

## ФОТЕМУСТИН ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

М.Е. Абрамов  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Представлен обзор многочисленных исследований, посвященных использованию препарата из группы нитрозопроизводных фотемустина для лечения диссеминированной меланомы кожи (ДМК). Фотемустин обладает уникальными фармакологическими свойствами, что позволяет использовать его у пациентов с ДМК в качестве первой линии лечения в комбинированных режимах химиотерапии с высокой эффективностью. Он идеально подходит для лечения церебральных метастазов. Препарат характеризуется невысокой токсичностью, отсроченной, обратимой и предсказуемой. Фотемустин удобен в применении и идеально подходит как для стационарного, так и для амбулаторного применения.*

**Ключевые слова:** диссеминированная меланома кожи, фотемустин, дакарбазин, интерферон альфа

Значительные успехи в лечении диссеминированной меланомы кожи (ДМК) основываются на развитии современной лекарственной терапии. Наибольший интерес представляет препарат Мюстофоран (фотемустин) из группы нитрозопроизводных, разработанный исследовательской группой Сервье. Препарат является производным нитрозомочевины и представляет собой алкилирующий агент, полученный путем присоединения радикала хлорэтилнитрозомочевины к фосфоаланину. Особые фармакологические свойства фотемустина связаны с присоединением фосфоаланинового вектора к радикалам хлорэтилнитрозомочевины.

Важной особенностью фотемустина является его способность хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер, что обусловлено его высокой липофильностью [1, 25]. Также показано, что фотемустин намного лучше, чем другие препараты из группы нитрозопроизводных, способен накапливаться в опухолевых клетках.

Противоопухолевая активность Мюстофорана реализуется на поздних этапах клеточного цикла – в фазах синтеза ДНК, его удвоения и в фазе митоза. Цитостатический эффект обусловлен алкилирующим действием на нуклеофильные группы или белки. Отличия от других производных нитрозомочевины заключаются в том, что фотемустин вызывает меньше разрывов одноцепочечной ДНК и создает больше перекрестных связей между нитями ДНК и белками.

На основании результатов фармакокинетических исследований показано, что до 60 % метаболитов препарата выводится с мочой и до 5 % – через кишечник [30].

При изучении острой токсичности на мышах установлено, что летальные дозы препарата LD10 и LD50 составляют 20 и 50 мг/кг соответственно. Изучение подострой токсичности проведено на крысах, собаках и обезьянах путем еженедельного внутривенного введения фотемустина в течение 3–5 недель. Хроническую токсичность изучали при внутривенном и внутривенном введении препарата в течение 6–12 месяцев. Наиболее значимой оказалась кумулятивная гематологическая токсичность (тромбоцитопения, лейкопения и в меньшей степени – анемия); почечная и печеночная токсичность была умеренной и менее выраженной в отличие от токсичности BCNU (кармустина) [30].

Активность фотемустина изучалась в многочисленных доклинических исследованиях. Сравнительные исследования BCNU и фотемустина, проведенные на клеточных линиях IGRM34 и IGRG88 медуллобластомы, показали значительное превосходство фотемустина в плане противоопухолевого действия.

Установлено, что чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии зависит от уровня O<sup>6</sup>-алкилгуанин-ДНК-алкилтрансферазы (АГТ) в опухоли [31, 32]. Также показано, что дакарбазин содействует снижению АГТ в новообразовании, что усиливает

противоопухолевый эффект нитрозопроизводных. Одним из важнейших механизмов действия этого препарата является его способность подавлять активность ряда ферментов, ответственных за репарацию ДНК.

Установлено, что терапевтический эффект алкилирующих агентов и препаратов из группы нитрозомочевины связан с образованием производных O<sup>6</sup>-алкилгуанина. Эти производные связываются с тиминем вместо цитозина во время репликации ДНК, что в конечном итоге приводит к блокированию пролиферации клеток и их гибели. Эффективность цитотоксического действия препаратов определяется действием пострепликативной системы репарации последовательностей O<sup>6</sup>-метилгуанин/тимин. АГТ отвечает за репарацию повреждений, вызванных O<sup>6</sup>-алкилгуанином. Этот фермент осуществляет перенос алкильной группы с O<sup>6</sup> атома гуанина ДНК на свой остаток цистеина [33]. При этом ДНК возвращается к нормальному немодифицированному состоянию и одновременно происходит инактивация АГТ.

В настоящее время фотемустин рекомендован к использованию только при лечении опухолей мозга и диссеминированной меланомы. Однако в последнее время проводятся многочисленные исследования по лечению фотемустинем еще ряда злокачественных опухолей, в т. ч. рака легкого, рака толстого кишечника, злокачественных лимфом, рака молочной железы, что в дальнейшем позволит значительно расширить показания к его назначению.

В 1989 г. опубликованы результаты крупного французского многоцентрового исследования II фазы, проведенного в 28 онкологических центрах. Исследование, в которое были включены 153 больных ДМК (25 % из них имели метастазы в головной мозг), продемонстрировало общую эффективность терапии фотемустином в 24,2 % случаев. При его применении в первой линии лечения эффективность составила 30,7 %, а у больных, получавших химиотерапию ранее, — 20 %. Медиана продолжительности ответа достигала 22 недели (от 7 до 80 недель); медиана выживаемости — 85 недель для пациентов, ответивших на проводимое лечение, 42 недели — для пациентов со стабилизацией заболевания и 17 недель — для пациентов с его прогрессированием. При метастазах в головной мозг эффективность лечения составила 25 % [2]. В дальнейшем в группе пациентов, эффективно ответивших на лечение, в 5 случаях удалось выполнить хирургическое удаление оставшейся опухоли. При динамическом наблюдении эти пациенты были живы в течение 7 лет без проявлений болезни [1]. Это послужило поводом для рекомендации сочетать лечение фотемустином с последующим хирургическим удалением метастазов (Richardet-E. и соавт., 1996). Фотемустин назначали в еженедельной дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 недель с интервалом в 5 недель. У пациентов с положительным эффектом или стабилизацией болезни лечение продолжали каждые 3 недели в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>. Гематологическая токсичность данного режима лечения была умеренной [2].

Khayat D., Jacquill C. и соавт. опубликовали данные лечения 39 пациентов с ДМК. Объективный эффект (полный эффект — ПЭ + частичный эффект — ЧЭ) составил 28,2 %. Авторы оценили токсичность режима как низкую [6].

По литературным данным, эффективность фотемустина была подтверждена результатами многочисленных исследований и составила от 16,7 до 47 % (ПЭ + ЧЭ). Schallreuter и соавт. показали повышение эффективности терапии фотемустином при сокраще-

нии времени его введения до 20–30 минут и периода между введениями препарата до 3 недель. Медиана длительности эффекта при этом составила от 20 до 34 недель.

Токсичность фотемустина в режиме монотерапии в основном гематологическая. Она предсказуема и обратима. При проведении исследований II фазы не было отмечено легочной токсичности, алопеции и постхимиотерапевтической астении. Тошнота и рвота были слабо выраженными и непродолжительными, полностью купировались стандартной антиэметической терапией. Лейкопения отмечена у 46 % пациентов начиная с 40-го дня и достигла максимума (III–IV степени) на 44-й день. Восстановление числа лейкоцитов происходило к 53-мудню. У 40,3 % больных тромбоцитопения III–IV степени начиналась с 30-го дня (пик достигнут на 35-й день). Восстановление числа тромбоцитов происходило к 43-му дню. Остальные проявления токсичности были кратковременными и, как правило, малозначимыми. Повышение уровня печеночных ферментов наблюдалось редко и было клинически незначимым. Некоторые авторы отметили легочную токсичность, возникшую при использовании высоких кумулятивных доз в сочетании с синергичными препаратами. В части случаев возникает острый фиброз, механизм развития которого остается неясным и способы его профилактики неизвестны [2].

До настоящего времени “золотым” стандартом лечения ДМК во многих странах остается дакарбазин с эффективностью около 20 %. Обращает на себя внимание сравнительное исследование (Hauschild A. и соавт., 2004) фотемустина и дакарбазина в первой линии лечения ДМК. Фотемустин вводили в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 3 недель, а дакарбазин — в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 недели. В группу пациентов, получавших фотемустин, были включены 112, а дакарбазин — 117 больных. Общая эффективность при лечении фотемустином (15,5 %) статистически значительно превосходила эффективность

при применении дакарбазина (7,2 %). Следует также отметить, что время до появления метастазов в головном мозге в группе больных, получавших дакарбазин, была достоверно короче (7,2 месяца), чем в группе фотемустина (22,7 месяца). Общая выживаемость также была достоверно выше в группе фотемустина (7,4 и 5,8 месяца соответственно). Не было получено статистически значимых различий в качестве жизни больных. Таким образом, токсичность фотемустина незначительно выше таковой дакарбазина, но она хорошо контролируется и является обратимой. С учетом низкого уровня токсичности и полученных результатов авторы рекомендуют использовать фотемустин для лечения ДМК в первой линии лечения [3, 27].

До настоящего времени остается открытым вопрос лекарственного лечения метастатического поражения головного мозга в случае невозможности использовать хирургический метод. С учетом особенностей фотемустина — его способности хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер, высокой липофильности — большинство исследований, проведенных в последнее время, посвящено изучению фотемустина в сочетании с лучевой терапией при лечении метастазов меланомы в головной мозг.

Было проведено рандомизированное исследование по оценке эффективности применения фотемустина в сочетании с лучевой терапией и только химиотерапии фотемустином, в которое вошли 39 пациентов. Все больные получали фотемустин в еженедельном режиме 100 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 недель с 5-недельным перерывом, далее лечение продолжали каждые 3 недели в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> до прогрессирования болезни. Лучевую терапию на область головного мозга в суммарной очаговой дозе 37,5 Гр в сочетании с терапией фотемустином провели 37 пациентам. Контроль болезни (объективный эффект + стабилизация болезни) в группе лучевой терапии в комбинации с фотемустином составил 47 %, а в группе химиотерапии — 30 %. Время до прогрессирования церебральных метастазов и общая выживаемость пациентов с метастазами меланомы

в головной мозг были значительно больше при использовании сочетанной химиолучевой терапии [5].

Фотемустин является алкилирующим агентом, поэтому его эффективность зависит от защитных факторов клетки. В частности, от активности АГТ, уменьшающей эффективность алкилирующих агентов (в т. ч. нитрозомочевины). Для нейтрализации этого действия может вводиться дополнительный алкилирующий агент.

Наиболее часто с этой целью применяли дакарбазин, который, как показано, снижает активность АГТ, насыщая субстратом ее активный центр, а затем назначали фотемустин. С учетом этого проводились исследования комбинаций фотемустина с дакарбазином или темозоломидом по следующей схеме: сначала вводили дакарбазин, затем (через 3 часа) фотемустин [7–9, 16]. Впервые такой режим использован Aamdal S. и соавт. Позднее другие исследователи изменяли дозу дакарбазина (800 мг/м<sup>2</sup> 1 день вместо 250 мг/м<sup>2</sup> 2 дня). Эффективность этой схемы возрастает с увеличением дозы


дакарбазина, однако возрастает и токсичность. Нейтропения IV степени и тромбоцитопения IV степени достигали частоты 19 и 42 % соответственно. В двух случаях отмечено развитие легочной токсичности (острый фиброз легких) с летальным исходом и неясным механизмом возникновения. Из-за высокого риска токсичности авторы рекомендуют использовать данный режим только в рамках контролируемых клинических исследований.

В литературе имеется много данных об использовании комбинации фотемустина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни и дакарбазина в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> с 15-го по 18-й день, далее – 5-недельный интервал. В последующем фотемустин применяли в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и дакарбазин – 250 мг/м<sup>2</sup> со 2-го по 5-й день. Объективный эффект комбинации составлял 33,3 %. У пациентов, ранее не получавших лечения, эффективность достигала 35 %. При метастазах в головной мозг эффективность составляла 28,6 %, висцеральных метастазах – 23,1 % и мягкотканых – 43,3 %. При использовании данной

комбинации отмечена умеренная токсичность: лейкопения III–IV степени – в 22,2 %, тромбоцитопения III–IV степени – в 20,3 % случаев [10, 11].

Сходные результаты были получены при использовании комбинации фотемустина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение первых 2 недель с дакарбазином в дозе 250 мг/м<sup>2</sup>, с 3-й недели в течение 4 дней, далее – перерыв на 4–5 недель. Поддерживающая терапия заключалась во введении фотемустина в 1-й день и дакарбазина в течение 4 последующих дней, интервал – каждые 3 недели. Общая эффективность у 103 пациентов, получавших данную схему, составила 27,2 % (ПЭ – 11,6 %). При висцеральных метастазах общий эффект зарегистрирован у 18 % больных, при мягкотканых – у 38 %. Средняя продолжительность эффекта составила 21,5 недели, медиана выживаемости больных с положительным эффектом – 43,5 недели [14].

В дальнейшем проводилось изучение этой комбинации с различными дозами и режимами введения препаратов. При увеличении дозы дакарба-



**ДИССЕМИНИРОВАННАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА**  
**ПЕРВИЧНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МОЗГА**

Благодаря своей оригинальной молекулярной структуре, обеспечивающей легкое проникновение в клетки опухоли и очень быстрое прохождение через гематоэнцефалический барьер, Мюстофоран доказал свою противоопухолевую активность при лечении:

- диссеминированной злокачественной меланомы, включая опухоли, локализованные в мозге (1);
- первичных злокачественных опухолей мозга (2) (3).

**Улучшение прогноза выживания при диссеминированной злокачественной меланоме**

При диссеминированной злокачественной меланоме, при общей величине терапевтического ответа в 24,2%, эффективность Мюстофорана при мозговых метастазах – 25%, вис-

церальных – 19,2% и невисцеральных – 31,8% (1). Терапевтический эффект статистически достоверно (p<0,001) влияет на профиль кривой выживаемости пациентов. Пациенты с положительным эффектом терапии имеют среднюю продолжительность выживания, равную 85 неделям, а с отрицательным – равную 17 неделям.

**Эффективность препарата, подтвержденная при первичных злокачественных опухолях мозга**

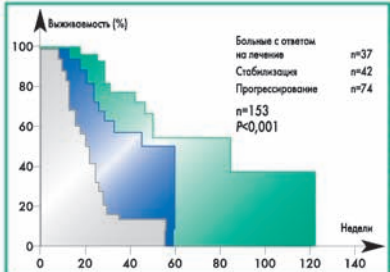
У больных с рецидивом злокачественной глиомы, ранее получивших лучевую терапию, Мюстофоран при монотерапии демонстрирует улучшение у 22,2% больных, а стабилизацию в 44,4% случаев. У каждого четвертого больного отмечен положительный эффект, когда Мюстофоран назначался как начальная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией (3).

При этих клинических ситуациях Мюстофоран замедляет развитие опухоли у 66% пациентов (2) (3).

**Качество жизни**

У каждого второго больного Мюстофоран не вызывает изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (1). Изменения гематограммы чаще всего выражены умеренно, отдаленны и обратимы.

Регистрационный номер: ПН#014231/01-2002



(1) Pr C. Jacquilat. Cancer 1990; 66 (9): 1873-8. Final report of the french multi-center phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases.

(2) Pr N. Namer. Rapport d'expertise, 1992

(3) Dr S. Bourdin. Rapport d'expertise, 1992

(4) Pr C. Jacquilat. Proc AACR 1989; abst. 1088

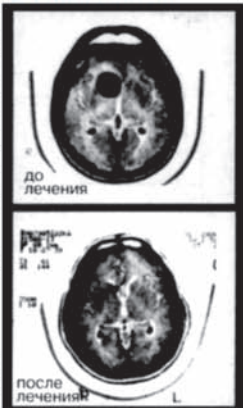



Рис. Сканограммы, демонстрирующие частичную регрессию метастазов злокачественной меланомы в мозге пациента, получившего Мюстофоран. Длительность эффекта: 30 (+) недель [1].



Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3  
Тел.: (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701

зина до 500 мг/м<sup>2</sup> в 15-й и 16-й дни с использованием той же дозы фотемустина 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни общая эффективность оказалась несколько ниже, чем в других исследованиях, и составила 11,7 % [16]. Такие же результаты лечения (общая эффективность – 11 %) были получены в исследовании, проведенном Seeberg A. и соавт. Дакарбазин вводили в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, фотемустин – 100 мг/м<sup>2</sup> через 24 часа, интервал – 4 недели. Однако следует отметить, что длительность эффекта в случаях успешного лечения оказалась высокой [15].

Эффективность комбинации фотемустина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, дакарбазина в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> в 15–16-й дни и виндезина в дозе 2 мг/м<sup>2</sup> в 15–16-й дни была оценена у 43 больных ДМК. Общий эффект составил 32 % (ЧЭ – 15 %) при его средней продолжительности 8 месяцев. Медиана выживаемости достигла 10 месяцев. Данная комбинация характеризовалась умеренной токсичностью и оказалась более эффективной при висцеральных метастазах, чем использование фотемустина или дакарбазина в монорежиме. Однако не было отмечено эффективности при метастазах в центральную нервную систему [13].

Перспективной схемой лечения ДМК является комбинация фотемустина и темозоломида. В исследование были включены 40 пациентов, которым фотемустин вводили в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> в 3-й день каждые 3 недели и темозоломид в дозе 125 мг/м<sup>2</sup> в 1–7-й дни. Объективный эффект от лечения составил 35 % (включая 7,5 % ПЭ и 27,5 % ЧЭ). Медиана выживаемости достигла 6,7 месяца. Токсичность данного режима была умеренной. Из гематологической токсичности наиболее значимой оказалась тромбоцитопения [28].

До настоящего времени лечение метастатического поражения печени для клиницистов остается трудной задачей. Высокая эффективность показана при внутриартериальном введении фотемустина при печеночных метастазах меланомы кожи. Общий эффект лечения (из 13 оцененных пациентов) составил 61,5 %

(в т. ч. 15,4 % ПЭ). Медиана длительности ответа составила 14 недель, а медиана выживаемости – 30 недель [17].

Эффективность химиотерапевтического лечения метастазов меланомы глаза в печень крайне низка. Однако при использовании внутриартериальной химиотерапии фотемустинотом эффективность составляет от 28,5 до 40 % с длительностью эффекта 11 месяцев и медианой выживаемости 14 месяцев [24–26].

Показаны хорошие результаты лечения с использованием комбинаций на основе фотемустина при изолированной перфузии конечности с гипертермией. Дакарбазин в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> вводили системно за 4 часа до фотемустина, который применяли внутриартериально болюсно в дозе 100–150 мг/м<sup>2</sup>. Эффективность терапии составила 80 % (при 53,3 % ПЭ). Эффективность сравнима с таковой при лечении мелфаланом, но со значительно меньшей токсичностью [18].

Комбинация химиотерапевтических препаратов с тамоксифеном основана на наличии у пациентов с меланомой эстрогеновых рецепторов в опухолевых клетках [4]. Фотемустин 100 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 недели и тамоксифен 160 мг/сут в течение 7 дней (со 2-го курса) получали 66 пациентов. Общая эффективность составила 22,7 %, медиана выживаемости – 6,4 месяца. Токсичность данного режима была высокой (тромбоцитопения, отоготоксичность, тошнота/рвота, тромботические осложнения) [19].

Данные по эффективности комбинации фотемустина с интерферонами или интерлейкином-2 неоднозначны. Сочетание фотемустина с интерфероном альфа и/или с интерлейкином-2, по данным различных авторов, не повышает ни общую эффективность, ни выживаемость [23]. Однако, согласно данным других авторов, комбинация фотемустина с интерфероном альфа увеличивает продолжительность регресса и частоту ПЭ.

В амбулаторной практике предложен следующий режим химиотерапии [22]: фотемустин 100 мг/м<sup>2</sup> в 8-й, 15-й и 22-й дни + индукция интерфероном альфа в дозе 10 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю, перерыв – 5 недель.

Далее – поддерживающая терапия интерфероном альфа в дозе 10 млн ЕД подкожно в 1-й, 3-й и 5-й дни и фотемустин на 8-й день каждые 4 недели. Медиана длительности эффекта составила 34 недели при общей эффективности 28 % (ПЭ – 8 %). Отмечена высокая длительность ПЭ – 73 недели. Токсичность данного режима умеренная, в основном гематологическая.

Сорока трем пациентам, ранее не получавшим лечение, фотемустин вводили в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, дакарбазин 250 мг/м<sup>2</sup> со 2-го по 5-й день каждые 3 недели, интерферон альфа-2а в дозе 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю до прогрессирования. Общая эффективность терапии составила 40 % (9 % – ПЭ). Медиана длительности эффекта достигала 24 недель, а медиана выживаемости – 40 недель. Авторы отметили высокую активность этого режима как при висцеральных, так и при мягкотканых метастазах. Токсичность режима была в основном гематологической. Нейтропения и тромбоцитопения наблюдались в 67 и 51 % случаев соответственно, но токсичность IV степени имела место только в 2 и 5 % случаев [29]. При добавлении в комбинацию цисплатина эффективность не увеличивалась, а токсичность значительно возрастала.

Комбинированную схему химиотерапии получили 60 пациентов: фотемустин – 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, дакарбазин – 300 мг/м<sup>2</sup> во 2–4-й дни и цисплатин – 25 мг/м<sup>2</sup> в 3-й и 4-й дни, интервал – 3 недели. Интерферон альфа в дозе 3 млн ЕД внутримышечно назначался 3 раза в неделю. Медиана выживаемости составила 36 недель. Частота объективного эффекта достигала 38,3 % (ПЭ – 18 %). Авторы отметили высокую продолжительность полной ремиссии: из 11 больных с ПЭ у 4 (36 %) длительность эффекта составила от 163 до 176 недель. Токсичность режима высокая – нейтропения и тромбоцитопения III–IV степени наблюдались в 40 и 50 % случаев соответственно [21].

Таким образом, фотемустин обладает уникальными фармакологическими свойствами, что позволяет использовать его у пациентов ДМК с высокой эффективностью в качестве первой линии лечения в комбинированных

режимах химиотерапии. Он идеально подходит для лечения церебральных метастазов. Препарат характеризуется

невысокой токсичностью, отсроченной, обратимой и предсказуемой. Фотемустин удобен в использовании

и идеально подходит как для стационарного, так и для амбулаторного применения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Petit T, Borel C, Rixe O, et al. Complete remission seven years after treatment for metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1996;77:900–02.
- Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. Final report of the French multicentric phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patient with disseminated malignant melanoma including patient with cerebral metastases. *Cancer* 1990;66:1873–78.
- Hauschild A, Avril M, Aamdal S, et al. Fotemustine versus Dacarbazine as first line treatment in disseminated malignant melanoma with or without brain metastases: A randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2004;13 (Suppl. 5):157.
- Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29(5):427–45.
- Mornex F, Thomas L, Mohr P, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2003;13(1):97–103.
- Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1990;25:263–66.
- Gerson S. Modulation of human lymphocyte O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase by Streptozotocin in vivo. *Cancer Res* 1989;49:3134–38.
- Lee SM, Thatcher N, et al. In vivo depletion of O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA alkyltransferase in lymphocytes and melanoma of patients treated with CB 10-277, a new DTIC analogue. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31:240–46.
- Lee SM, Thatcher N, Marginson GP. O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA alkyltransferase depletion and regeneration in human peripheral leukocytes following Dacarbazine and Fotemustine. *Cancer Res* 1991; 51:619–23.
- Avril MF, Bonnetterre J, Cupssol D, et al. Fotemustine plus dacarbazine for malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1992;28A(11): 1807–11.
- Avril MF, Bonnetterre J, Delaunay M, et al. Combination chemotherapy of dacarbazine and fotemustine in disseminated malignant melanoma. Experience of the French Study Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;27:81–84.
- Rixe O, Borel C, Paraiso D, et al. Fotemustine, Dacarbazine, Vindesine combination chemotherapy in advanced malignant melanoma: a phase II study of 43 patients. *Melanoma Res* 1995;5(6):419–24.
- Avril MF, Bonnetterre J, Cupissol D, et al. Fotemustine plus dacarbazine for malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1992;28A(11): 1807–11.
- Seeber A, Binder M, Steiner A, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus fotemustine. *Eur J Cancer* 1999;35(7):1163–64.
- Merimsky O, Inbar M, Chaitchik S. Fotemustine and DTIC combination in patients with disseminated malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 1992;15(1):84–86.
- Khayat D, Cour V, Bizzari JP, et al. Fotemustine (S 10036) in the intra-arterial treatment of liver metastasis from malignant melanoma. A phase II Study. *Am J Clin Oncol* 1991;14(5):400–04.
- Pontes JL, Lopes M, Ribeiro M, et al. Santos Isolated limb perfusion with fotemustine after chemosensitization with dacarbazine in melanoma. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl. 6):83.
- Semb KA, Aamdal S, Bohmann T, et al. Clinical experience of fotemustine, cisplatin and high dose tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res* 1998;8(6):565–72.
- Richard MA, Grob JJ, Zarrou H, et al. Combined treatment with dacarbazine, cisplatin, fotemustine and tamoxifen in metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res* 1998;8(2):170–74.
- Daponte A, Ascierto PA, Gravina A, et al. Italian Cooperative Oncology Group. Cisplatin, dacarbazine, and fotemustine plus interferon alpha in patients with advanced malignant melanoma. A multicenter phase II study of the Italian Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2000;89(12):2630–36.
- Weichenthal M, Mohr P, Stephan U, et al. Fotemustine and interferon alpha2b in metastatic malignant melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124(1):55–59.
- Terheyden P, Becker JC, Kampgen E, et al. Sequential interferon-alpha2b, interleukin-2 and fotemustine for patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2000; 10(5):475–82.
- Egerer G, Lehnert T, Max R, et al. Pilot study of hepatic intraarterial fotemustine chemotherapy for liver metastases from uveal melanoma: a single-center experience with seven patients. *Int J Clin Oncol* 2001;6(1):25–28.
- Woll E, Bedikian A, Legha SS. Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease. *Melanoma Res* 1999;9(6):575–81.
- Leyvraz S, Spataro V, Bauer J, et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2589–95.
- Avril M, Aamdal S, et al. Fotemustine versus Dacarbazine as first line treatment in disseminated malignant melanoma: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1118–25.
- Tas F, Camlica H, Topuz E. Temozolomide in combination with Fotemustine in patients with metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(2):293–98.
- Comella P, Daponte A, Casaretti R, et al. Fotemustine and dacarbazine plus recombinant interferon alpha 2a in the treatment of advanced melanoma. *Eur J Cancer* 1997;33(8):1326–29.
- De Rossi A, Rossi L, Laudisi A, et al. Focus on Fotemustine. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25(4):461–68.
- Egyhazi S, Margison GP, Hansson J, et al. Immunohistochemical examination of the expression of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase in human melanoma metastases. *Eur J Cancer* 1997;1:129–34.
- Ma S, Egyhazi S, Martenhed G, et al. Analysis of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase in melanoma tumours in patients treated with dacarbazine-based chemotherapy. *Melanoma Res* 2002;12(4):335–42.
- Pegg AE, Byers TL. Repair of DNA containing O<sup>6</sup>-alkylguanine. *FASEB J* 1992;6:2302–10.