

Chemotherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms

Ein Überblick anhand der Ergebnisse randomisierter kontrollierter klinischer Studien

D. Schadendorf

A Review of Chemotherapy of Advanced Melanoma Based on Randomized Controlled Trials

Zusammenfassung

Das maligne Melanom stellt nach wie vor eine große therapeutische Herausforderung für Onkologen und Dermatologen dar. Auf 100 000 Einwohner in Europa kommen jährlich 10 neu diagnostizierte Melanomerkrankungen. Nur durch eine frühe Diagnose und adäquate chirurgische Exzision kann eine Metastasierung des Tumors verhindert werden. Bei ungefähr 20% der Patienten führt die Erkrankung zur Metastasierung und zum Tod, denn im Stadium IV der Erkrankung gibt es keine kurative Behandlung. Keine der bisher durchgeführten Studien konnte eine therapeutische Überlegenheit einer Polychemotherapie und/oder einer Kombination mit Zytokinen gegenüber einer Monochemotherapie mit DTIC allein belegen. Somit bleibt DTIC der Standard in der Melanomtherapie, sowohl was Effektivität als auch Nebenwirkungsspektrum und Lebensqualität betrifft.

Abstract

Melanoma continues to present a major therapeutic challenge to oncologists, and dermatologists. Ten melanomas per 100 000 inhabitants are newly diagnosed per year in Europe. Only early detection and adequate surgical excision of the primary tumor will prevent metastatic dissemination. Around 20% of affected patients will eventually metastasize and die of melanoma. No effective curative treatment is available in stage IV of this disease. Polychemotherapy and/or combination with cytokines did not demonstrate superiority to single-agent DTIC which is still considered standard treatment in Europe.

Einführung

Das maligne Melanom als der aggressivste Hautkrebs mit einer in den letzten Jahrzehnten ständig steigenden Inzidenz ist grundsätzlich heilbar, vorausgesetzt, dass eine chirurgische Resektion rechtzeitig durchgeführt wird. Sobald es zu einer Metastasierung kommt, spricht das Melanom kaum noch auf konventionelle Therapieformen (z. B. chirurgische Eingriffe, Chemotherapie) an und die Mortalitätsrate ist sehr hoch [1,2]. Hier soll ein Überblick über die randomisierten kontrollierten klinischen Studien der letzten 25 Jahre vermittelt werden, in denen zytotoxi-

sche Reagenzien an Melanompatienten im Stadium IV verabreicht wurden.

Randomisierte Studien zur alleinigen Verabreichung von Zytostatika

Durch systemische Therapien des metastasierenden kutanen Melanoms sind nur wenige dauerhafte Remissionen erreicht worden und die therapeutische Zielsetzung beschränkt sich auf palliative Maßnahmen [3]. Aus einer vor kurzem erschienenen

Institutsangaben

Klinische Kooperationseinheit für Dermatoonkologie (DKFZ) (Leiter: Prof. Dr. D. Schadendorf) an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Mannheim (Leiter: Prof. Dr. S. Goerdt)

Widmung

Anlässlich des 70. Geburtstags von Prof. Dr. E. G. Jung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Schadendorf · Klinische Kooperationseinheit für Dermatoonkologie (DKFZ) an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Mannheim · Theodor-Kutzer-Ufer 1 · 68135 Mannheim

Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 128–131 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Cochrane-Evaluierung der Behandlungsmethoden des Melanoms im Stadium IV ging hervor, dass keine randomisierte kontrollierte Studie einen Nachweis dafür erbringen konnte, dass eine systemische Therapie wirksamer als die beste unterstützende Therapie und/oder Placebo ist [3]. Unabhängig davon sind 1500 Patienten im Stadium IV im Rahmen von vergleichenden Studien randomisiert mit verschiedenen Chemotherapien behandelt worden. 1978 führten Wittes u. Mitarb. [4] eine der ersten kontrollierten randomisierten Studien durch, in der die Wirksamkeit von drei DTIC enthaltenden Kombinationen an 101 Patienten angewendet und verglichen wurden. Folgende klinische Ansprechraten (reponse rate RR) wurden ermittelt: DTIC + Cyclophosphamid 7/29 (24%); DTIC + Vinblastin 6/34 (18%); DTIC + Procarbazin 4/32 (13%). Keine dieser Ansprechraten war im Vergleich zu den anderen als signifikant höher einzustufen. In sämtlichen 3 Gruppen lag die mittlere Überlebensdauer zwischen 3 und 5,5 Monaten und die Lebensverlängerung korrelierte auf signifikante Weise mit der klinischen Ansprechrate – die mittlere Überlebenszeit der auf die Therapie ansprechenden Patienten war 11 Monate. Eine andere randomisierte Studie, in der die Wirkung von DTIC + Hydroxurea + BCNU als Kombination mit dieser Kombinationschemotherapie plus BCG versus DTIC plus BCG miteinander verglichen wurde, führte zu den folgenden Ergebnissen: Eine RR von 31% wurde mit alleiniger Anwendung der kombinierten Chemotherapie erreicht. Diese Chemotherapie, verabreicht mit BCG, ergab eine RR von 27%, während die Therapie mit DTIC plus BCG zu einer RR von 18% führte [5]. Die Überlebenszeit, die in allen Gruppen durchschnittlich zwischen 5 und 7 Monaten lag, wurde durch die Zusammensetzung der Therapie nicht beeinflusst. In einer neueren skandinavischen Phase-III-Studie wurden 326 Patienten randomisiert und entweder mit DTIC (D) und Vindesin (V) mit oder ohne den Zusatz von Cisplatin (P) behandelt [6]. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Erhöhte Toxizität wurde in dem Behandlungsarm, in dem Platin verabreicht wurde, beobachtet. Weiterhin gibt es Berichte über 5 Studien, in denen die Behandlung einer Monotherapie mit DTIC mit verschiedenen anderen Therapieschemata verglichen wurde [7–11]. Eine erste randomisierte Phase-III-Studie verglich die DTIC-Monotherapie mit einer kombinierten Therapie, bestehend aus Vinblastin (V), Cisplatin (C) und Bleomycin (B) in 57 Patienten. Die RR betrug 14% bei Behandlung mit Dacarbazin und 10% bei Therapie mit VCB [7]. In einer ähnlichen Studie bekamen 119 Patienten mit disseminiertem Melanom entweder eine Behandlung nur mit DTIC oder DTIC kombiniert mit Vindesin (DV). Die Behandlung mit DTIC führte zu einer Gesamt-Ansprechraten von 18% (komplettes Ansprechen CR: 8%; partielles Ansprechen > 50% Reduktion des Tumors) PR: 10%, während die Behandlung mit DV eine Gesamt-Ansprechraten von 25% (CR: 13%; PR: 12%) ergab. Die Ansprechraten und die durchschnittlichen Zeiten des Ansprechens auf Therapie zwischen den beiden Behandlungsarmen waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich [8]. In einer neueren italienischen randomisierten Phase-II-Studie wurde eine Kombination mit DTIC, BCNU, Cisplatin und Tamoxifen (Dartmouth-Regimen) mit der Applikation von DTIC allein in wenigen Patienten (n = 60) verglichen. Die Gesamt-Ansprechraten betrug 26% in dem Arm mit der kombinierten Therapie und 5% in dem DTIC-Arm [9]. Eine vergleichbare multizentrische Phase-III-Studie mit 240 Patienten wurde in den USA durchgeführt [10]. Die mittlere Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung lag bei 7 Monaten und zwischen den beiden Be-

handlungsarmen konnte kein Unterschied in der Überlebenszeit festgestellt werden. Die Ansprechrate auf DTIC (RR = 10,2%) unterschied sich von der für das Dartmouth-Regimen (18,5%) statistisch nicht (p = 0,09). Nebenwirkungen wie Knochenmarksuppression, Übelkeit/Erbrechen und Müdigkeit waren bedeutend häufiger in Patienten in dem Dartmouth-Arm [10]. Diese letzten 2 Beispiele belegen, wie wichtig es ist, prospektiv-randomisierte Studien mit genügend großer Patientenzahl durchzuführen, um zu schlüssigen Ergebnissen zu kommen. In einer 5. Studie [11] wurde DTIC mit Temozolomid verglichen, eine neu entwickelte oral verabreichte Substanz mit der besonderen Fähigkeit, die Hirn-/Blutsschranke zu penetrieren. 305 Patienten wurden randomisiert. Für beide Gruppen ergab sich eine RR von ca. 13% und eine mittlere Überlebenszeit von ca. 7 Monaten. Die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) war signifikant länger in der Temozolomid-behandelten Gruppe (1,9 Monate) als in der DTIC-behandelten Gruppe (1,5 Monate).

Randomisierte Studien zu Therapien mit Zytostatika und Tamoxifen (TMX)

Fünf randomisierte Studien wurden durchgeführt, um die möglichen Vorteile einer Behandlung mit Tamoxifen (TMX) zu überprüfen [12–16]. Ausgehend von der Hypothese, dass endokrine Faktoren den klinischen Verlauf des Melanoms und das Ansprechen dieser Krankheit auf Behandlung beeinflussen, wurde eine erste randomisierte Studie mit insgesamt 117 Patienten initiiert, in der die Wirkung von DTIC allein mit einer Behandlung mit DTIC plus TMX verglichen wurde [12]. Die Gesamt-RR in dieser Studie war statistisch höher (28% vs. 12%) und die Überlebenszeit war länger (Durchschnitt: 48 vs. 29 Wochen) für Patienten, die mit DTIC plus TMX behandelt wurden, als für Patienten, die nur DTIC bekommen hatten [12]. Leider konnte eine solche positive Wirkung von TMX in drei darauf folgenden Studien nicht bestätigt werden. Rusthoven u. Mitarb. [13] berichteten über eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit dem Ziel, RR und Überlebenszeiten von Melanompatienten, die entweder mit dem Dartmouth-Regimen (BCNU, DTIC, Cisplatin, TMX) oder mit dieser dreifachen Kombination plus Placebo statt TMX behandelt wurden, zu vergleichen. Von 211 rekrutierten Patienten konnten 199 im Hinblick auf das Ansprechen und Toxizität ausgewertet werden. Die Gesamt-Ansprechraten betrug 21% (CR: 6%; PR: 14%) in der Gruppe mit der dreifachen Chemotherapie und 30% in der Gruppe mit dem Dartmouth-Regimen (CR: 3%; PR: 27%) (p = 0,187) [13]. 261 Patienten wurden in eine weitere Studie eingeschlossen, randomisiert und in einen von 4 Behandlungsarmen (DTIC allein, DTIC plus Interferon [IFN], DTIC plus TMX oder DTIC plus IFN plus TMX) eingeteilt [14]. 9 CR und 18 PR wurden in den Patienten beobachtet, die eine IFN-beinhalten- de Behandlung bekamen, während bei den Patienten, die kein IFN bekamen, 4 CR und 18 PR dokumentiert werden konnten. 5 CR und 20 PR gab es bei Patienten, die mit TMX behandelt wurden, verglichen mit 8 CR und 16 PR in jenen, die kein TMX bekamen. Diese Unterschiede in den klinischen Ansprechraten waren alle nicht signifikant, wie es zwischen keinen der verschiedenen Gruppen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit gab. Bedeutend mehr schwer wiegende und lebensbedrohliche toxische Vorfälle gab es allerdings unter Behandlung mit IFN [14]. Agarwala u. Mitarb. [15] führten eine randomisierte Studie bei 56 Patienten durch, um herauszufinden, ob bei einer

Therapie mit DTIC (D) und Carboplatin (C) bessere Ergebnisse durch den Zusatz von TMX erzielt werden könnten. Das klinische Ansprechen (C + D: 10,7%, C + D + TMX: 14,3%) und die durchschnittliche Überlebenszeit (C + D: 7 Monate, C + D + TMX: 4,6 Monate) für die beiden Therapien waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich [15]. Letztlich hat Creagan eine prospektive randomisierte klinische Phase-III-Studie an 184 Patienten durchgeführt [16]. Unter Verwendung der gleichen Anordnung wie in der Studie von Rusthoven [13] ergab die abschließende statistische Analyse, dass sich für keinen der maßgeblichen Parameter – weder in dem mittleren Zeitintervall bis zum Progress (ca. 3 Monate) noch in der mittleren Überlebenszeit (6,8 Monate) noch in der progressionsfreien oder gesamten Überlebenszeit – ein signifikanter Unterschied zeigte [16].

Randomisierte Studien zu Therapien mit Zytostatika und Zytokinen

Mehrere randomisierte Studien wurden durchgeführt, um die therapeutische Wirkung von Interferon (IFN) zu überprüfen. Schon vor 10 Jahren hat Falkson über eine Studie mit zwei Armen berichtet, in der die Wirkung von DTIC allein mit der Wirkung von DTIC plus IFN in 64 Patienten verglichen wurde. Diese Studie deutete auf eine signifikant bessere RR in IFN-behandelten Patienten (53%) als in Patienten behandelt mit DTIC allein (20%) [17]. In einer größer angelegten Phase-II-Studie von Thomson [18] mit einer ähnlichen Anordnung konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden. Als Ergebnis ergab sich eine Ansprechrate von 17% (DTIC) und von 21% (DTIC + IFN) in 170 Patienten, die nicht signifikant unterschiedlich waren. In einem Versuch, mehr über die Wirkung von IFN zu erfahren, wurde eine randomisierte Studie mit 3 Armen durchgeführt, um 2 verschiedene Dosierungen von IFN kombiniert mit DTIC im Vergleich zu DTIC allein zu prüfen [19]. 266 Patienten wurden durch Randomisierung in 3 verschiedene Behandlungsarme eingeteilt. Der Anteil des objektiv messbaren Ansprechens auf die Therapie in den 3 Gruppen (20%, 28%, und 23%) zeigten kaum Unterschiede und die Gesamt-Überlebenszeiten waren vergleichbar (ca. 12 Monate) [19]. Schließlich hat Falkson in der oben genannten Studie von 261 Patienten berichtet, die in einer randomisierten Studie in zwei der 4 Behandlungsarme (DTIC allein, DTIC plus Interferon [IFN], DTIC plus TMX oder DTIC plus IFN plus TMX) IFN erhalten haben [14]. Keine Unterschiede konnten in den Gruppen aufgezeigt werden.

Um die Wirkung von Interferon in Kombination mit Interleukin-2 zu überprüfen, wurde in einer Studie mit insgesamt 85 Patienten IFN zusammen mit hoch dosiertem intravenösem (IV) Bolus Interleukin-2 (IL-2) an einen Teil der Patienten verabreicht, während der andere Teil hoch dosierten IL-2 allein bekam [20]. Unter den Patienten, die nur IL-2 bekamen, gab es ein partielles klinisches Ansprechen von 5% (2/44 Patienten) verglichen mit 10% (4/41 Patienten) unter Behandlung mit der Kombination IL-2/IFN. Das positive Ansprechen auf die Behandlung währte durchschnittlich 11,5 Monate (Variationsbreite: 2,0 bis 15,7+ Monate). Beim Vergleich der mittleren Überlebenszeit (ca. 10 Monate) gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen den 2 Gruppen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die therapeutische Wirkung von hochdosiertem IL-2 (gemessen an der Ansprechrate) durch die Zugabe von IFN nicht gesteigert wurde

[20]. In einer vor kurzem veröffentlichten französischen Studie mit 117 Patienten wurde die Wirkung von IFN kombiniert mit Cisplatin plus IL-2 analysiert [21]. Die Gesamt-Überlebenszeit in beiden Armen war identisch (10,5 Monate) mit einer RR von 16% (6% CR, 10% PR) für den Arm ohne IFN und einer RR von 25% (3% CR, 22% PR) für den IFN-erhaltenden Arm. Der Unterschied erwies sich als nicht statistisch signifikant [21]. Keilholz ist der Frage nachgegangen, ob die Wirksamkeit einer Behandlung mit der Kombination von IFN mit IL-2 bei metastasiertem Melanoma durch die Beigabe von Cisplatin beeinflusst wird [22]. 138 Patienten wurden für die Studie rekrutiert. Objektiv ergab sich eine RR von 18% für die Behandlung ohne Cisplatin und von 33% mit Cisplatin ($p = 0,04$), allerdings ergab sich zwischen den Überlebenszeiten für die beiden Behandlungsarme kein statistisch signifikanter Unterschied. Rosenberg u. Mitarb. haben sich auch mit der Frage beschäftigt, ob die Wirksamkeit einer Chemotherapie gesteigert wird, wenn IFN und IL-2 noch zusätzlich angewendet werden [23]. 102 Patienten wurden prospektiv randomisiert, um entweder eine Chemotherapie bestehend aus DTIC, TXM und Cisplatin zu erhalten oder dieselbe Chemotherapie gefolgt durch die Verabreichung von IFN und IL-2 (Chemoimmuntherapie). In der randomisierten, nur Chemotherapie erhaltenen Gruppe wurden 14/52 objektive Reaktionen (27%; komplettes Ansprechen $n = 4$) beobachtet, während in den Patienten, die in die Gruppe mit einer Chemoimmuntherapie randomisiert wurden, 22/50 objektive Reaktionen (44%, komplettes Ansprechen $n = 3$) dokumentiert wurden. In beiden Behandlungsarmen war die Dauer der Teilreaktionen (PR) oft sehr kurz und im Hinblick auf die Überlebenszeit waren die Patienten, die nur eine Chemotherapie bekamen, etwas im Vorteil. In der Gruppe mit einer Chemoimmuntherapie war das Auftreten von toxischen Begleiterscheinungen häufiger [23]. Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) untersuchte die möglichen Vorteile einer Behandlung mit IL-2 in Kombination mit DTIC und IFN [24]. 290 Patienten wurden randomisiert. Zwischen den beiden Armen ergab sich kein Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt des Beginns der Behandlung (mittlere Zeit: 11 Monate für jede Gruppe) und das klinische Ansprechen unterschied sich zwischen den beiden Armen genauso wenig – wie an den folgenden Ergebnissen sichtbar wird: 18,0% objektives Ansprechen (9,7% PR; 8,3% CR) für den DTIC-Arm plus IFN- α , verglichen mit 16,1% (8,8% PR; 7,3% CR) für den Arm mit DTIC-Arm, IFN- α und IL-2 [24].

Schlussfolgerung

Eine vor kurzem erschienene Cochrane-Übersicht über klinische Studien [1] stellt fest, dass bisher noch keine klinische Studie die Überlegenheit einer Chemotherapie über die beste supportive Therapie für das metastasierende Melanom demonstrieren konnte. Um Klarheit darüber zu gewinnen, ob irgendeine Kombinationstherapie für die Behandlung des metastasierenden Melanoms zu besseren Ergebnissen hinsichtlich des klinischen Ansprechens und der gesamten Überlebensrate als die Standardbehandlung mit DTIC allein führt, wurde eine Meta-Analyse an 3273 Patienten aus 20 randomisierten Studien durchgeführt, um eine Monochemotherapie mit DTIC mit kombinierten Chemotherapien mit oder ohne zusätzliche Immuntherapie zu vergleichen [25]. Diese Analyse ergab einen „Odds Ratio“ (OR) von 1,23 (95% Konfidenzintervall [KI] 1,02 – 1,48). Damit wurde nach-

gewiesen, dass durch den Einsatz von kombinierten Therapien, z.B. Chemoimmuntherapie, die Ansprechrate gegenüber Therapie mit DTIC allein um 28% verbessert werden konnte. Die Kombination DTIC plus IFN führte zu einer Verbesserung von 53% (95% KI 1,10–2,13) verglichen mit der alleinigen Verabreichung von DTIC. Dies stellt eine größere Steigerung der Ansprechrate dar als diejenige, die für die Behandlung mit DTIC-enthaltenden Polychemotherapie-Schemata erreicht wurde (OR = 1,33 [95% KI 0,99–1,78]). Allerdings konnten keine Unterschiede in der allgemeinen Überlebensrate aufgezeigt werden. Von 4 Studien, die die Wirksamkeit von DTIC mit der von DTIC plus IFN direkt verglichen und hier auch besprochen wurden, gab es jedoch nur eine (die mit den wenigsten Patienten! [17]) [14,17–19], die eine vorteilhafte Wirkung von IFN nachwies. Dementsprechend konnte die Überlebenszeit auch nicht durch den Zusatz von mehreren Zytostatika und/oder TXM zu DTIC positiv beeinflusst werden. Allerdings wurde die Toxizität durch die Kombination bedeutend erhöht. Behandlungsprotokolle, die kein DTIC enthielten, boten auch keine Vorteile hinsichtlich des klinischen Ansprechens (OR = 0,77, 95% KI 0,45–1,32) [25]. Fazit: DTIC bleibt die Standardchemotherapie für das fortgeschrittene Melanom.

Literatur

- 1 Ahmann DL et al. Complete responses and long-term survivals after systemic chemotherapy for patients with advanced melanoma. *Cancer* 1989; 63: 224–227
- 2 Helmbach H et al. Drug-resistance in human melanoma. *Int J Cancer* 2001; 93: 617–622
- 3 Crosby T et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4. Oxford: Update Software, 2001
- 4 Wittes RE et al. Combination chemotherapy in metastatic malignant melanoma: a randomized study of three DTIC-containing combinations. *Cancer* 1978; 41: 415–421
- 5 Costanzi JJ et al. Combination chemotherapy plus BCG in the treatment of disseminated malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study. *Med Pediatr Oncol* 1982; 10: 251–258
- 6 Jungelius U et al. Dacarbazine-vindesine versus dacarbazine-vindesine-cisplatin in disseminated malignant melanoma. A randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1368–1374
- 7 Luikart SD et al. Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 164–168
- 8 Ringborg U et al. Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1989; 6: 285–289
- 9 Charion-Silenti V et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; 11: 189–196
- 10 Chapman PB et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745–2751
- 11 Middleton MR 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: 158–166. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000; 18: 2351. Comment in: *J Clin Oncol* 2000; 18: 2185
- 12 Cocconi G et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 1992; 327: 516–523. Comment in: *N Engl J Med* 1992; 327: 560–561. *N Engl J Med* 1993; 328: 140–141
- 13 Rusthoven JJ 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. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2083–2090
- 14 Falkson CI et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1743–1751
- 15 Agarwala SS et al. A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer* 1999; 85: 979–1984
- 16 Creagan ET et al. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1884–1890
- 17 Falkson CI et al. 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: 1403–1408
- 18 Thomson DB et al. Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. *Melanoma Res* 1993; 3: 33–138
- 19 Bajetta E et al. Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 806–811
- 20 Sparano JA et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1969–1977
- 21 Dorval T et al. Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alpha-2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Multicenter, parallel study. *Cancer* 1999; 85: 060–1066
- 22 Keilholz U et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2579–2588
- 23 Rosenberg SA et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 1999; 17: 968–975
- 24 Hauschild A et al. Dacarbazine and interferon alpha with or without interleukin 2 in metastatic melanoma: a randomized phase III multicentre trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). *Brit J Cancer* 2001; 84: 1036–1042
- 25 Huncharek M et al. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001; 11: 75–81