljenje.⁴³ Obetavnejši so rezultati klinične raziskave faze I/II, ko so s kombiniranim zdravljenjem s kemoterapijo s karboplatinom in paklitakselom in z naraščajočimi dozami sorafeniba pri 35 bolnikih dosegli objektivni odgovor v 31%, pri 54% bolnikov pa so dosegli mirovanje bolezni, ki je trajalo več kot 3 mesece.⁴⁴ Na podlagi teh rezultatov potekata 2 klinični raziskavi faze III, v katerih primerjajo učinkovitost kemoterapije s karboplatinom in paklitakselom v kombinaciji s sorafenibom z učinkovitostjo same kombinirane kemoterapije. V raziskavo so vključeni tako bolniki, ki so bili že predhodno zdravljeni, in bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni zaradi metastatske bolezni.^{45,46} Poteka tudi randomizirana klinična raziskava faze II s kombiniranim zdravljenjem s temozolomidom in sorafenibom.⁴⁷

Oblimersen je »anti-Bcl-2 antisense« oligonukleotid. Po predhodnih obetajočih kliničnih raziskavah faze I/II v kombinaciji z dakarbazinom so v randomizirani klinični raziskavi faze III primerjali učinkovitost

dakarbazina v kombinaciji z oblimersenom in dakarbazina v monoterapiji. Čeprav pomembnega izboljšanja v celokupnem preživetju s kombiniranim zdravljenjem niso dosegli, pa so s kombiniranim zdravljenjem dosegli večji delež objektivnih odgovorov (11,7% vs. 6,8%, $p=0,019$), in tudi popolnih odgovorov, pomembno daljši je bil tudi čas do napredovanja bolezni ($p=0,0003$). V podskupini bolnikov s povišano LDH dvakrat nad normalno vrednostjo pa so dokazali pomembno daljše celostno preživetje pri kombiniranim zdravljenju ($p=0,02$).⁴⁸

Obetajoče so tudi klinične raziskave faze I/II s protitelesi proti CTLA-4 in humaniziranim monoklonalnim protitelesom proti $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ integrinu, vendar pa bo potrebno počakati še na rezultate kliničnih raziskav faze III za opredelitev njihove vloge v zdravljenju metastatskega melanoma.⁴⁹⁻⁵¹

Zaključki

Metastatski melanom je še vedno neozdravljiva bolezen, pogosto s kratkim preživetjem bolnikov kljub zdravljenju. Čeprav so bile narejene številne raziskave s kombinirano terapijo, ostaja dakarbazin v monoterapiji standardno zdravljenje metastatskega melanoma z odgovorom na zdravljenje v 15 do 20% in srednjim trajanjem odgovora 4 mesece.

Analog dakarbazina, temozolomid je podobno učinkovit kot dakarbazin. Pri uporabi temozolomida pa je manj napredovanja bolezni v centralni živčni sistem, vendar značilne razlike v odgovoru na zdravljenje in v preživetju raziskave niso pokazale, zato ga v rutinskem zdravljenju ne uporabljamo.

Številne klinične raziskave, v katerih so proučevali različne citostatike, imunoterapijo in novejša tarčna zdravila, niso pokazale pomembno podaljšane preživetja bolnikov in v večini kliničnih raziskav tudi

ne pomembno višjega odstotka odgovora na zdravljenje. Vedno nova spoznanja na molekularnem nivoju in o mehanizmih zavore imunskega sistema ob napredovali bolezni pa dajejo upanje, da bomo v prihodnosti s temi spoznanji lahko določili, kdaj in s katerimi zdravili bomo učinkovitejše zdravili bolnike z metastatskim melanomom.

Literatura

- Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr Opin Oncol* 1997; **9**: 205-13.
- Coates AS, Segelov E. Long term response to chemotherapy in patients with visceral metastatic melanoma. *Ann Oncol* 1994; **5**: 249-51.
- Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alfa-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1743-51.
- Middleton M, Grob J, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 158-66.
- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1118-25.
- Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4738-45.
- Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating of the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004; **40**: 1825-36.
- Bafaloukos D, Aravantinos G, Fountzilas G, Stathopoulos G, Gogas H, Samonis G, et al. Docetaxel in combination with dacarbazine (DTIC) in patients with advanced melanoma: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2002; **63**: 333-7.
- Kirkwood JM, Agarwala S. Systemic cytotoxic and biologic therapy of melanoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *PPO Updates*. Vol 7. Philadelphia: Lippincott; 1993: 1.
- Glover D, Ibrahim J, Kirkwood J, Glick J, Karp D, Stewart J, et al. Phase II randomized trial of cisplatin and WR-2721 versus cisplatin alone for metastatic melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1686). *Melanoma Res* 2003; **13**: 619-26.
- Evans LM, Casper ES, Rosenbluth R. Participating community oncology program investigators: phase II trial of carboplatin in advanced malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; **71**: 171-2.
- Lutzky J, Nunez Y, Graham P. A phase II trial of oxaliplatin in patients with advanced melanoma. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting Edition). *J Clin Oncol* 2006; **24**(Suppl): 18S. Abstract 18016.
- Boaziz C, Breau JL, Morere JF, Israël L. Brain metastases of malignant melanoma. [French]. *Bull Cancer* 1991; **78**: 347-53.
- Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Fumoleau P, Avril MF, et al. Final report of the French multicentric phase II study of the nitrosurea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990; **66**: 1873-8.
- Calabresi F, Aapro M, Becquart D, Dirix L, Wils J, Ardizzoni A, et al. Multicenter phase II trial of the single fotemustine in patients with advanced malignant melanoma. *Ann Oncol* 1991; **2**: 377-8.
- Retsas S. International phase II clinical study of S10036 (fotemustine) as single agent by intravenous administration in treatment of metastatic malignant melanoma. Confirmatory study in Great Britain. Data from Servier Internal Report NP 1478, France.
- Kleeberg UR, Engel E, Israels P, Tilgen W, Kennes C, Gérard B, et al. Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Inverse relationship between tumour load and treatment effectiveness. A multicenter phase II trial of the EORTC Melanoma Cooperative Group (MCG). *Melanoma Res* 1995; **5**: 195-200.
- Schallreuter KU, Wenzel E, Brassow FW, Berger J, Breitbart EW, Teichmann W. Positive phase II study in the treatment of advanced malignant melanoma with fotemustine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; **29**: 167-71.

19. Quagliana JM, Stephens RL, Baker LH, Costanzi JJ. Vindesine in patients with metastatic malignant melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1984; **4**: 316-9.
20. Einzig AI, Hochster H, Wiernik PH, Trump DL, Dutcher JP, Garowski E, et al. A phase II study of Taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drugs* 1991; **9**: 59-64.
21. Bedikian AY, Weiss GR, Legha SS, Burris HA 3rd, Eckardt JR, Jenkins J, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced cutaneous malignant melanoma previously untreated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2859-99.
22. Aamdal S, Wolff I, Kaplan S, Paridaens R, Kerger J, Schachter J, et al. Docetaxel (Taxotere) in advanced malignant melanoma: a phase II study of the EORTC Early Clinical Trials Group. *Eur J Cancer* 1994; **30A**: 1061-4.
23. Costanza M, Nathanson L, Schoenfeld D, Wolter J, Colsky J, Regelson W, et al. Results with methyl-CCNU and DTIC in metastatic melanoma. *Cancer* 1997; **40**: 1010-5.
24. Avril MF, Bonnetterre J, Delaunay M, Grosshans E, Fumoleua P, Israel L, et al. Combination chemotherapy of dacarbazine and fotemustine in disseminated malignant melanoma. Experience of the French Study Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; **27**: 81-4.
25. Costanzi JJ, Vaitkevicius VK, Quagliana JM, Hoogstraten B, Coltman CA Jr, Delaney FC. Combination chemotherapy for disseminated malignant melanoma. *Cancer* 1975; **35**: 342-6.
26. Fletcher WS, Green S, Fletcher JR, Dana B, Jewell W, Townsend RA. Evaluation of cis-platinum and DTIC combination chemotherapy in disseminated melanoma. A Southwest Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 1988; **11**: 589-93.
27. Vorobiof DA, Sarli R, Falkson G. Combination chemotherapy with dacarbazine and vindesine in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1986; **70**: 927-8.
28. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and DTIC (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989; **64**: 2024-9.
29. Buzaid AC, Legha SS, Winn R, et al. Cisplatin (C), vinblastine (V), and dacarbazine (D) (CVD) versus dacarbazine alone in metastatic melanoma: preliminary results of a phase II Cancer Community Oncology Program (CCOP) trial. [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; **12**: 389a.
30. Lattanzi SC, Tosteson T, Chertoff J, Maurer LH, O'Donnell J, LeMarbre PJ, et al. Dacarbazine, cisplatin and carmustine, with or without tamoxifen, for metastatic melanoma: 5-year follow-up. *Melanoma Res* 1995; **5**: 365-9.
31. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, McCulloch PB, James KW, Lohmann RC, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2083-90.
32. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2745-61.
33. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, Tonato M, Canaletti R, Boni C, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 1992; **327**: 516-23.
34. Falkson CI, Falkson G, Falkson HC. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1403-8.
35. Lens MB, Relman T, Husain AF. Use of tamoxifen in the treatment of malignant melanoma. Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trial. *Cancer* 2003; **98**: 1355-61.
36. Hwu WJ, Krown SE, Menell JH, Panageas KS, Merrell J, Lamb LA, et al. Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3351-6.
37. Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1752-9.
38. O'Day S, Gammon G, Boasberg P, Martin MA, Kristedja TS, Guo M, et al. Advantages of concurrent biochemotherapy modified by decrescendo interleukin-2, granulocyte colony-stimulating factor and tamoxifen for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2752-61.
39. Allen IE, Kupelnick B, Kumashiro M. Efficacy of interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma - systematic review and meta-analysis. *Cancer Ther* 1998; **1**: 168-73.

40. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma.: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 2045-52.
41. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; **64**: 7099-109.
42. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 965-72.
43. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, Gore M, Kaye S, Marais R, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a phase II randomised discontinuation trial analysis. *Br J Cancer* 2006; **95**: 581-6.
44. Flaherty KT, Brose M, Schucter L, et al. Phase I/II trial of BAY 43-9006, carboplatin (C) and paclitaxel (P) demonstrates preliminary antitumor activity in the expansion cohort of patients with metastatic melanoma. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting Edition). *J Clin Oncol* 2004; **22**(Suppl): 14S. Abstract 7507.
45. Zimpfer Rechner C, Hofmann U, Figl R, Trefzer U, Keller I, Hauschild A, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicenter trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma Res* 2003; **13**: 531-6.
46. Hodi FS, Soiffer RJ, Clark J, Finkelstein DM, Haluska FG. Phase II study of paclitaxel and carboplatin for malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002; **25**: 283-6.
47. Amaravadi RK, Schucter LM, Kramer A, et al. Preliminary results of a randomized phase II study comparing two schedules of temozolomide in combination with sorafenib in patients with advanced melanoma. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; **24**(Suppl): 18S. Abstract 8009.
48. Eggermont A. Reaching first base in the treatment of metastatic melanoma [editorial]. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4673.
49. Hersh EM, Weber J, Powderly J, et al. A phase II, randomized multi-center study of MDX-010 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in stage IV metastatic malignant melanoma. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting Edition). *J Clin Oncol* 2004; **22**(Suppl): 14S. Abstract 7511.
50. Fischkoff SA, Hersh E, Weber J, et al. Durable responses and long-term progression-free survival observed in a phase II study of MDX-010 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; **23**: 716S. Abstract 7525.
51. Hersey P, Sosman J, O'Day S, et al. A phase II, randomized, open-label study evaluating the antitumor activity of MEDI-522, a humanized monoclonal antibody directed against the human metastatic melanoma (MM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; **23**: 711S. Abstract 7507.