

Reprinted from *Eur J Cancer* 1966, 2, 51–57. Please use this reference when citing this article

## Action du Natulan dans 94 cas de tumeurs solides

Y. Kenis, J. De Smedt, H.J. Tagnon

*Service de Médecine Interne et d'Investigation Clinique, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l' Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium*

Available online 27 juillet 2004

### Abstract

Ninety-four patients with solid tumours have been treated by Natulan. A definite objective response has been noted in three cases of head and neck carcinoma, three cases of lung cancer, one case of ovary carcinoma, one case of colon carcinoma and one case of epidermoid carcinoma of unknown origin. Two questionable objective responses have also been observed in head and neck carcinomas. The hematological toxicity has been moderate and always reversible except in 3 patients who died of infection with leukopenia. The main drawback of the treatment consisted in gastrointestinal toxicity.

© 1966 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Résumé

Quatre-vingt-quatorze cas de tumeurs solides ont été traités par le Natulan. Un effet objectif certain a été observé dans 3 cas d'épithélioma de la tête et du cou, 3 cas de cancer du poumon, 1 cas de carcinome de l'ovaire, 1 cas de carcinome du côlon et 1 épithélioma épidermoïde d'origine inconnue. Deux effets objectifs probables ont été observés en outre dans des épithéliomas de la tête et du cou.

La toxicité hématologique a été modérée et toujours réversible, sauf chez 3 patients qui sont morts d'infection avec leucopénie. La toxicité digestive a été le principal inconvénient du traitement.

The hematological toxicity has been moderate and always reversible except in three patients who died of infection with leukopenia. The main drawback of the treatment consisted in gastrointestinal toxicity.

© 1966 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Zusammenfassung

Vierundneunzig Tumorfälle sind mittels Natulan behandelt worden. Gesicherte, objektive Resultate sind in 3 Fällen von Epithelioma des Kopfes, in 1 Fall von Ovarialkarzinom, in 1 Fall von Dickdarmkarzinom, in 1 Fall eines epidermoiden Epitheliomas unbekannten Ursprungs beobachtet worden. Ausserdem kam es in 2 Fällen von Epitheliomata des Kopfes und des Halses zu wahrscheinlichen objektiven Besserungen.

Die haematologische Toxizität war mässig und immer reversibel, abgesehen von 3 Patienten, welche an Infektionen begleitet von Leukopenie starben. Die toxische Wirkung auf den Verdauungstraktus war die Hauptschwierigkeit im Laufe der Behandlung.

© 1966 Elsevier Ltd. All rights reserved.

LE CHLORHYDRATE de p-(N'-méthyl-hydra-zino-méthyl)-N-isopropyl-benzamide ou Natulan<sup>1</sup> est un dérivé de la méthylhydrazine [1] qui a été utilisé, au cours des premiers essais cliniques, sous le numéro-code Ro 4-6467.

<sup>1</sup> Le Natulan (Trade Mark) nous a été aimablement fourni par les Produits Roche S.A. (Bruxelles).

L'expérience clinique de cette substance, dans la maladie de Hodgkin, est déjà assez importante et tous les auteurs s'accordent à lui trouver une efficacité certaine dans cette maladie [2–7]. Un plus petit nombre de résultats favorables ont été enregistrés dans le lymphosarcome, le réticulo-sarcome et la leucémie myéloïde chronique [2–7]. Une étude du groupe coopérateur

Tableau 1

Types de tumeurs	Nombre de cas
Epithélioma épidermoïde de la langue	7
Epithélioma épidermoïde de la cavité buccale	4
Adénocarcinome du palais	1
Epithélioma épidermoïde de l'hypopharynx	2
Epithélioma épidermoïde du naso-pharynx	3
Epithélioma épidermoïde de l'amygdale	2
Mélanome malin de l'amygdale	1
Carcinome du sinus maxillaire	1
Epithélioma épidermoïde des fosses nasales	2
Epithélioma épidermoïde du larynx	11
Tumeur mixte de la parotide	1
Epithélioma épidermoïde du poumon	35
Carcinome du poumon	2
Carcinome de l'ovaire	5
Carcinome du sein	7
Epithélioma épidermoïde du col utérin	1
Adénocarcinome du rectum	2
Carcinome à cellules claires du rein	2
Epithélioma épidermoïde de la verge	1
Fibrosarcome du sein	1
Mélanome malin de la peau	1
Rhabdomyosarcome de la fesse	1
Epithélioma épidermoïde d'origine inconnue	1

“leucémies et hématosarcomes” du GECA<sup>2</sup> a conclu à l'absence d'efficacité du Natulan dans le myélome multiple [8].

Les résultats dans les tumeurs solides sont beaucoup moins nombreux. Au début, d'Alessandri et col. [2] n'avaient observé aucun effet objectif dans une petite série de tumeurs solides. Dans les publications plus récentes de ce groupe, il a été rapporté quelques succès thérapeutiques (parmi 25 cas de tumeurs solides), notamment dans le cancer pulmonaire, dans un cas de sarcome polymorphe et dans un cas de mastocytome [4,9]. Pernus et col. [10] ont observé un effet objectif dans un cas de carcinome de l'ovaire. Dans 10 cas de tumeurs solides, Gerhartz n'a pas constaté une seule régression objective [11]. Deux améliorations modérées ont été notées par Vicente et col. [12] sur 12 cas traités. Falkson et col. [6] ont traité 39 cas de tumeurs solides; 8 améliorations objectives ont été obtenues, mais seulement chez des malades traités simultanément par le Natulan et par radiothérapie. Todd a traité 6 mélanomes malins et un carcinome d'origine inconnue; un cas de mélanome a présenté un effet objectif certain [7]. Brulé et col. [13] rapportent des résultats nettement plus favorables: sur 15 cas de tumeurs solides, traités par le Natulan seul, 5 améliorations objectives (3 cancers pulmonaires, 1 cancer du sein, 1 sarcome fibro-blastique). Ces différentes publications rassemblent un total de 74 cas de tumeurs solides, traités par le Natulan seul, plus un nombre indéterminé de cas de la série de Falkson.

Le présent travail est basé sur 94 cas de tumeurs solides (à l'exclusion des lymphomes malins), traités du 1<sup>er</sup> juillet 1963 au 30 juin 1965.

## 1. Matériel et méthodes

### 1.1. Choix des malades

Le matériel clinique de cette étude consistait en 94 malades, âgés de 36 à 80 ans, dont 73 étaient du sexe masculin (voir Tableau 1). Tous les malades étaient atteints d'une affection néoplasique maligne. Les lymphomes malins et les leucémies avaient été exclus de cette étude. Le diagnostic a toujours été établi par des examens anatomopathologiques. Tous les malades étaient au-delà des ressources thérapeutiques de la chirurgie et de la radiothérapie et, pour les cancers du sein, de l'hormonothérapie. Vingt-huit malades n'avaient reçu aucun traitement avant le Natulan. Quarante et un malades avaient été traités par la chirurgie, 49 par la radiothérapie et 13 par divers agents chimio-thérapeutiques (ypérite azotée, cyclophosphamide, chlorambucil, 5-fluoro-uracil, mitomycine C, SP-G et SP-I, VER 76). Parmi les cas traités par chimiothérapie, un seul avait répondu favorablement au dernier traitement précédant le Natulan. Il s'agissait d'un cancer pulmonaire traité par l'association de 5 FU et de cyclophosphamide [14].

La mise au point préalable au traitement et la surveillance des malades furent identiques à celles utilisées dans un travail précédent [5].

### 1.2. Mode d'administration du médicament

Le Natulan a été administré exclusivement par voie buccale chez 59 malades, exclusivement par voie intra-veineuse chez 27 malades et par ces deux méthodes chez 7 malades. Un patient a reçu 4 injections intra-artérielles de 100 à 500 mg dans la carotide externe.

La dose quotidienne maximum, par voie buccale, a été de 150 mg dans 2 cas, 200 mg dans 2 cas, 250 mg dans 1 cas, 300 mg dans 56 cas et 400 mg dans 5 cas.

La dose maximum, administrée en une injection intra-veineuse, a été de 250 mg dans 2 cas, 500 mg dans 18 cas, 750 mg dans 6 cas, 1000 mg dans 7 cas, 1250 mg dans 1 cas. Le médicament a été donné en injections intra-veineuses rapides, au rythme d'une injection par jour maximum. La majorité des malades a reçu une injection de 500 mg tous les deux jours. Un malade a reçu 7 injections quotidiennes successives de 1000 mg.

La dose totale, par malade, a varié de 250 mg à 30 g (moyenne 8,4 g) et la durée du traitement de 1 à 148 jours (moyenne 34 jours). La dose totale moyenne pour les 80 cas évaluable était de 9,5 g. On s'est toujours efforcé de donner la dose maximum tolérée; le traitement a donc, en principe, été poursuivi jusqu'à l'apparition de signes de toxicité. Il en a été effectivement ainsi dans 58 cas

<sup>2</sup> Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse.

Tableau 2

Effet thérapeutique du Natulan dans les tumeurs solide

Type de tumeurs	Nbre de cas	Cas évaluable	Effet subjectif seul	Effet objectif probable	Effet objectif certain	Echecs
Tête et cou	35	31	0	2 <sup>a</sup>	3 <sup>b</sup>	26
Poumons	37	31	1	0	3 <sup>c</sup>	27
Ovaires	5	4	0	0	1 <sup>d</sup>	3
Seins	7	6	0	0	0	6
Divers	10	8	0	0	2 <sup>e</sup>	6
Totaux	94	80	1	2	9	68

<sup>a</sup> Catégorie selon Karnofsky [15]: I–A<sup>2</sup>, I–A<sup>6</sup>.<sup>b</sup> I–B<sup>10</sup>, I–A<sup>2</sup>, I–A<sup>2+</sup>.<sup>c</sup> I–A<sup>1</sup>, I–A<sup>2+</sup>, I–A<sup>6+</sup>.<sup>d</sup> I–A<sup>3</sup>.<sup>e</sup> I–A<sup>2</sup>, I–A<sup>2+</sup>.

(arrêt pour vomissements intolérables, pour leucopénie en dessous de 3.000 globules blancs, pour thrombo-cytopenie en dessous de 100.000 plaquettes ou pour diverses autres complications). Le traitement a été interrompu par le décès du malade dans 15 cas. Deux malades étaient encore en traitement au moment de la préparation du manuscrit. Dans les 19 cas restants, le traitement a été interrompu parce que l'état des malades se détériorait rapidement, malgré l'administration d'une dose jugée suffisante (dose totale de 6,5 à 10 g dans 9 cas et de 10,5 à 27 g dans 10 cas). Le Natulan a toujours été utilisé seul. Aucun malade n'a reçu d'autres agents chimiothérapeutiques, ni de traitement hormonal ou radiologique, pendant toute la durée du traitement au Natulan.

### 1.3. Evaluation du traitement

Les critères d'évaluation sont les suivants: Un *effet objectif certain* (+) est défini par une diminution évidente des lésions mesurables, sans aucun signe d'évolution, pendant une durée d'au moins un mois.

Un *effet objectif probable* (±) est défini par:

1. une diminution des lésions mesurables comme ci-dessus, survenant pendant une période inférieure à 1 mois;
2. une diminution évidente des lésions non objectivement mesurables (par exemple, lésions observées par cystoscopie ou par laryngoscopie);
3. une stabilisation de toutes les lésions pendant au moins 6 mois, si ces lésions étaient en évolution avant le traitement.

Nous avons également évalué l'effet du traitement selon la classification de Karnofsky [15] (cf. Tableau 2).

## 2. Resultats

### 2.1. Effet thérapeutique

Quatorze malades ne sont pas évaluable parce qu'ils ont reçu une dose considérée comme insuffisante ou

parce que la période d'observation a été trop courte. La dose totale a été inférieure à 2 g dans 9 cas. Elle était comprise entre 2 et 3,75 g dans 5 cas pour lesquels la période d'observation a été inférieure à 2 semaines.

Une *amélioration subjective*, en l'absence d'un effet objectif, a été notée chez un seul malade.

Un *effet objectif probable* a été observé chez 2 malades. Dans un cas, il s'agissait d'une diminution de volume d'une tumeur non mesurable de la base de la langue. Cette rémission partielle dure depuis 2 mois. Dans l'autre cas, on a observé la cicatrisation d'une ulcération de la base de la langue et la diminution de volume d'une récurrence non mesurable à ce niveau. La rémission a duré 6 mois.

Un *effet objectif certain* a été décelé chez 9 malades. La plus longue rémission a duré 10 mois. Il s'agissait d'un épithélioma épidermoïde différencié de la base de la langue qui avait récidivé rapidement après radiothérapie. Toute la partie antérieure du cou était envahie par de volumineuses adénopathies fixées. Toutes les lésions avaient complètement disparu après le traitement au Natulan. Une adéno-pathie cervicale isolée est réapparue 10 mois plus tard et a augmenté de volume, malgré un nouveau traitement au Ro 4-6467. Ce cas peut être classé comme une rémission apparemment complète.

Les autres cas ont eu des rémissions partielles d'une durée de 1 à 6 mois. Quatre malades sont encore en rémission (2 cas d'épithélioma indifférencié à petites cellules du poumon – Fig. 1 – un cas d'épithélioma glandulaire du voile du palais; un cas d'épithélioma indifférencié d'origine inconnue). Les 4 autres cas ont récidivé dans les trois mois et ils ont tous été résistants à un deuxième traitement au Natulan. Parmi ceux-ci, signalons un cas d'épithélioma glandulaire du côlon, devenu résistant au 5-fluorouracil. L'effet objectif consistait en une diminution de volume des adénopathies inguinales et d'une récurrence dans la cicatrice péritonéale, pendant une durée de 2 mois.

L'évolution a progressé malgré le traitement chez 68 malades. L'ensemble des résultats est indiqué au Tableau 2.



Fig. 1. Cas n° 38. Epithélioma épidermoïde, âpretites cellules du pouman. Dose totale de Natulan:21, 45 g.

Tableau 3  
Toxicité hématologique

	Total des cas traité	Présente	Absente	Non évaluable
Anémie <sup>a</sup>	94	24	54	16
Leucopénie <sup>b</sup>	94	45	32	17
Thrombocytopénie <sup>c</sup>	94	35	42	17

<sup>a</sup> Hémoglobine, moins de 10 g pour cent.

<sup>b</sup> Leucocytes, moins de 100.000 par mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Plaquettes, moins de 100.000 par mm<sup>3</sup>.

## 2.2. Effets sur l'hématopoïèse

Le Tableau 3 montre l'effet du traitement sur l'hémoglobine, les globules blancs et les plaquettes.

L'anémie (hémoglobine inférieure à 10 g pour 100 ml) est apparue chez 24 malades sur 78 cas évaluable, soit 31%. Elle a parfois été très sévère, mais elle ne s'est jamais accompagnée de signes évidents d'hémolyse. La bilirubine plasmatique non conjuguée, n'a jamais dépassé les valeurs normales. L'ex-crétion urinaire d'uribilinogène n'a été augmentée que dans 1 cas. Les réticulocytes ont varié de façon peu systématique. Ils étaient plus fréquemment diminués qu'augmentés. Le fer plasmatique était souvent augmenté, mais cette élévation peut signer l'arrêt de l'érythro-poïèse, plutôt que l'hémolyse.

Les leucocytes sont tombés en dessous de 3.000 par mm<sup>3</sup> dans 45 cas sur 77 (58%). Ils sont tombés à moins de 1.500 dans 19 cas. Dans la majorité des cas, la chute des leucocytes se poursuivait pendant 2 ou 3 semaines après l'arrêt du traitement (Fig. 2).

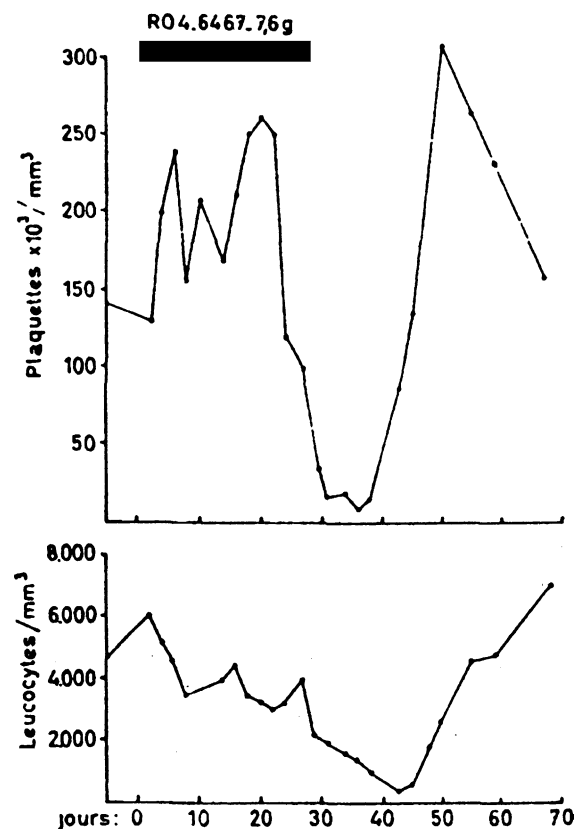


Fig. 2. Effet du Natulan sur les leucocytes et les plaquettes. Cas n° 3.

Les plaquettes sont tombées en dessous de 100.000/mm<sup>3</sup> dans 35 cas sur 77 (45%). Elles sont tombées à des valeurs inférieures à 30.000 dans 13 cas. Un malade a

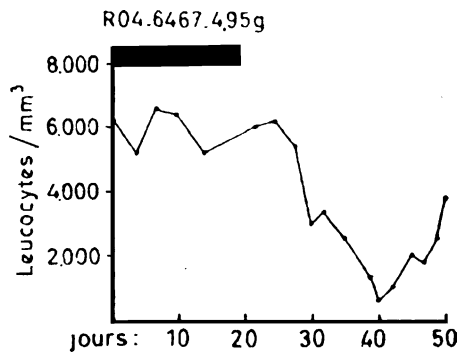


Fig. 3. Effet du Natulan sur les leucocytes dans un cas de carcinome du sein. Cas n° 80.

présenté du purpura et un autre malade des hémoptysies, pendant cette période de thrombocytopénie. La diminution des plaquettes est souvent plus brutale que celle des leucocytes, mais le retour à la normale est, lui aussi, plus rapide (Fig. 2).

Cinq cas de cancer du sein, sur 7 traités, ont manifesté une sensibilité extrême du tissu hématopoïétique au traitement. Dans un cas, les leucocytes sont passés de 8.200 à 2.200 par  $\text{mm}^3$  après une dose totale de 600 mg. Dans 3 cas, les leucocytes sont tombés en dessous de 1.000 par  $\text{mm}^3$  pour des doses totales de 3.425 mg à 4.950 mg (Fig. 3). Enfin, dans le dernier cas, une dose totale de 2.250 mg en 10 jours a fait tomber les plaquettes de 209.000 à 12.000 par  $\text{mm}^3$ . Dans ce dernier cas, et dans 2 des cas précédents, la moelle osseuse était normale, immédiatement avant le traitement. La moelle n'avait pas été examinée dans les 2 autres cas, mais les examens hématologiques étaient normaux, sans signe d'anémie myélodysplasique. Une telle sensibilité n'a été observée chez aucun malade des autres catégories. Dans 3 cas, la leucopénie et la thrombocytopénie ont été irréversibles et ces malades sont morts de septicémie ou d'infection pulmonaire (dose totale : de 7,5 à 10,4 g, en 29 à 37 jours).

### 2.3. Autres signes de toxicité

La toxicité digestive a été importante; elle n'a été totalement absente que chez 23 malades. Elle a même provoqué l'apparition de vomissements chez 44 malades. Ces vomissements étaient parfois limités à la période initiale du traitement, mais ils étaient persistants et pénibles dans la majorité des cas.

Douze fois, le traitement a été abandonné par le malade, à cause des troubles digestifs. La diarrhée a été présente chez 3 malades. Un malade a présenté un ictère avec altérations des tests hépatiques (élévation de la phosphatase alcaline, des transaminases, des déshydrogénases isocitrique et lactique, de l'aldolase et de la triosephosphate-isomérase). Ces altérations ont été transitoires. L'existence d'une thrombocytopénie a empêché de faire une biopsie hépatique. L'intolérance à

l'alcool (flush syndrome) a été observée chez 9 malades. Une éruption érythémato-papuleuse ou érythémato-squameuse a été observée chez 4 malades.

### 2.4. Décès

Vingt-cinq malades étaient en vie au moment de la préparation du manuscrit. La durée de la survie, depuis le début du traitement, variait de 2 1/2 à 18 mois (moyenne 8 mois).

Soixante-neuf malades sont morts de 3 à 406 jours après début du traitement (moyenne 101 jours). Dans 66 cas, la cause du décès a pu être rattachée directement à l'évolution du cancer ou à une complication de celui-ci, sans rapport avec une éventuelle toxicité du Natulan. Nous avons cité plus haut les 3 décès par infection, au cours d'une période de leucopénie sévère, secondaire au traitement.

## 3. Discussion

Notre expérience avec le Natulan, dans les tumeurs solides, confirme que cette substance est capable de provoquer des rémissions objectives dans un petit nombre de cas de cancers généralisés. La plus longue rémission a duré 10 mois. Les effets objectifs observés dans un cas de carcinome de l'ovaire et dans trois cas de cancer pulmonaire auraient vraisemblablement pu être obtenus par l'administration d'agents alkylants.

Le pourcentage de rémissions dans le cancer du poumon est plutôt faible (3 cas sur 31 malades évaluable) et probablement inférieur à ce qu'on pourrait attendre de certains autres agents chimiothérapeutiques. La survie moyenne de nos cas, à partir du 1er jour de traitement, est de 88 jours, ce qui correspond exactement à la survie médiane des malades de Wolf recevant un placebo et est inférieure d'un mois à la survie des cas traités par ypérite azotée [16]. Chez 2 de nos 3 malades où un effet objectif certain a été observé, il s'agissait d'épithélioma indifférencié à petites cellules (oat cells). L'histologie était de ce type chez 16 malades. Nos résultats dans le cancer bronchique semblent inférieurs à ceux de Brulé [13]. Cet auteur a observé 3 rémissions objectives sur 5 cas traités. La dose moyenne utilisée par nous (et la toxicité observée) est cependant plus importante. Deux malades de Brulé, ayant présenté une rémission, ont reçu le Natulan par voie intraveineuse. Dans notre série, les 3 rémissions ont été observées à la suite d'un traitement oral et cinq de nos cas ont reçu le Natulan par voie intraveineuse, sans succès.

Cinq cas de tumeurs de la tête et du cou (4 cavités buccales et 1 larynx) ont été améliorés objectivement par le traitement au Natulan. Nous avons observé 7 effets objectifs sur 23 patients de la même catégorie et évalués selon les mêmes critères, traités par la mitomycine C [17].

Sur 6 malades de ce groupe, résistants au Natulan, 2 ont présenté une amélioration objective certaine, à la suite d'un traitement ultérieur à la mitomycine C. Il n'y a donc pas de résistance croisée entre ces deux produits. L'hétérogénéité des tumeurs de la tête et du cou, la faiblesse des effectifs de chaque localisation, les conditions différentes d'observation, ne permettent pas de comparer l'efficacité du Natulan à celle d'autres agents capables de provoquer des régressions dans les tumeurs de ce type, comme par exemple, la vinblastine [18] et le Méthotrexate [19]. Tout ce que l'on peut dire, c'est que l'efficacité de ces traitements doit varier approximativement entre 10 et 30%. Nous ne pouvons pas non plus affirmer que certaines localisations soient plus sensibles que d'autres à la chimiothérapie, bien que, dans notre série traitée au Natulan et dans celle de Smart, traitée à la vinblastine, les rémissions soient plus fréquentes dans les néoplasmes de la cavité orale que dans les épithéliomas du larynx.

Une rémission a été obtenue dans un cas de carcinome du côlon devenu résistant au 5-fluoro-uracil.

Les effets toxiques constatés correspondent à ceux observés dans les lymphomes malins et les leucémies [5]. La fréquence de la leucopénie est pratiquement identique dans les 2 séries (58% dans les tumeurs solides, 60% dans les lymphomes). La thrombocytopénie est un peu plus fréquente dans les lymphomes et les leucémies (73% contre 45%). Les troubles digestifs sont également fréquents dans les deux groupes (73 et 64%). Un ictère n'a été observé que dans un seul cas de la série actuelle et on peut se demander s'il s'agit d'une réaction toxique au dérivé de la méthyl-hydrazine. La mortalité attribuable au traitement est faible: 2% dans les lymphomes et 3,2% dans les tumeurs solides.

#### 4. Conclusions

Le chlorhydrate de p-(N'-méthyl-hydrazino-méthyl)-N-isopropyl-benzamide ou Natulan est actif dans environ 10% des cas de tumeurs solides. Quelques observations permettent penser qu'il n'y a pas de résistance croisée entre ce produit et le 5-fluoro-uracil et la mitomycine C. Les études dans la maladie de Hodgkin avaient déjà montré qu'il n'existait pas de résistance croisée avec la vinblastine et les agents alkylants. La toxicité, avec les doses et le mode d'administration utilisés, est relative-ment faible. Les effets observés dans les épithéliomas de la tête et du cou incitent à poursuivre l'investigation de ce produit dans ce type d'affections néoplasiques et à comparer son efficacité à celle de la mitomycine C, de la vinblastine et du Méthotrexate.

#### References

1. Zeller P, Gutmann H, Hegedus B, Kaiser A, Langemann A, Muller M. Methylhydrazine derivatives, a new class of cytotoxic agents. *Experientia* 1963, **19**, 129.
2. D'Alessandri A, Keel HJ, Bollag W, Martz G. Erste klinische Erfahrungen mit einem neuen Cytostaticum. *Schweiz med Wschr* 1963, **93**, 1018.
3. Mathe G, Berumen L, Schweisguth O, Brule G, Schneider M, Cattani A, et al. Methyl-hydrazine in treatment of Hodgkin's disease and various forms of haematosarcoma and leukaemia. *Lancet* 1963, **II**, 1077.
4. Martz G, D'Alessandri A, Keel HJ, Bollag W. Preliminary clinical results with a new antitumor agent, Ro 4-6467 (NSC-77213). *Cancer Chemother Rep* 1963, **33**, 5.
5. Kenis Y, Werli J, Hildebrand J, Tagnon HJ. Action d'un dérivé de la méthylhydrazine, le Ro 4-6467, dans la maladie de Hodgkin, dans d'autres lymphomes malins et dans les leucémies. *Eur J Cancer* 1965, **I**, 33.
6. Falkson G, de Villiers PC, Falkson HC. N-Isopropyl- $\alpha$ -(2-methylhydrazino)-p-toluamide hydrochloride (Ro 4-6467) Natulan, NSC 77213 for treatment of cancer patients. *Cancer Chemother Rep* 1965, **46**, 7.
7. Todd IDH. Natulan in management of late Hodgkin's disease, other lymphoreticular neoplasms, and malignant melanoma. *Brit Med J* 1965, **1**(5435), 628.
8. Groupe Coopérateur Leucémies et Hématosarcomes du GECA.
9. Martz G. Premières observations cliniques avec une nouvelle substance antimitotique. *Med et Hyg (Genève)* 1964, **22**, 826.
10. Guijosa Pernus J, Baena Herrera L, Gosalvez Gosalvez M, Gonzales Rodriguez D. El tratamiento de los procesos neoplasicos con un nuevo producto derivado de la methyl-hydrazino (Ro 4-6467). *Rev Clin Esp* 1964, **95**, 147, An. Acad. Méd.-Quir. 48, 1685 (1964).
11. Gerhartz H. Contributions to the biological and clinical effect of a methyl-hydrazine derivate. I. Clinical observations. In: Plattner PIA, ed. *Chemotherapy of Cancer. Proceedings of the International Symposium, Lugano 1964*. Amsterdam, Elsevier, 1964.
12. Vicente J, Torres JA, Losada G. Quimioterapia de las neoplasias malignas. In: Sandoz, ed., *Symposium sobre mitosis e inhibidores en la quimioterapia oncologica Madrid 1964*. Madrid, 1964, p. 157.
13. Brule G, Schlumberger JR, Grisgelli G. N-isopropyl- $\alpha$ -2-methylhydrazino-p-toluamide, hydrochloride (NSC-77213) in treatment of solid tumors. *Cancer Chemother Rep* 1965, **44**, 31.
14. Kenis Y. Essai de chimiothérapie combinée dans le cancer du poumon. *Acta Clin Belg* 1963, **18**, 485.
15. Karnofsky DA. Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1961, **2**, 709.
16. Wolf J, Spear P, Yesner R, Patno ME. Nitrogen mustard and the steroid hormones in the treatment of inoperable bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1960, **29**, 1008.
17. Kenis Y, Stryckmans P. Action de la mitomycine C dans 65 cas de tumeurs malignes. Comparaison de l'effet de doses faibles répétées et de doses massives. *Chenwtherapia (Basel)* 1964, **8**, 114.
18. Smart CR, Rochlin DB, Nakum AM, Silva A, Wagner D. Clinical experience with vinblastine sulfate (NSC-49842) in squamous cell carcinoma and other malignancies. *Cancer Chemother Rep* 1964, **34**, 31.
19. Papac RJ, Jacobs EM, Foye Jr LV, Donohue DM. Systemic therapy with amethopterin in squamous carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Rep* 1963, **32**, 45.