

# Sorafenib v léčbě generalizovaného maligního melanomu: přehled klinických studií

Josef Dvořák

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Současné možnosti léčby generalizovaného melanomu jsou velmi omezené. Současným standardem léčby IV. stadia melanomu je paliativní cytostatická chemoterapie, individuálně doplněná imunoterapií a/nebo paliativní radioterapií. Medián přežití nemocných s generalizovaným melanomem činí 6–10 měsíců. Nemocným s generalizovaným melanomem je vhodné nabídnout účast v klinických studiích. Toto sdělení se zabývá přehledem klinických studií se sorafenibem v léčbě generalizovaného melanomu. Sorafenib prokázal statisticky významné zlepšení přežití v randomizovaných studiích III. klinické fáze v léčbě pokročilého karcinomu ledviny a hepatocelulárního karcinomu, kde se stal součástí standard léčby. V léčbě generalizovaného melanomu je sorafenib dobře tolerován, v monoterapii však dosahuje nízké účinnosti. Vyšší účinnosti, při přijatelných vedlejších účincích je dosahováno kombinací sorafenibu s dalšími léky. Konečnou odpověď, zda sorafenib prokáže dostatečnou účinnost v léčbě generalizovaného melanomu, může dát pouze randomizovaná studie III. klinické fáze.

**Klíčová slova:** sorafenib, generalizovaný maligní melanom, cílená léčba, klinické studie.

## *Sorafenib in the treatment of generalized malignant melanoma: An overview of clinical trials*

The current therapeutic options for generalized melanoma are very limited. The current standard treatment of stage IV melanoma is palliative cytostatic chemotherapy, complemented by immunotherapy and/or palliative radiotherapy in individual cases. The median survival of patients with generalized melanoma ranges between 6 and 10 months. Patients with generalized melanoma should be offered participation in clinical trials. This paper presents an overview of the clinical trials of sorafenib in the treatment of generalized melanoma. Sorafenib showed a statistically significant improvement in survival in randomized phase III clinical trials in the treatment of advanced renal cancer and hepatocellular carcinoma where it became a part of standard treatment\*. Sorafenib is well tolerated in the treatment of generalized melanoma; however, it exhibits low efficacy when used as monotherapy. A higher efficacy, with acceptable adverse effects, is achieved with a combination of sorafenib and other drugs. A randomized phase III clinical trial is required to finally determine whether sorafenib can demonstrate sufficient efficacy in the treatment of generalized melanoma.

**Key words:** sorafenib, generalized malignant melanoma, targeted treatment clinical studies.

Onkologie 2009; 3(4): 235–241

## Úvod

Incidence melanomu v Evropě stoupá se zeměpisnou šířkou (typem kůže s nižším množstvím pigmentu) od roční incidence 3–5 případů na 100 000 obyvatel ve Středomořských zemích po 12–17 na 100 000 obyvatel ve Skandinávských zemích (1). V České republice dle posledních publikovaných údajů Českého webového portálu epidemiologie nádorů v roce 2005 činila roční incidence maligního melanomu 11,29 a mortalita 2,07 na 100 000 obyvatel (2). Incidence tohoto onemocnění každoročně stoupá.

Prognóza generalizovaného melanomu je velmi nepříznivá. Medián přežití nemocných s generalizovaným melanomem činí 6–10 měsíců, 5leté přežití méně než 5 % (3).

Možnosti léčby generalizovaného melanomu jsou velmi omezené. Současným standardem léčby IV. stadia melanomu je paliativní cytostatická chemoterapie, individuálně doplněná imunoterapií a/nebo paliativní radioterapií. Nejúčinnější cytostatika v monoterapii dosahují maximálně kolem 20 % léčebných odpovědí. Nejčastěji podáva-

ným cytostatikem je dakarbazin (4). Metaanalýza 20 randomizovaných studií (3 273 nemocných s generalizovaným melanomem), porovnávající účinnost monoterapie dakarbazinem a kombinované chemoterapie s/nebo bez imunoterapie, prokázala vyšší počet léčebných odpovědí kombinované léčby, zejména v kombinaci s interferonem alfa, bez rozdílu v přežití, v porovnání s monoterapií dakarbazinem (5).

Vysoké dávky interleukinu 2 vedou k objektivním odpovědím u 16 % nemocných, z toho u 6 % ke kompletním odpovědím (6). Vzhledem k významným vedlejším účinkům, zejména kardiiovaskulárním, lze léčbu vysokými dávkami interleukinu 2 nabídnout pouze vybraným nemocným (7). Kombinace chemoterapie s interleukinem 2 a/nebo interferonem alfa zvyšuje počet léčebných odpovědí, bez zlepšení přežití (5, 7). V randomizované studii doposud žádné schéma léčby neprokázalo zlepšení přežití generalizovaného melanomu (8).

Radikální radioterapie generalizovaného melanomu není používána z důvodu relativní

radiorezistence melanomu. Paliativní radioterapie může zmírnit symptomy nemocných s kostními metastázami, inoperabilními uzlinovými metastázami, mozkovými metastázami a při kompresi míchy (9).

Vzhledem k velmi omezeným možnostem současné léčby je vhodné nemocným s generalizovaným melanomem nabídnout účast v klinických studiích (8). Toto sdělení se zabývá přehledem klinických studií se sorafenibem v léčbě generalizovaného maligního melanomu.

## Mechanismus účinku sorafenibu

Melanom je spojen s aktivací specifických mutací (B-Raf, N-Ras a PTEN) nebo změnami ve stupni exprese různých proteinů (PTEN, Bcl-2, NF-κB, cdk2 a cyklinu D1) (10). Angiogeneze je charakteristickým znakem progresu melanomu (10). Sorafenib (dříve označovaný též BAY 43-9006) je perorální multikinázový inhibitor. Inhibuje aktivitu cílových receptorů přítomných v nádorových buňkách (C-Raf, B-Raf, V600E B-Raf, c-kit a FLT-3) a v cévním systému nádoru (C-Raf,

VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-beta). Sorafenib, chemicky 4-(4-3-[4-chlor-3-(trifluormet-hyl)fenyl]ureidofenoxy-N2-methylpyridin-2-karboxamid (bi-aryl-urea), má účinky jak antiproliferační, tak antiangiogenní vlastnosti, které byly prokázány in vitro i in vivo (11, 12).

Sorafenib v léčbě  
různých typů nádorů

Sorafenib prokázal statisticky významné zlepšení přežití v randomizovaných studiích III. klinické fáze v léčbě pokročilého světlobuněčného karcinomu ledviny (13) a hepatocelulárního karcinomu (14).

Účinnost sorafenibu v léčbě pokročilého karcinomu ledviny po léčbě cytokíny byla hodnocena v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii III. klinické fáze na 903 nemocných (13). Nemocní byli randomizovaně rozděleni na skupinu 451 nemocných, kteří užívali sorafenib 400 mg 2x denně, a skupinu 452 nemocných, kteří užívali placebo. Medián doby přežití bez progresce činil 5,5 versus 2,8 měsíce (p < 0,001) a medián celkové doby přežití 19,3 versus 15,9 měsíce (p = 0,015), obojí ve prospěch léčby sorafenibem (13).

Účinnost sorafenibu v léčbě pokročilého hepatocelulárního karcinomu bez předchozí onkologické léčby byla hodnocena v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii III. klinické fáze na 602 nemocných. Nemocní byli randomizovaně rozděleni na skupinu 299 nemocných, kteří užívali sorafenib 400 mg 2x denně a skupinu 303 nemocných, kteří užívali placebo. Doba přežití bez progresce činila 5,5 versus 2,8 měsíce (p = 0,000007) a medián celkové doby přežití 10,7 versus 7,9 měsíce, (p = 0,0006), obojí ve prospěch léčby sorafenibem (14).

V obou studiích bylo obdobné spektrum vedlejších účinků sorafenibu: průjem, nauzea, anorexie, hypertenze, rash, alopecie a hand-foot syndrom. Na základě výsledků těchto studií se sorafenib stal součástí standard léčby pokročilého karcinomu ledviny a hepatocelulárního karcinomu.

Sorafenib v monoterapii melanomu

Účinnost sorafenibu v monoterapii nemocných s generalizovaným melanomem hodnotily 2 studie II. klinické fáze.

V roce 2006 byla publikována studie II. klinické fáze na 37 nemocných s pokročilým melanomem, kteří byli léčeni monoterapií sorafenibem (15). Nemocní užívali sorafenib v dávce 400 mg 2x denně. Z celkového počtu 37 nemocných u 7 (19%) bylo dosaženo stabilizace onemoc-

nění, u 23 (62%) došlo k progresi onemocnění a 7 (19%) nebylo hodnotitelných. Medián doby přežití bez progresce činil 11 týdnů. Nejčastějším vedlejším účinkem léčby byla kožní toxicita: rash nebo deskvamace u 51 % a hand-foot syndrom u 35 % nemocných. Sorafenib v léčbě pokročilého melanomu byl dobře tolerován, v monoterapii však dosahoval nízké účinnosti (15).

V roce 2008 byla na konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO) prezentována studie II. klinické fáze na 37 nemocných s metastatickým melanomem (u 11 nemocných stadium M1a, u 10 M1b a u 16 M1c), kteří byli léčeni monoterapií sorafenibem (16). Nemocní užívali sorafenib 400 mg 2x denně, v intervalu 28 dní. Restagingová vyšetření byla prováděna vždy po 2 cyklech léčby. Léčba probíhala do progresce onemocnění. U nemocných byla pomocí průtokové cytometrie vyšetřena přítomnost mutace B-Raf: u 15 nemocných byla přítomna mutace a u 22 nemocných byl přítomen wild type B-Raf. Nebyl statisticky významný rozdíl v toxicitě léčby mezi oběma skupinami. Byla pozorována následující toxicita stupně 3: u 1 nemocného hand-foot syndrom, u 1 rash, u 1 únava a u 1 perforace střeva. Ze 37 nemocných bylo hodnotitelných 25. Po 2 cyklech bylo dosaženo ve skupině nemocných s mutací B-raf 1 částečné odpovědi a u 4 nemocných došlo k progresi onemocnění. Ve skupině nemocných s wild type B-raf bylo dosaženo u 2 nemocných částečné odpovědi, u 6 stabilizovaného onemocnění a u 12 došlo k progresi onemocnění. Dvanáct nemocných nebylo hodnotitelných, většinou z důvodu časné progresce. Sorafenib v monoterapii generalizovaného melanomu i dle této studie dosahoval nízké účinnosti (16). Proto byly iniciovány klinické studie kombinace sorafenibu s dalšími léky v léčbě generalizovaného melanomu.

Sorafenib a dakarbazin  
v léčbě melanomu

Sorafenib v kombinaci s dakarbazinem prokázal povzbudivou účinnost a přijatelnou toxicitu ve 2 studiích I. klinické fáze (17, 18) a 3 otevřených studiích II. klinické fáze (19, 20, 21). Proto byla iniciována randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem

kontrolovaná studie II. klinické fáze, která hodnotila účinnost sorafenibu v kombinaci s dakarbazinem v 1. linii léčby nemocných s neresekabilním melanomem III. nebo IV. stadia (22). Do studie bylo zařazeno 101 nemocných s pokročilým melanomem, bez předchozí chemoterapie, kteří byli randomizovaně rozděleni na 2 skupiny. Oběma skupinám byla podávána chemoterapie ve stejném složení: dakarbazin 1 000 mg/m<sup>2</sup> den 1, v intervalu 21 dní, maximálně 16 cyklů. Padesát nemocných současně s chemoterapií užívalo sorafenib (400 mg) 2x denně, den 1. až 21., a 51 nemocných užívalo placebo. Byl pozorován statisticky významný rozdíl v době přežití bez progresce po 6 měsících (41 % versus 19,5 %), po 9 měsících (22,2 % versus 12,2 %) a v mediánu doby přežití bez progresce (medián 21,1 versus 11,7 týdne; p = 0,039) vždy ve prospěch kombinace sorafenibu a dakarbazinu v porovnání s kombinací placebo a dakarbazinu. Takto úspěšný výsledek doby přežití monoterapií dakarbazinem, jako v kontrolní skupině nemocných v této studii, nebyl do té doby v žádné randomizované studii zaznamenán. V předchozích randomizovaných studiích činil medián doby přežití bez progresce léčbou dakarbazinem 1,5–1,6 měsíce (23, 24). V této studii činil medián doby přežití bez progresce v kontrolní skupině nemocných léčených dakarbazinem a placebem 11,7 týdne (2,7 měsíce), což je téměř dvojnásobně déle. Přesto bylo ve skupině nemocných léčených dakarbazinem a sorafenibem dosaženo téměř dvojnásobného zlepšení doby přežití bez progresce v porovnání s kontrolní skupinou. Rozdíl v celkové době přežití nedosáhl statistické významnosti (51,3 versus 45,6 týdne; p = 0,927, ve prospěch kombinace sorafenibu s dakarbazinem), což může být způsobeno malým počtem nemocných ve studii rozsahu II. klinické fáze. Sorafenib v kombinaci s dakarbazinem byl dobře tolerován. Na základě těchto výsledků jsou doporučeny další studie této kombinace v léčbě pokročilého melanomu (22).

V současné době probíhá 1 studie klinické fáze II, kombinace sorafenibu a dakarbazinu v léčbě pokročilého melanomu (tabulka 1).

Tabulka 1. Přehled 1 probíhající studie klinické fáze II, sorafenibu v kombinaci s dakarbazinem v léčbě melanomu, stav k 15. 8. 2009 (25)

| Stav k 15. 8. 2009                                                                                                                                                                        | Klinická fáze studie | Název studie                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| p                                                                                                                                                                                         | II.                  | Monocentric Pilot Study Investigating the Metabolic Activity of Melanoma in Vivo During Sorafenib and Dacarbazine |
| Zkratky k tabulkám 1 a 3 až 7: p – v současné době probíhá nábor nemocných do studie, np – v současné době neprobíhá nábor nemocných do studie, o – studie odložena, d - studie dokončena |                      |                                                                                                                   |

Sorafenib a temozolomid  
v léčbě melanomu

Temozolomid v léčbě pokročilého melanomu prokázal, v randomizovaných studiích, srovnatelnou účinnost s dakarbazinem při standardním dávkování (24) i zvýšeném dávkování temozolomidu (26).

Účinnost sorafenibu v kombinaci s temozolomidem v léčbě metastatického melanomu byla hodnocena v randomizované, 4-ramenné studii II. klinické fáze na celkovém počtu 147 nemocných, kteří mohli být předlčeni temozolomidem (27, 28). Nemocní užívali sorafenib (400 mg) 2x denně. Po 1 týdnu monoterapie sorafenibem začali současně užívat temozolomid. Nemocní bez mozkových metastáz a bez předchozí léčby temozolomidem byli randomizovaně rozděleni na skupinu, která užívala temozolomid ve zvýšené dávce 75 mg/m<sup>2</sup> den 1–7, 1x denně, po dobu prvních 6 z 8 týdnů, a na skupinu, která užívala temozolomid ve standardní dávce 150 mg/m<sup>2</sup>/den 1–5 v intervalu 28 dní. Nemocní po předchozí léčbě temozolomidem užívali kombinovanou léčbu se zvýšenou dávkou temozolomidu. Nemocní s mozkovými metastázami bez předchozí léčby temozolomidem užívali kombinovanou léčbu se standardní dávkou temozolomidu. Nebyla pozorována žádná kompletní odpověď. Výsledky léčby jsou shrnuty v tabulce 2. Byl pozorován následující výskyt toxicity stupně 3: hand-foot syndrom ve 14 %, rash 9 %, nauzea 9 % a průjem 5 %. Lymfopenie stupně 3 byla statisticky významně častější (p = 0,01) ve skupině nemocných léčených kombinovanou léčbou se zvýšenou dávkou temozolomidu (43 %) v porovnání se standardní dávkou temozolomidu. Přestože nebylo dosaženo kompletní odpovědi, bylo dosaženo relativně povzbudivého počtu částečných odpovědí u nemocných bez mozkových metastáz a překvapivě i s mozkovými metastázami po předchozí léčbě temozolomidem, při poměrně dobré toleranci léčby. Tato studie byla prezentována zatím formou přednášky a posterové diskuze se 2 abstrakty na konferencích ASCO v roce 2006 a 2007 (27, 28). K dalšímu zhodnocení tohoto schématu léčby by byl žádoucí plný text autorů studie s detailními daty.

V současné době probíhají 3 studie klinické fáze I a II, sorafenibu v kombinaci s temozolomidem v léčbě pokročilého melanomu (tabulka 3). Předběžné výsledky studie klinické fáze I/II, této kombinace, byly prezentovány na konferenci ASCO v roce 2009 (29). Nábor do této studie nadále pokračuje (1. řádek v tabulce 3).

Tabulka 2. Randomizovaná, 4-ramenná studie klinické fáze II, kombinace sorafenibu a temozolomidu

| Skupina nemocných        | S + TMZ zv                      | S + TMZ st                      | S + TMZ zv                          | S + TMZ st                   |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
|                          | bez MM, bez předchozí léčby TMZ | bez MM, bez předchozí léčby TMZ | s i bez MM, bez předchozí léčby TMZ | s MM, po předchozí léčbě TMZ |
| Počet nemocných          | 38                              | 40                              | 34                                  | 35                           |
| Medián počtu týdnů léčby | 18                              | 17                              | 8,5                                 | 15                           |
| PR %                     | 24                              | 15                              | 0                                   | 17                           |
| SD %                     | 39                              | 55                              | 27                                  | 49                           |
| Progrese %               | 37                              | 30                              | 73                                  | 34                           |

Zkratky: S – sorafenib, TMZ – temozolomid, zv – zvýšená dávka temozolomidu, st – standardní dávka temozolomidu, MM – mozkové metastázy, PR – částečná odpověď, SD – stabilizované onemocnění

Tabulka 3. Přehled 3 aktuálně probíhajících studií klinické fáze I a II, sorafenibu v kombinaci s temozolomidem v léčbě melanomu, stav k 15. 8. 2009 (25)

| Stav k 15. 8. 2009 | Klinická fáze studie | Název studie                                                                             |
|--------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| p                  | I., II.              | Sorafenib and Temozolomide in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma      |
| p                  | II.                  | Temozolomide and Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Melanoma |
| aktivní, np        | II.                  | Pilot Trial of „Chemo-Switch“ Regimen to Treat Advanced Melanoma                         |

Sorafenib a karboplatina,  
paklitaxel v léčbě melanomu

Maximální tolerovaná dávka, toxicita, farmakokinetika a účinnost sorafenibu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v léčbě pokročilého melanomu byla hodnocena ve studii I. klinické fáze na 24 nemocných, z toho 15 již bylo předlčeno (30). Léčbou touto kombinací bylo dosaženo u 1 nemocného kompletní odpovědi, u 9 částečné odpovědi, u 11 stabilizace onemocnění, u 2 došlo k progresi onemocnění a u 1 nemocného nebyla hodnotitelná odpověď pro časné zhoršení stavu. Celkový počet nemocných, kteří dosáhli kompletní odpovědi, částečné odpovědi nebo stabilizované onemocnění činilo přibližně 87 %. Sorafenib byl dobře tolerován. Nebyl prokázán vztah mezi přítomností mutace B-Raf a léčebnou odpovědí. Dle této studie byla doporučena dávka sorafenibu 400 mg 2x denně den 2–19, karboplatiny AUC 6 den 1 a paklitaxelu 225 mg/m<sup>2</sup> den 1, v intervalu 21 dní. Léčbu touto kombinací bylo doporučeno zhodnotit na větším souboru nemocných (30).

Na příznivé výsledky a doporučené dávky trojkombinace léků z této studie I. klinické fáze (30) navázaly 2 randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie III. klinické fáze, které hodnotily účinnost sorafenibu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v léčbě neresekabilního melanomu III. nebo IV. stadia, s obdobným designem.

Do první studie byli zařazováni nemocní ve 2. linii léčby, při progresi po léčbě dakarbazinem nebo temozolomidem. Tato studie již byla ukončena a výsledky publikovány (31).

Do druhé studie byli zařazováni nemocní v 1. linii léčby. V této studii (ECOG 2603), organizované Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl již ukončen nábor nemocných, ale studie ještě probíhá (32). Do studie bylo plánováno zařadit 800 nemocných, tato studie by měla být dokončena v dubnu 2010 (2. řádek v tabulce 4).

Do první studie bylo zařazeno 270 nemocných s pokročilým kožním melanomem, u kterých došlo k progresi po léčbě dakarbazinem nebo temozolomidem (31). Do studie nebyli zařazováni nemocní s aktivními mozkovými metastázami. Nemocní byli randomizovaně rozděleni na 2 skupiny. Oběma skupinám byla podávána chemoterapie ve stejném složení: karboplatina AUC 6 a paklitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> den 1, v intervalu 21 dní. 135 nemocných současně s chemoterapií užívalo sorafenib (400 mg) 2x denně, den 2 až 19, a 135 nemocných užívalo placebo. Medián doby přežití bez progrese činil ve skupině léčené chemoterapií a sorafenibem 17,4 týdne, ve skupině léčené chemoterapií a placebem 17,9 týdne. Takto úspěšný výsledek léčby samotnou kombinací karboplatiny a paklitaxelu nebyl do té doby v žádné studii zaznamenán. Doba přežití bez progrese v kontrolní skupině nemocných, kteří dostávali karboplatinu, paklitaxel a placebo činila 17,9 týdne, což je téměř dvojnásobně déle,

než bylo v předchozích studiích (33, 34). V předchozích 2 studiích, ve kterých byla hodnocena účinnost kombinace karboplatiny a paklitaxelu v léčbě generalizovaného melanomu, byly tyto léky podávány buď ve weekly režimu (33), nebo v intervalu cyklu 21 dní, avšak v odlišné dávce karboplatiny i paklitaxelu (34). Schéma podávání karboplatiny a paklitaxelu, které bylo poprvé použito ve výše uvedené studii I. klinické fáze (30) a následně ve 2 randomizovaných studiích III. klinické fáze, je doposud nejúčinnější (31). V této studii nebyla zaznamenána žádná kompletní odpověď. Ve skupině léčené chemoterapií a sorafenibem bylo dosaženo 12 % částečných odpovědí, ve skupině léčené chemoterapií a placebem 11 % částečných odpovědí. V obou skupinách nemocných byla doba do progresse delší při normální hodnotě laktát dehydrogenázy, než při zvýšené hodnotě. Medián celkového přežití v obou skupinách činil shodně 42 týdnů. Kožní toxicita, trombocytopenie stupně 3, průjem a únava byly častější ve skupině léčené chemoterapií a sorafenibem, než ve skupině léčené chemoterapií a placebem. V této studii přidání sorafenibu k chemoterapii karboplatina a paklitaxel nezlepšilo dobu přežití bez progresse ani dobu celkového přežití v porovnání s placebem. Tuto kombinaci nelze doporučit jako 2. linii léčby pokročilého melanomu. V obou skupinách léčených nemocných byla přijatelná toxicita, bez neočekávané nežádoucí příhody. Vzhledem k přijatelné toxicitě je sorafenib slibným kandidátem pro kombinovanou léčbu v jiných klinických studiích (31).

V současné době probíhá 1 studie klinické fáze II a 1 výše zmíněná randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie klinické fáze III, sorafenibu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem (tabulka 4).

Sorafenib v kombinaci s bevacizumabem a temozolomidem nebo oxaliplatinou v léčbě melanomu

Účinnost sorafenibu v kombinaci s bevacizumabem hodnotily 2 klinické studie, v jedné byla současně aplikována oxaliplatina (35) a ve druhé temozolomid (36).

Na konferenci ASCO v roce 2008 byla prezentována studie klinické fáze I/II, ve které byla hodnocena maximální tolerovaná dávka sorafenibu při fixní dávce bevacizumabu a oxaliplatinou a současně účinnost této kombinace v léčbě nemocných s metastatickým melanomem (35). Nemocným byla po celou dobu studie aplikována fixní dávka bevacizumabu 5 mg/kg

a oxaliplatinou 85 mg/m<sup>2</sup> v intervalu 2 týdnů. Počáteční dávka sorafenibu u prvních 6 nemocných činila 200 mg/m<sup>2</sup>. Léčebná odpověď byla hodnocena vždy po 3 cyklech. U 1 nemocného bylo dosaženo částečné odpovědi, u 2 nemocných smíšené odpovědi a u 3 nemocných došlo k progresi onemocnění. Toxicita stupně 4 – průjem se vyskytl u 1 nemocného. Jiná toxicita stupně III nebo IV nebyla pozorována. Nábor do této studie pokračuje (2. řádek v tabulce 5), nyní je plánováno zvýšení dávky sorafenibu na 400 mg/den (35).

Na konferenci ASCO v roce 2009 byla prezentována čínská klinická studie, ve které byla hodnocena účinnost trojkombinace sorafenibu, bevacizumabu a temozolomidu ve 2. linii léčby nemocných s akrálním melanomem IV. stadia (M1c) na 11 nemocných (36). Sorafenib byl podáván v dávce 400 mg 2x denně, den 1–28, temozolomid 200 mg/m<sup>2</sup>/den, den 1–5, a bevacizumab 5 mg/kg/den, den 1 a 14, interval cyklu činil 28 dní. Dle předběžných výsledků bylo u 1 nemocného dosaženo kompletní odpovědi, která trvá po dobu 5 cyklů. U 1 nemocného bylo dosaženo částečné odpovědi s redukcí nádoru o 69 %, která trvá po dobu 3 cyklů. U 1 nemocného bylo dosaženo částečné odpovědi s redukcí nádoru o 41 %, která trvá po dobu 6 cyklů. U 6 nemocných bylo dosaženo stabilizovaného onemocnění, u všech s redukcí nádoru v rozmezí 4%–21 %, které trvá po dobu více než 2 cyklů (v rozmezí 3–4 cyklů) a u 2 nemocných došlo k progresi po 1 cyklu. Toxicita byla hodnocena jako mírná. Bylo provedeno imunohistochemické vyšetření VEGFR, PDGFR, EGFR a CD117 z nádorové tkáně, ale nebyla nalezena korelace ke klinické odpovědi na léčbu.

Tabulka 4. Přehled 2 aktuálně probíhajících studií klinické fáze II a III, sorafenibu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v léčbě melanomu, stav k 15. 8. 2009 (25)

| Stav k 15. 8. 2009 | Klinická fáze studie | Název studie                                                                                                               |
|--------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| aktivní, np        | II.                  | Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Melanoma of the Eye                              |
| aktivní, np        | III.                 | Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma |

Tabulka 5. Přehled 3 aktuálně probíhajících studií klinické fáze I a II, sorafenibu v kombinaci s bevacizumabem v léčbě melanomu, stav k 15. 8. 2009 (25)

| Stav k 15. 8. 2009 | Klinická fáze studie | Název studie                                                                                              |
|--------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| aktivní, np        | I.                   | Sorafenib and Bevacizumab in Treating Patients With Refractory, Metastatic, or Unresectable Solid Tumors  |
| p                  | I., II.              | Sorafenib, Bevacizumab, and Oxaliplatin in Treating Patients With Metastatic Malignant Melanoma           |
| o                  | II.                  | Bevacizumab and Sorafenib in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma |

Nábor do této studie pokračuje, je plánováno do ní zařadit celkem 50 nemocných (36).

V současné době probíhají další 3 studie klinické fáze I a II, sorafenibu v kombinaci s bevacizumabem v léčbě melanomu (tabulka 5).

Sorafenib a temsirolimus v léčbě melanomu

Účinnost sorafenibu v kombinaci s temsirolimem v léčbě neresakabilního melanomu III. a IV. stadia hodnotila studie klinické fáze I/II na 22 nemocných (37). Do studie byli zařazeni i nemocní s mozkovými metastázami, pokud byli v posledních 3 měsících bez progresse. Sorafenib byl podáván v dávce 400 mg 2x denně a temsirolimus 25 mg intravenózně 1x týdně, oba preparáty ode dne 1, v intervalu 28 dní. Léčebná odpověď byla hodnocena po každých 2 cyklech. Dávku limitující toxicita byla trombocytopenie, hand-foot syndrom, elevace sérových transamináz a hypertriglyceridémie. Z 21 nemocných, u kterých byla hodnotitelná léčebná odpověď, bylo u 9 nemocných dosaženo stabilizace onemocnění (37).

V současné době probíhají 2 studie klinické fáze I a II, sorafenibu v kombinaci s temsirolimem v léčbě pokročilého melanomu (tabulka 6).

Sorafenib v kombinaci s dalšími léky v léčbě melanomu v aktuálně probíhajících klinických studiích

V současné době (15. 8. 2009), dle údajů <http://clinicaltrials.gov>, probíhá dalších 5 studií, z toho 1 studie klinické fáze I a 4 studie klinické fáze II, které hodnotí bezpečnost a účinnost kombinace sorafenibu s dalšími léky v léčbě pokročilého melanomu (tabulka 7). Předběžné výsledky studie klinické fáze I, která hodnotí

**Tabulka 6.** Přehled 2 aktuálně probíhajících studií klinické fáze I a II, sorafenibu v kombinaci s temsirolimem v léčbě melanomu, stav k 15. 8. 2009 (25)

| Stav k 15. 8. 2009 | Klinická fáze studie | Název studie                                                                                                                             |
|--------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| p                  | I., II.              | Sorafenib and Temsirolimus in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Unresectable Melanoma                                     |
| o                  | II.                  | Sorafenib With Either Temsirolimus or Tipifarnib in Treating Patients With Stage IV Malignant Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery |

**Tabulka 7.** Přehled 5 aktuálně probíhajících studií, 1 studie klinické fáze I a 4 studie klinické fáze II, sorafenibu v kombinaci s dalšími léky, stav k 15. 8. 2009 (25)

| Stav k 15. 8. 2009 | Klinická fáze studie | Název studie                                                                                                     |
|--------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| p                  | I.                   | Sorafenib and Isolated Limb Infusion of Melphalan in Treating Patients With Stage III Melanoma of the Arm or Leg |
| d                  | II.                  | Multicentre, Dose Finding, Ph II, CP-4055 in Comb. With Sorafenib – Patients With Metastatic Malignant Melanoma  |
| p                  | II.                  | Combined Treatment of Sorafenib and Pegylated Interferon α2b in Stage IV Metastatic Melanoma                     |
| p                  | II.                  | A Phase II Trial OF Carboplatin, ABL-007 (Abraxane) And Sorafenib (BAY 43-9006) in Metastatic Melanoma           |
| p                  | II.                  | Sorafenib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Stage III Melanoma                       |

bezpečnost a účinnost sorafenibu v kombinaci s izolovanou infuzí končetiny melfalanem u pokročilého melanomu končetiny, byly prezentovány na konferenci ASCO v roce 2009 (38). Nábor do této studie nadále pokračuje (1. řádek v tabulce 7). Předběžné výsledky studie klinické fáze II, která hodnotí účinnost sorafenibu v kombinaci s analogem cytarabinu, CP-4055 (Elacyt<sup>TM</sup>), byly prezentovány na konferenci ASCO v roce 2008 (39), (2. řádek v tabulce 7).

Závěr

Sorafenib v léčbě generalizovaného melanomu je dobře tolerován, v monoterapii však dosahuje nízké účinnosti. Dávka sorafenibu, způsob podání a spektrum vedlejších účinků je obdobné jako v léčbě pokročilého karcinomu ledviny nebo hepatocelulárního karcinomu. Vyšší účinnosti při přijatelných vedlejších účincích je v léčbě generalizovaného melanomu dosahováno kombinací sorafenibu s dalšími léky. Využití poznatků o molekulární různorodosti melanomu je potřebné v budoucnu brát v úvahu již ve stadiu plánování klinických studií. Konečnou odpověď, zda sorafenib prokáže dostatečnou účinnost v léčbě generalizovaného melanomu, může dát pouze randomizovaná studie III. klinické fáze. V současné době probíhá randomizovaná studie III. klinické fáze, ve které je hodnocena účinnost sorafenibu v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v 1. linii léčby pokročilého melanomu. Tato studie má být dokončena v dubnu 2010.

Práce byla podpořena  
výzkumným záměrem MZO 00 179906.

Literatura

1. Jost LM, Jelic S, Purkalne G; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 1): i66–68.

2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2009-7-13]. Dostupný z [www: http://www.svod.cz](http://www.svod.cz). Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861.

3. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 998–1012.

4. Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004; 40(12): 1825–1836.

5. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Research* 2001; 11(1): 75–81.

6. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2105–2116.

7. Schadendorf D, Algarra SM, Bastholt L, et al. Immunotherapy of distant metastatic disease. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 6): vi41–50.

8. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4(12): 748–759.

9. Kovařík J, Šlampa P. Zhoubné nádory kůže. s 189–203. V: Šlampa P, Petera J, et al. Radiační onkologie. Nakladatelství Galén Praha; Nakladatelství Karolinum Praha; 2007; 1. vydání, 457 s.

10. Sosman JA, Puzanov I. Molecular targets in melanoma from angiogenesis to apoptosis. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7 Pt 2): 2376–2383.

11. Egberts F, Kahler KC, Livingstone E, Hauschild A. Metastatic melanoma: scientific rationale for sorafenib treatment and clinical results. *Onkologie* 2008; 31(7): 398–403.

12. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(10): 3129–3140.

13. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–134.

14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390.

15. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a Phase II randomized discontinuation trial analysis. *Br J Cancer* 2006; 95(5): 581–586.

16. Min CJ, Liebes LF, Escalon J, et al. Phase II trial of sorafenib (S [BAY 43-9006]) in metastatic melanoma (MM) including detection of BRAF with mutant specific-PCR (MS-PCR) and altered proliferation pathways-final outcome analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26(15S) Suppl, Abstrakt 9072.

17. Eisen T, Ahmad T, Gore ME, et al. Phase I trial of BAY 43-9006 (sorafenib) combined with dacarbazine (DTIC) in metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S), Suppl, Abstract 7508.

18. Brendel E, Zafarana E, Figuerola C, et al. Pharmacokinetic results of a phase I trial of sorafenib (S) in combination with dacarbazine (DTIC) in patients with advanced metastatic melanoma or other solid tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S) Suppl, Abstract 2563.

19. Eisen T, Marais R, Affolter A, et al. An open-label phase II study of sorafenib and dacarbazine as first-line therapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S) Suppl, Abstrakt 8529.

20. Lorigan P, Corrie P, Chao D, Nathan P, Amad TXY. Phase II trial of sorafenib combined with dacarbazine in metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S), Suppl, Abstract 8012.

21. González-Larriba JL, Guillem V, Mármol M, et al. Open-label phase II study of sorafenib + dacarbazine in patients with advanced metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2008; 19 (8S) Suppl, Abstract 791P.

22. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, et al. Double-blind ranodmized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2178–2185.

23. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4738–4745.

24. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, 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(1): 158–166.

25. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health, <http://clinicaltrials.gov> – klíčová slova: sorafenib, melanoma.

26. Patel PM, Suciu S, Mortier L, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma: final results of the randomized phase III study (EORTC 18032). *Ann Oncol* 2008; 19 Abstract LBA8.

27. Amaravadi RK, Schuchter LM, Kamer 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. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S) Suppl, Abstract 8009.

28. Amaravadi RK, Schuchter LM, Kramer A, McDermott D, Giles L. Updated results of a randomized phase II trial comparing two schedules of temozolomide in combination with sorafenib in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S) Suppl, Abstract 8527.

- 29.** Robert C, Lazar V, Lacroix L, et al. Phase I/II study of the association of sorafenib and temozolomide (extended schedule) in patients with metastatic melanoma: A new clinical response profile with massive tumor necroses. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S) Suppl, Abstract 9062.
- 30.** Flaherty KT, Schiller J, Schuchter LM, et al. A phase I trial of the oral, multikinase inhibitor sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2008; 14(15): 4836–4842.
- 31.** Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(17): 2823–2830.
- 32.** Hersey P, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, et al. Small molecules and targeted therapies in distant metastatic disease. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6: vi35–40.
- 33.** Zimpfer-Rechner C, Hofmann U, Figl R, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma Res* 2003; 13(5): 531–536.
- 34.** 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(3): 283–286.
- 35.** McClay EF, Bessudo A, Frakes L, et al. A phase I/II trial of the combination of bevacizumab, oxaliplatin, and sorafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(15S) Suppl, Abstract 20020.
- 36.** Si L, Chi Z, Yuan X, et al. Durable response of the triple combination of temozolomide, sorafenib, and bevacizumab as second-line therapy for patients with stage IV acral melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 Suppl, Abstract e20010.
- 37.** Kim KB, Davies MA, Papadopoulos NE, et al. Phase I/II study of the combination of sorafenib and temsirolimus in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S) Suppl, Abstract 9026.
- 38.** McMahon N, Beasley GM, Sanders G, et al. A phase I study of systemic sorafenib in combination with isolated limb infusion with melphalan (ILI-M) in patients (pts) with locally advanced in-transit melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S) Suppl, Abstract 9065.
- 39.** Dueland S, Aamdal S, Lundgren L, et al. A multicentre, dose finding, phase II study of CP-4055 in combination with sorafenib in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: Suppl, Abstract 20029.

---

**MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.**

*Klinika onkologie a radioterapie*

*FN Hradec Králové*

*Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové*

*dvorakj@fnhk.cz*

---