

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrCeeNU*

(lomustine - CCNU)

Capsules; 10, 40 et 100 mg

Agent antinéoplasique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

* MC de Bristol-Myers Squibb Company utilisée
sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

Date de préparation:
le 4 juillet 1974

Date de révision:
le 24 février 2009

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

CeeNU

(Iomustine - CCNU)

Capsules; 10, 40 et 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

AVERTISSEMENT: CeeNU (LOMUSTINE - CCNU) EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUE SEULS DES MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTINÉOPLASIQUE DEVRAIENT ADMINISTRER (SE RÉFÉRER AUX SECTIONS MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). ON DOIT EFFECTUER DE MANIÈRE RÉGULIÈRE DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES AINSI QUE DES ÉPREUVES DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE. IL FAUT CESSER L'EMPLOI DU MÉDICAMENT EN PRÉSENCE D'UNE MYÉLOSUPPRESSION ANORMALE.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CeeNU (Iomustine-CCNU) est généralement considéré comme un agent alkylant, mais, comme les autres nitrosourées, il peut aussi inhiber plusieurs mécanismes enzymatiques clés.

CeeNU peut être administré par voie orale. À la suite de l'administration orale de doses de CeeNU radioactif allant de 30 mg/m² à 100 mg/m², environ la moitié du médicament radioactif a été excrétée dans les 24 heures. La demi-vie sérique du médicament ou de ses métabolites, ou des deux, se situe entre 16 heures et 2 jours. Quinze minutes après l'administration intraveineuse, les concentrations tissulaires sont comparables aux concentrations plasmatiques.

En raison de sa forte liposolubilité et de l'absence relative d'ionisation à un pH physiologique, CeeNU traverse assez efficacement la barrière hémato-encéphalique. Les taux de radioactivité dans le liquide

céphalo-rachidien (LCR) sont supérieurs de 50 p. cent ou plus à ceux mesurés simultanément dans le plasma.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

CeeNU (Iomustine-CCNU) est indiqué comme traitement adjuvant à la chirurgie et à la radiothérapie, ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques dans les cas suivants:

1. Tumeurs cérébrales - primitives et métastatiques, chez les patients ayant déjà subi les interventions chirurgicales ou la radiothérapie appropriées, ou les deux.
2. Cancer du poumon - cellules de l'épithélium malpighien, cancer anaplasique à grandes cellules et adénocarcinome. CeeNU a été utilisé seul et en association avec d'autres agents antinéoplasiques appropriés, comme la cyclophosphamide.
3. Mélanomes malins - en monothérapie ou en association à d'autres médicaments actifs, par exemple la vincristine.
4. Maladie de Hodgkin - en monothérapie ou en association à d'autres médicaments actifs.
5. Carcinome du sein - au stade avancé lorsque les traitements traditionnels ont échoué.

CeeNU a été employé dans les cas d'adénocarcinome à cellules du rein bien que le taux de rémission soit faible dans ce type de cancer à caractère résistant. Des réactions favorables ont été observées chez les patients souffrant de lymphomes non apparentés à la maladie de Hodgkin, de carcinomes ovarien et pancréatique, mais les données sont insuffisantes pour faire une recommandation définie.

CONTRE-INDICATIONS

CeeNU (Iomustine-CCNU) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament. Il est également contre-indiqué chez les patients atteints de leucopénie ou de thrombopénie graves, ou des deux à la fois.

MISE EN GARDE

CeeNU (Iomustine-CCNU) devrait être administré par des spécialistes expérimentés dans la chimiothérapie des néoplasies.

La myélosuppression à retardement, notamment la thrombopénie et la leucopénie, qui peut contribuer aux hémorragies et aux infections affligeantes chez un patient déjà compromis, est l'effet toxique de CeeNU le plus courant et le plus grave.

On devrait effectuer une numération globulaire hebdomadaire, pendant une période d'au moins 6 semaines, après l'administration de la dose (se référer à la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES). À la posologie recommandée, les cures de CeeNU ne devraient pas être administrées à une fréquence inférieure à 6 semaines.

La toxicité médullaire de CeeNU est cumulative, par conséquent, on doit songer à adapter la dose selon le nadir des numérations globulaires de la dose antérieure (se référer au tableau Adaptation de la dose dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On devrait faire preuve de prudence lorsqu'on administre CeeNU à des patients dont la numération des plaquettes, des leucocytes ou des érythrocytes circulants est réduite (se référer à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La toxicité pulmonaire de CeeNU semble être reliée à la dose (se référer à la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

On a signalé que l'utilisation prolongée de nitrosourées pourrait être associée à l'apparition de tumeurs secondaires.

Des épreuves des fonctions hépatique et rénale doivent être effectuées à intervalles réguliers (se référer à la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Grossesse

L'innocuité durant la grossesse n'a pas été établie. CeeNU est embryotoxique et tératogène chez les rates et embryotoxique chez les lapines à des doses correspondant à celles administrées chez les humains. Si ce médicament est administré alors que la patiente est enceinte ou le devient, elle devrait être informée des risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer devraient être avisées de prendre des mesures contraceptives appropriées.

Carcinogène, mutagène, altération de la fertilité

CeeNU est cancérigène chez les rats et les souris; il entraîne une augmentation marquée de l'incidence tumorale à des doses similaires à celles utilisées en clinique.

Le traitement aux nitrosourées présente un potentiel cancérigène. On a signalé l'apparition d'une leucémie aiguë et de dysplasies médullaires à la suite d'un traitement aux nitrosourées.

CeeNU affecte aussi la fertilité chez les rats mâles à des doses quelque peu supérieures à celles utilisées chez l'homme.

Allaitement

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que CeeNU présente un potentiel de réactions défavorables graves chez les nourrissons allaités, on devrait, soit arrêter l'allaitement ou interrompre le traitement en tenant compte de l'importance de la thérapeutique pour la mère.

PRÉCAUTIONS

En raison de la myélosuppression à retardement, on devrait effectuer des numérations globulaires toutes les semaines, pendant au moins six semaines après l'administration d'une dose.

On devrait effectuer une épreuve fonctionnelle respiratoire de base, puis répéter fréquemment ce test au cours du traitement. Les patients dont les résultats initiaux sont inférieurs à 70 p. cent de la capacité vitale maximale ou de la capacité de diffusion pour le monoxyde de carbone (DL_{co}) prévues, sont particulièrement à risque.

Puisque CeeNU (Iomustine-CCNU) peut provoquer une dysfonction hépatique, on recommande d'effectuer à intervalles réguliers des épreuves de la fonction hépatique.

Il est également recommandé d'effectuer à intervalles réguliers des épreuves de la fonction rénale.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

1. Appareil gastro-intestinal: Des nausées et des vomissements peuvent survenir de 3 à 6 heures après l'administration d'une dose orale et persistent habituellement pendant moins de 24 heures. La fréquence et la durée de ces effets peuvent être réduites par l'emploi d'antiémétiques avant l'administration de CeeNU (Iomustine-CCNU) chez le patient à jeun.
2. Toxicité hématologique: La toxicité la plus grave et la plus fréquente de CeeNU est la myélosuppression à retardement. Elle est liée à la dose et survient habituellement de quatre à six semaines après l'administration du médicament. La thrombopénie se manifeste environ quatre semaines après l'administration du traitement et persiste pendant une à deux semaines. La leucopénie survient de cinq à six semaines après l'administration d'une dose de CeeNU et persiste environ de une à deux semaines.

La numération leucocytaire chez environ 65 p. cent des patients recevant 130 mg/m^2 est inférieure à $5\,000/\text{mm}^3$. Dans 36 p. cent des cas, elle a chuté au-dessous de $3\,000/\text{mm}^3$. La thrombopénie est généralement plus grave que la leucopénie. Toutefois, elles pourraient toutes deux limiter la dose.

CeeNU peut provoquer une myélosuppression cumulative qui se manifeste par des indices de

dépression plus nombreux ou une dépression de durée plus prolongée après des doses répétées.

La présence d'une leucémie aiguë et de dysplasies médullaires a été signalée chez des patients ayant suivi un traitement prolongé aux nitrosourées. On a aussi noté l'apparition d'anémie, mais elle est moins grave et moins fréquente que la thrombocytopénie ou la leucopénie.

3. Toxicité pulmonaire: La toxicité pulmonaire caractérisée par des infiltrats pulmonaires ou des fibroses, ou les deux, a rarement été signalée au cours d'un traitement avec CeeNU. La toxicité s'est installée six mois ou plus après le début du traitement à des doses cumulatives de CeeNU habituellement supérieures à 1 100 mg/m². On a signalé un cas de toxicité pulmonaire à une dose cumulative de seulement 600 mg.

On a signalé l'apparition à retardement de fibrose pulmonaire jusqu'à 15 ans après l'arrêt du traitement chez des patients atteints de tumeurs intracrâniennes et ayant été traités avec des nitrosourées apparentés au cours de l'enfance et au début de l'adolescence.

4. Autres toxicités: Stomatite, alopecie et anémie ont été peu fréquemment observées.

Les réactions neurologiques comme la désorientation, la léthargie, l'ataxie et la dysarthrie ont été observées chez certains patients recevant CeeNU. Toutefois, le lien avec le médicament demeure incertain.

5. Néphrotoxicité: Des anomalies rénales telles que la diminution de la taille du rein, l'urémie graduelle et l'insuffisance rénale ont été signalées chez les patients qui ont reçu de fortes doses cumulatives après un traitement prolongé avec CeeNU ou des nitrosourées. L'altération des reins a aussi été signalée occasionnellement chez des patients ayant reçu des doses totales plus faibles.
6. Hépatotoxicité: Une hépatotoxicité réversible se manifestant par une élévation des taux de transaminase, de phosphatase alcaline et de bilirubine a été signalée chez un faible pourcentage de patients ayant reçu CeeNU.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Dans le cas de surdosage, on doit instituer un traitement symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée de CeeNU (Iomustine-CCNU) chez les adultes et les enfants est de 130 mg/m² administrée en une seule fois, par voie orale, toutes les 6 semaines.

Chez les patients présentant une fonction médullaire compromise, la dose devrait être réduite à 100 mg/m², toutes les 6 semaines.

On peut répéter le traitement avec CeeNU lorsque les éléments du sang circulant sont revenus à des valeurs acceptables (plaquettes au-dessus de 100 000/mm³, leucocytes au-dessus de 4 000/mm³). Il est essentiel de surveiller étroitement les numérations globulaires et de ne pas répéter le traitement avant six semaines en raison du fait que la toxicité hématologique est retardée et cumulative.

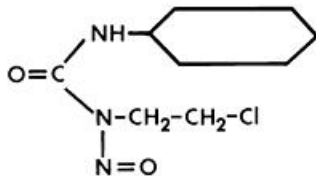
Les doses ultérieures à la dose initiale doivent être adaptées selon la réponse hématologique à la dose antérieure. Le tableau suivant est suggéré comme guide d'adaptation posologique:

Nadir après la dose antérieure		Pourcentage de la dose antérieure à administrer
Leucocytes	Plaquettes	
> 4 000	> 100 000	100%
3 000 à 3 999	75 000 à 99 999	100%
2 000 à 2 999	25 000 à 74 999	70%
< 2 000	< 25 000	50%

Lorsque CeeNu est utilisé en concomitance avec des médicaments myélo-dépresseurs, les doses doivent être adaptées en conséquence.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Chimie:



Nom commercial:	CeeNU
Dénomination Commune:	Lomustine-CCNU
Dénomination chimique:	(chloro-2 éthyl)-1 cyclohexyl-3 nitroso-1 urée
Formule moléculaire:	$C_9H_{16}ClN_3O_2$
Poids moléculaire:	233,71
Description:	Poudre jaune, soluble dans de l'éthanol à 10 p. cent (0,05 mg/mL) et dans de l'alcool absolu (70 mg par mL). Le produit est relativement insoluble dans l'eau (<0,05 mg/mL) avec une absence relative d'ionisation à un pH physiologique.

STABILITÉ

Les capsules de CeeNU en flacons non ouverts sont stables pendant 36 mois à la température ambiante.

Entreposage: GARDER À L'ABRI DE LA LUMIÈRE. Éviter la chaleur excessive (plus de 40°C).

FORMES POSOLOGIQUES ET PRÉSENTATION

Les capsules de CeeNU (Iomustine-CCNU) sont présentées en trois teneurs, soit 10 mg, 40 mg et 100 mg.

Toutes les capsules renferment du mannitol et du stéarate de magnésium comme ingrédients inertes.

Flacons de 20 capsules. Chaque flacon renferme un dessicatif.

Les capsules de CeeNu sont présentées comme suit:

- Flacons ambre de 20 capsules à 10 mg.
- Flacons ambre de 20 capsules à 40 mg.
- Flacons ambre de 20 capsules à 100 mg.

MANIPULATION ET DESTRUCTION

1. La préparation de CeeNU (Iomustine-CCNU) doit être effectuée sous une hotte verticale à flux laminaire de type biologique classe II.
2. Il ne faut pas utiliser une machine à compter automatisée pour compter les capsules de CeeNu. Il faut compter et transvaser avec précaution les capsules de CeeNu, puis rincer à l'eau et nettoyer à fond avec un détergent et de l'eau tout le matériel utilisé pour cette opération.
3. Le personnel affecté à la préparation de CeeNU doit porter des gants de CPV, des lunettes de sécurité, un masque et des vêtements protecteurs jetables.
4. Toute aiguille, seringue, fiole et tout autre matériel qui a été en contact avec CeeNU doit être isolé et incinéré à 1 000°C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant aux fins de destruction. L'emballage des matières devant être transportées doit être conforme aux précautions adéquates qui s'imposent.
5. Tout membre du personnel affecté régulièrement à la préparation et à la manipulation de CeeNU doit subir des analyses de sang deux fois par année.

PHARMACOLOGIE

Le texte qui suit est un résumé des données provenant des études énumérées dans la liste de références ci-jointe.

Kline et coll. ont utilisé un procédé biologique pour déterminer les concentrations de l'activité médicamenteuse de CeeNU, la cible biologique étant leucémie L-1210. La courbe de la réaction à la dose a été déterminée lorsque le médicament était administré simultanément à l'inoculation d'un nombre donné de cellules leucémiques, utilisant le pourcentage des guérisons et du temps médian de survie comme paramètres de la réponse. Le médicament a aussi été administré à une série d'intervalles de temps avant l'inoculation des cellules leucémiques, et l'équivalence de la dose au moment de l'inoculation leucémique a été évaluée en comparant la réponse thérapeutique observée à celle qui avait été notée pour la courbe standard. La courbe du pourcentage de rétention de la dose administrée de CeeNU présentait une pente peu accentuée, on a estimé que la demi-vie du médicament chez l'hôte était de 94 minutes.

Oliverio et coll. ont étudié le processus du métabolisme de CeeNU marqué au ^{14}C à chacun des trois groupements de la molécule: les fragments éthyle, carbonyle et cyclohexyle. Chez les rongeurs, 24 heures après une dose orale ou intrapéritonéale, 75 p. cent de la radioactivité du CeeNU marqué en chaîne éthyle ou cyclohexyle apparaissaient dans l'urine, tandis que de 10 à 20 p. cent du CeeNU marqué en chaîne carbonyle ou éthyle étaient éliminés sous forme de $^{14}\text{CO}_2$. Chez les chiens et les singes, le CeeNU se dégradait rapidement aussi et l'excrétion de ^{14}C se faisait principalement dans l'urine. Les concentrations plasmatiques du ^{14}C tombaient rapidement dans la première heure, puis disparaissaient plus lentement. Après une injection intraveineuse, le rapport LCR plasma du CeeNU marqué en chaîne éthyle était de 3, tandis que celui du groupement marqué en chaîne cyclohexyle était de 1, ce qui corrobore l'observation selon laquelle la portion cyclohexyle de la molécule est liée à 60 p. cent aux protéines plasmatiques, tandis que la portion éthyle n'est pas liée. Les résultats confirment la formation intermédiaire suggérée d'un fragment isocyanate au cours de la dégradation *in vivo* des nitrosourées. Les métabolites identifiés et le cyclohexylisocyanate étaient inactifs contre le L-1210.

Des études menées en vue de déterminer les effets de NSC 79037 dans un mélange d'huile végétale polyéthoxylatée et d'un soluté physiologique (rapport 1:9), en application topique sur l'abajoue des hamsters, n'ont révélé aucun cas de thromboembolie à des concentrations $\leq 2,5$ mg/mL. Le seul effet produit à cette concentration a été une légère diminution de la vitesse du débit sanguin dans les veinules et les artérioles chez 1 hamster sur 6, et une diminution variant de légère à modérée du débit veineux chez

un second animal. L'administration d'une concentration de 0,625 mg/mL ou du véhicule seul n'a produit aucun effet décelable.

Aucun cas de thromboembolie n'a été noté en rapport avec la microcirculation dans la poche jugale des hamsters à la suite d'injections intrajugulaires uniques de CeeNU dans un mélange d'huile végétale polyéthoxylatée et d'un soluté physiologique, à des doses se situant entre 0,3125 et 20,0 mg/Kg. Cependant, des doses de 0,625, 1,25, 2,5, 5,0, 10,0 ou 20,0 mg/Kg ont provoqué une diminution du débit sanguin dans les veinules de la poche jugale, variant de légère à modérée ou grave. Cette même réaction a été signalée dans les artérioles à des concentrations s'échelonnant entre 1,25 et 20,0 mg/Kg. De plus, elle était accompagnée d'un certain degré de vasoconstriction aux 3 doses les plus élevées. À 20,0 mg/Kg, une agglomération des leucocytes a été notée, une fois seulement. La dose <<sans effet observé>> semble être de 0,3125 mg/Kg. L'injection du véhicule seul, à raison de volumes équivalant à ceux que l'on utilise avec les doses de médicament de 2,5, de 5,0, de 10,0 et de 20,0 mg/Kg, a causé un certain degré de vasoconstriction et une diminution de la vitesse du débit sanguin dans les veinules et les artérioles. La microcirculation semblait normale lorsque le véhicule seul a été injecté dans un volume équivalant à celui d'une dose de médicament de 1,25 mg/Kg. À la suite d'une injection intraveineuse à des hamsters traités avec ce médicament, un temps de récupération moyen de 17 minutes (de 5 à 35) a été nécessaire avant que le débit sanguin revienne à la normale, en comparaison d'une moyenne de 6 minutes (de 2 à 10) chez les animaux qui avaient reçu seulement le véhicule d'huile végétale polyéthoxylatée et de soluté physiologique. On a conclu que les effets cardiovasculaires observés étaient attribuables, en partie, au véhicule employé.

La comparaison des taux de mortalité chez les souris et les rats ayant reçu des doses uniques de BiCNU et de CeeNU, selon une concentration de mg/Kg, mg/m² ou de mmol/Kg, a révélé que le BiCNU était deux fois plus toxique que le CeeNU.

TOXICOLOGIE

La toxicité de CeeNU a été étudiée principalement par le Mason Research Institute, sous l'égide du National Cancer Institute. La toxicité parentérale de CeeNU peut se résumer comme suit:

a) Dose unique (perfusion I.V.):

- | | |
|---------------|---|
| Chien: | Dose maximale tolérée - 0,625 mg/Kg
Toxicité primaire - déplétion de l'hématopoïèse, tissus lymphoïdes
Toxicité secondaire - hépatotoxicité à retardement |
| Singe Rhésus: | Dose maximale tolérée - 1,25 mg/Kg
Toxicité primaire - néphrotoxicité
Toxicité secondaire - déplétion de l'hématopoïèse, hépatotoxicité |

b) Doses multiples (perfusion I.V.):

- | | |
|--------|--|
| Chien: | 2 ou 3 doses de 1,25 mg/Kg à des intervalles d'une semaine = hépatotoxicité cumulative |
|--------|--|

La toxicité de CeeNU administré par voie orale peut se résumer comme suit:

a) Dose unique (capsules):

- | | |
|--------|-----------------------------------|
| Chien: | Dose maximale tolérée - 2,0 mg/Kg |
|--------|-----------------------------------|

b) Doses multiples (capsules - chien; gavage - singe):

- | | |
|---------|--|
| Chien: | Dose maximale tolérée - 0,65 mg/Kg/jour X 14 |
| Rhésus: | Dose maximale tolérée - 0,15 mg/Kg/jour X 14 |

c) Hépatotoxicité à retardement (capsules):

- Chien: une dose orale unique de 4 mg/Kg a provoqué une hépatotoxicité qui a persisté durant 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement.

RÉFÉRENCES

1. Hansen, H., Selawry, O., Muggia, F.M. and Walker, M.D.
Clinical studies with 1(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (NSC 79037)
Cancer Research Vol. 31: 223-227, 1971.
2. Israel, L. and Chahinian, P.
Comparative Toxicity on Leukocyte and Platelet of Two Regimens of CCNU.
E.O.R.T.C. Report.
3. Israel, L., et al.
Analysis of Growth Curve Modifications in 30 Measurable Tumors, Under the Influence of 75
mg/M² of CCNU Every 3 Weeks.
E.O.R.T.C. Report.
4. Protocol ALB #7282. Methyl-CCNU and CCNU in the Treatment of Advanced Malignant Solid
Tumors of Adults.
Acute Leukemia Group B Report. August 1973.
5. CCNU Phase II Study Report. COG 7120. Central Oncology Group Report. August 1973.
6. WCG 809. CCNU (NSC-79037) Given Orally for the Treatment of Lymphoma and other
Neoplasma. A Phase II Study.
Western Cooperative Group Report. June 1973.
7. Hoogstraten, B., Gottlieb, J., Caoli, E., Tucker, W., Talley, R. and Haut, A.
CCNU (1-[2-chloroethyl]-3-cyclohexyl-1-nitrosourea, NSC-79037) in the Treatment of Cancer.
Cancer Vol. 32: 38-43, 1973.
- 7A. Hoogstraten, B., and Luce, J.
CCNU (1-[2-chloroethyl]-3-cyclohexyl-1-nitrosourea) and Bleomycin in the Treatment of Solid
Tumors and Lymphoma.
Proc. of the Amer. Assoc. for Cancer Research, Abstracts No. 9, March 1973
8. DeConti, R., Hubbard, S., Pinch, P. and Bertino, J.
Treatment of Advanced Neoplastic Disease with 1-[2-chloroethyl]-3-cyclohexyl-1-nitrosourea
(CCNU; NSC-79037).
Cancer Chemotherapy Reports Vol. 57: 201-207, 1973.
9. Broder, L. and Hansen, H.
1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU, NSC-79037): A Comparison of Drug
Administration at Four-week and Six-week Intervals.
European Journal of Cancer Vol. 9: 147-152, 1973.
10. Perloff, M., Muggia, F., and Ackerman, C.
Role of a Nitrosourea (Lomustine) in Advanced Non-hematologic Cancer: Clinical Experience and
Review. Unpublished Report.

11. Bertolone, S., Holton, C., Pratt, C. and Short, B.
Response of Advanced Childhood Malignancy to 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU).
Western Pediatric Hematology Abstract.
12. Fewer, D., Wilson, C., Boldrey, E. and Enot, J.
Phase II Study of 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU; NSC-79037) in the Treatment of Brain Tumors.
Cancer Chemotherapy Reports Vol. 56: 421-427, 1972.
- 12A. Rosenblum, M., Reynolds, A., Smith, K., Rumack, B. and Walker, M.
Chloroethyl-cyclohexyl-nitrosourea (CCNU) in the Treatment of Malignant Brain Tumors.
Journal of Neurosurgery Vol. 39: 306-314, 1973.
13. Hansen, H., and Muggia, F.
Treatment of Malignant Brain Tumors with Nitrosoureas (Letter).
Cancer Chemotherapy Reports Vol. 55: 99-100, 1971.
14. Gottlieb, J.A., Bonnet, J., Hoogstraten, B. and O'Bryan, R.
Superiority of Adriamycin over Oral Nitrosoureas in Patients with Breast Cancer. Report on SWG-449
Southwest Cancer Chemotherapy Study Group.
15. Krakoff, I.
Summary of Adriamycin/CCNU Comparison in Patients with Breast Cancer. Unpublished Report.
16. Ahmann, D., Bisel, H. and Hahn, R.
Difficulties Designing Clinical Trials as Exemplified by a Phase 2 Drug Evaluation of 5[3,3-Bis(2-chloroethyl)-1-triazenol]-indazole-4-carboxamide and 1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea in Patients with Disseminated Breast Cancer.
Cancer Research Vol. 33: 1707-1710, 1973.
17. Cunningham, T.J., Rosner, D., Olson, K.B., Nemoto, T., Dao, T., and Horton, J.
A Comparison of 5 Azacytidine (5AC) with CCNU in Breast Cancer.
Proc. of the Amer. Assoc. for Cancer Research. Abstract 356, 1973.
18. EST 0571. Master Protocol for the Evaluation of New Treatments in Patients with Metastatic Breast Carcinoma (Phase II).
Eastern Cooperative Oncology Group Report.
19. Moertel, C.
Treatment of Advanced Gastrointestinal Cancer with the Nitrosoureas. Unpublished Report (New Drug Liason Meeting-National Cancer Institute, February 1973).
20. Moertel, C., Schutt, A., Reitemeier, R and Hahn, R.
Sequential 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (NSC 79037) and 5-Fluorouracil (NSC 19893) Therapy of Gastrointestinal Cancer.
Cancer Research Vol. 32: 1280-1282, 1972.

- 20A. Moertel, C., Schutt, A., Reitemeier, R. and Hahn, R.
A Phase II Study of 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (NSC 79037) in the Palliative Management of Advanced Gastrointestinal Cancer.
Cancer Research Vol. 32: 1278-1279, 1972.
21. Moertel, C., Reitemeier, R., Schutt, A., and Hahn, R.
Effect of Resection of the Primary Neoplasm on Responsiveness to Chemotherapy of Patients with Large Bowel Cancer.
Cancer Chemotherapy Reports Vol. 56: 551-552, 1972.
22. Klassen, D. and Rapp, E.
Phase II Study of CCNU in the Treatment of Advanced Gastrointestinal Malignancy. Abstract 90
Cancer Chemotherapy Reports, 1973.
23. EST 0870. Protocol for the Continuous Evaluation of New Treatments in Patients with Metastatic Carcinoma of the Colon and Rectum. Eastern Cooperative Oncology Group Protocol.
24. Selawry, O., and Hansen, H.
Superiority of CCNU (1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea; NSC 79037) over BCNU (1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea; NSC 409962) in Treatment of Advanced Hodgkin's Disease. Abstract 182
Proc. of the Amer. Assoc. for Cancer Research, and Acute Leukemia Group B Protocol 6753 Report.
25. Takita, H. and Brugarolas, A.
Effect of CCNU (NSC-70837) on Bronchogenic Carcinoma.
Journal of the Nat. Cancer Inst. Vol. 50: 49-53, 1973.
26. Carr, D.
Lung Cancer. CCNU/Methyl CCNU.
Unpublished Report, June 1973.
27. Veterans Administration Lung Cancer Study Report. Report of April 1972.
28. Ahmann, D., Hahn, R. and Bisel, H.
A Comparative Study of 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (NSC 79037) and Imidazole Carboxamide (NSC 45388) with vincristine (NSC 67574) in the Palliation of Disseminated Malignant Melanoma.
Cancer Research Vol. 32: 2432-2434, 1972.
29. WCG 119. CCNU versus CCNU + Vincristine for Treatment of Disseminated Malignant Melanoma. Phase III - Randomized.
Western Cancer Group Report.
30. Mittelman, A., David, A., and Murphy, G.
Lomustine Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma.
Journal of the Amer. Med. Assoc. Vol. 225: 32-35, 1973.

31. Mittelman, A., and Murphy, G.
Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU).
Abstract 115, 1972.
32. Costanza, M.
Eastern Cooperative Oncology Group Report.
33. Einhorn, L., Livingston, R. and Gottlieb, J.
Combination Chemotherapy with Adriamycin (NSC 123,127) and 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU, NSC 79037).
Unpublished Report.
34. Wallace, H.J., Hoagland, H., Ellison, R., Glidewell, O., and Holland, J.
CCNU Plus Cytosine Arabinoside (ARA-C) Treatment of Acute Myelocytic Leukemia Compared with Thioguanine (TG) Plus ARA-C. Abstract 400
Proc. of the Amer. Assoc. for Cancer Research. Report on Protocol ALB 7121.
35. Protocol ALB 7121. Comparison of Intermittent ARA-C + TG with ARA-C + CCNU (Induction).
Acute Leukemia Group B Report.
36. Protocol ALB 7132. Attempted Prevention of Blast Crisis in CML, by the Use of Pulsed Doses of CCNU and ARA-C. Acute Leukemia Group B Report.
37. EST 0671. Combination Chemotherapy for Metastatic Lung Cancer. Eastern Cooperative Oncology Group Report.
38. ALB 7251. A Study of 4 Drug Combination Chemotherapy of Stage III and IV Hodgkin's Disease.
Acute Leukemia Group B Report.
39. WCG-120. COP versus CCNU-OP in Non-Hodgkin's Lymphoma.
Western Cooperative Group Report.
40. Magrath, I. and Ziegler, J.
Prophylaxis of Meningeal Burkitt's Lymphoma with CCNU. Abstract 265, March 1973.
41. Ziegler, J.
Chemotherapy of Burkitt's Lymphoma.
Cancer 30: 1534-1540, 1972.
42. Carter, R. and Krementz, E.
Combination Treatment of Metastatic Malignant Melanoma with Urea, 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU), Vincristine (VCR) and Dimethyltriazeno Imidazole Carboxamide (DIC). Abstract 351
Proc. of the Amer. Assoc. for Cancer Research. 1971.
43. COG 7130. DTIC and Combination Therapies for Metastatic Melanoma. Phase III. Central Oncology Group Report.

44. Gerner, R.
Unpublished Report from Roswell Park Memorial Institute.
45. CCNU Pilot Study. Acute Leukemia Group B. Report.
46. Harley, J., Ramanan, S., Monta, L., Valentine, M., and Gustke, S.
The Cyclic Use of CCNU, Cytosin and Alkeran Plus Prednisone in Patients with Multiple Myeloma.
Unpublished Report.
47. Lindell, T., Moseley, H., and Fletcher, W.
Combination CCNU-Bleomycin Therapy for Squamous Cell Carcinoma.
Central Oncology Group Report.
48. Fletcher, W.
4-Drug Combination Therapy for Squamous Cell Carcinoma Using CCNU, Methotrexate, Velban and Bleomycin.
Central Oncology Group Report.
49. Little, Arthur, D. Inc.
Effects of CCNU (NSC 79037) in polyethoxylated vegetable oil and normal saline on the micro-circulation of the hamster cheek pouch after topical application and intravenous injection.
50. Kline, Ira, et al.
Duration of Drug Levels in Mice as indicated by residual antileukemic efficacy Chemotherapy 13: 28-41, (1968).
51. Oliverio, Vincent, T. et al.
The absorption, distribution, excretion and biotransformation of the carcinostatic 1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea in animals.
Cancer Research Vol. 30: 1330-1337, May 1970.
51. Thompson, George, R. and Larson, Robert E.
A Toxicologic comparison of the potency and activity of 1,3-Bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and 1-(2-Chloroethyl)-nitrosourea (CCNU) in mice and rats. Toxicology and applied Pharmacology Vol. 21: 405-413, (1972).
53. Dent, R.G.
Fatal pulmonary toxic effects of lomustine.
Thorax Vol. 37: 627-629, (1982).
54. Vats, Tribhawan, S. and Langston, Claire M.
Pulmonary fibrosis associated with lomustine (CCNU): A Case Report.
Cancer Treat. Rep. Vol. 66 (10): 1881-1882.
55. The Medical Letter 1976.

56. Cruz, A.B., Metter, G., Armstrong, D.M., Aust, J.B., Fletcher, W.S., Wilson, W.L., and Richardson, J.D.
Treatment of Advanced Malignancy with CCNU (NSC 79037). A Phase II Cooperative Study with Long-Term Follow-up.
Cancer Vol. 38: 1069-1076, 1976.
57. Silver, H.K.B. and Morton, D.L.
CCNU Nephrotoxicity Following Sustained Remission in Oat Cell Carcinoma. Cancer Treat. Rep. Vol. 63 (2): 226-227, 1978.
58. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs.
Am. J. Hosp. Pharm. 1990; 47: 1033-1049.
59. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs.
Am. J. Hosp. Pharm. 1986; 43: 1193-1204.
60. O'Driscoll, B.R. et al.
Active Lung Fibrosis Up to 17 Years After Chemotherapy With Carmustine (BNCU) In Childhood.
N. Engl. J. Med. 1990; 323: 378-382.