

# Temozolamida

## *Temozolamide*

Henry Najman e Maria Inez Pordeus Gadelha

### Resumo

A temozolamida (TMZ) pertence a uma nova classe de agentes alquilantes, como um derivado da imidazotetrazina.

A TMZ é uma substância de baixo peso molecular, sendo 100% absorvida por via oral, e praticamente toda ela deverá ter sido eliminada após 8 horas da ingestão. Devido a esta rápida eliminação e ao seu mecanismo de ação, a TMZ tem risco reduzido de ser tóxica para a medula óssea. Por outro lado, em sendo uma substância lipofílica, a TMZ atravessa a barreira hemo-encefálica, o que a faz alcançar tumores cerebrais.

Este medicamento apresenta atividade contra alguns tumores sólidos e tem sido investigada para tratamento de gliomas de alto grau, incluindo o Astrocitoma anaplásico (AA), o Glioblastoma multiforme (GBM), gliomas de baixo grau e o Melanoma maligno metastático (MM). Com a presente revisão bibliográfica, evidenciou-se ausência de bases técnicas e científicas que permitam considerar o TMZ um tratamento padrão dos tumores cerebrais ou do melanoma maligno metastático.

**Palavras-chave:** temozolamida; astrocitoma; glioma; oligodendroglioma; melanoma; oligoastrocitoma; neoplasias cerebrais; quimioterapia.

### Abstract

*Temozolamide (TMZ) is a new class of alkylating agents deriving from imidazotetrazine.*

*TMZ is a substance of low molecular weight, and 100% of it is absorbed via the oral route; and it is eliminated by the body about 8 hours after intake. Due to the swift elimination ratio and to its action, TMZ presents decreased risk of being toxic to the marrow bone. On the other hand, being a lipophylic substance, TMZ crosses the blood-brain barrier and may reach brain tumors.*

*This drug is active against some solid tumors, and it has been studied for the treatment of high-grade gliomas, including anaplastic astrocytoma (AA), multiform glioblastoma (GBM), low-grade gliomas, and metastatic malignant melanoma (MM).*

*This bibliography review made evident the lack of scientific grounds to allow TMZ to be a standard treatment for brain tumors or metastatic malignant melanoma.*

**Key words:** *temozolamide; astrocytoma; glioma; oligodendroglioma; melanoma; oligoastrocytoma; brain neoplasms; chemotherapy.*

## INTRODUÇÃO

A temozolamida (TMZ) pertence a uma nova classe de agentes alquilantes, como um derivado da imidazotetrazina. Como se trata de uma substância precursora, só apresenta atividade farmacológica quando hidrolisada *in vivo* para MTIC, sigla de 5-(3-metiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida. O MTIC é quem possui a atividade citotóxica, agindo como agente alquilante. A base molecular de sua atividade é desconhecida.

A TMZ é uma substância de baixo peso molecular, sendo 100% absorvida por via oral, não sofrendo qualquer restrição dietética, pois a sua absorção está reduzida em apenas 9% quando ingerida com alimentos. Entretanto, para reduzir o risco de náusea e vômitos, é recomendável que o paciente tome a TMZ uma hora antes das refeições ou, preferencialmente, na hora de dormir. Praticamente toda a TMZ administrada deverá ter sido eliminada após 8 horas da ingestão. Devido a esta rápida eliminação e ao seu mecanismo de ação, a TMZ tem risco reduzido de ser tóxica para a medula óssea.

Em sendo uma substância lipofílica, a TMZ atravessa a barreira hemo-encefálica, o que a faz alcançar tumores cerebrais. A TMZ apresenta atividade contra alguns tumores sólidos e tem sido investigada para tratamento de gliomas de alto grau, incluindo o Astrocitoma anaplásico (AA), o Glioblastoma multiforme (GBM) e o Melanoma maligno metastático (MM).

Os estudos de fase I e II determinaram que a dose tolerada máxima deveria ser de 1.000/m<sup>2</sup> divididos em 5 dias, a cada 28 dias, sendo em geral o tratamento bem tolerado com estas doses.

Os efeitos colaterais não hematológicos são náusea, vômitos, cefaléia, fadiga e constipação. Estes efeitos são geralmente de intensidade leve a moderada, sendo que, no caso de náusea e vômitos, o seu controle se faz com o tratamento anti-emético padrão. Em relação à toxicidade hematológica, a incidência de neutropenia grau 3 ou 4 e trombocitopenia são geralmente inferiores a 10% e menos de 10% dos pacientes necessitam de hospitalização, transfusão sangüínea ou interrupção da terapia devido a

mielossupressão, que não é cumulativa.

O Astrocitoma maligno representa 60% de todos os tumores cerebrais primários do adulto. Ele está associado a alta taxa de recorrência após o tratamento primário e a alta taxa de mortalidade. A sobrevida média não ultrapassa de 3 a 4 anos após o diagnóstico inicial. Com base no aspecto histopatológico, o Astrocitoma maligno pode ser separado em dois tipos: o GBM e o AA. O GBM ocorre em população mais idosa, apresentando pior prognóstico do que o AA. Historicamente, os neuro-oncologistas não separam os tratamentos dos doentes de Astrocitomas malignos recidivados nestes dois subtipos histopatológicos.

O tratamento considerado padrão para um Astrocitoma maligno é cirúrgico ou a radioterapia. A quimioterapia adjuvante continua sendo de indicação controversa. Não existe qualquer tratamento considerado de rotina para o Astrocitoma maligno recidivado.

O prognóstico dos pacientes com AA recidivado é muito ruim, sendo observada sobrevida variável de 6 a 9 meses. O prognóstico dos pacientes com GBM é também muito ruim, sendo observada sobrevida que varia de 9 a 12 meses e sobrevida em 2 anos de 8% a 12%. Os esquemas de quimioterapia para doentes de GBM recidivado têm demonstrado resultados insatisfatórios.

Revisão na literatura sobre o benefício da quimioterapia nos pacientes com gliomas recidivados de alto grau demonstrou apenas a nitrosuréia como agente ativo, porém a sua atividade é modesta e o seu uso limitado devido a toxicidade. Em função do exposto acima, novos antiláblicos continuam sendo pesquisados para o tratamento de tumores malignos cerebrais.

## TEMOZOLAMIDA PARA O TRATAMENTO DE AA E GBM RECIDIVADOS

Bower et al<sup>1</sup> avaliaram, em estudo multicêntrico de fase II, a eficácia e a toxicidade da TMZ em 103 pacientes com gliomas de alto grau. Em 11% deles, foi observada resposta objetiva e doença estável, em 47%. A duração média da resposta foi de

4,6 meses. As taxas de respostas foram iguais para o AA grau III e para o GBM grau IV. A TMZ foi bem tolerada.

Já Brandes et al,<sup>2</sup> estudaram, como fase II, 41 doentes de gliomas de alto grau (GBM, AA e Oligodendroglioma anaplásico - ODA) e analisaram a resposta em 40 deles. A resposta global, completa e parcial, foi de 25%, com tempo médio para progressão de tumor, para os 41 doentes, de 22,3 semanas; sobrevida livre de doença variável de 06 a 12 meses respectivamente de 48,5% e 34,9%. A sobrevida média foi de 37,1 semanas, com 80,2% com 06 meses e 34,9%, 12 meses. Concluíram que a temozolamida atua de forma moderada, tem toxicidade aceitável e produz resposta em doentes submetidos a tratamento prévio com nitrosuréia, procarbazina e vincristina com tempo para progressão e *performance status* relacionados com melhor sobrevida global.

Harris et al<sup>3</sup> avaliaram, em outro estudo de fase II, 56 pacientes com gliomas de alto grau recidivados encontrando resposta objetiva (completa e parcial) em 27% e doença estável em 32%.

Stupp et al<sup>4</sup> avaliaram, também em estudo de fase II, a segurança, e tolerabilidade da TMZ e o impacto do seu uso sobre a sobrevida dos doentes. O estudo teve como desenho a TMZ concomitante à radioterapia seguido de TMZ adjuvante e incluiu 64 doentes de AA e GBM recidivados. O uso da TMZ concomitante à radioterapia foi seguro e bem tolerado. Toxicidade não hematológica foi rara e de leve a moderada intensidades. Durante a fase de tratamento, neutropenia e trombocitopenia graus 3 ou 4, ou ambos, ocorreram em apenas 6% dos pacientes. A sobrevida média foi de 16 meses e a, sobrevida, em 1 ano e 2 anos foram, respectivamente, de 58% e 31%. Os pacientes com menos de 50 anos e submetidos à cirurgia para citorredução foram os que apresentaram os melhores resultados.

Alfred Yung et al,<sup>5</sup> Levin et al<sup>6</sup> e Prados et al<sup>7</sup> avaliaram o uso de TMZ em pacientes com AA em primeira recidiva. Foram elegíveis, para este estudo de fase II, 162 doentes de vários tipos de gliomas, com recidiva tumoral após tratamento inicial com cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Este estudo teve

como objetivo principal avaliar o intervalo sem progressão de doença em 6 meses, sobrevida global e taxa de resposta. Resposta objetiva foi alcançada em 35% dos casos, sendo 8% de resposta completa. Foi observado percentual de tempo sem progressão de doença em 6 meses de 46%, sobrevida global em 6 meses de 75% e sobrevida média de 13,6 meses.

Os resultados apresentados neste estudo são bem favoráveis, se comparados com os trabalhos publicados anteriormente, nos quais a sobrevida média esperada para pacientes com AA é de apenas 6 meses. A taxa de resposta global de 62% e resposta completa de 8% são também superiores às observadas em outros estudos. Neste estudo, 54 pacientes foram considerados com doença refratária, isto é, por falha ao esquema com procarbazina, vincristina e lomustina (PCV). Neste subgrupo, o tempo livre de progressão de doença maior que 6 meses foi de 45%, a taxa global de sobrevida em 6 meses foi de 74% com sobrevida média de 15,9 meses e 59% dos pacientes responderam ao TMZ.

O TMZ foi bem tolerada também neste estudo. Os efeitos colaterais mais comuns foram náusea, vômitos, cefaléia, cansaço e constipação. Trombocitopenia foi observada em 7% dos doentes e 2% de todos eles desenvolveram leucopenia e neutropenia graus 3 ou 4. A mielosupressão foi em geral não cumulativa. A maioria dos pacientes (93%) recebeu mais de um ciclo e 50% destes receberam mais de 5 ciclos de tratamento. Redução de doses ocorreu em 4% e houve atraso de administração em 28% dos ciclos. Baseados nestes dados, o *Food and Drug Administration* - FDA/EUA aprovou o uso de TMZ para doentes de AA em primeira recidiva.

Posteriormente, Khan et al<sup>8</sup> também em estudo de fase II, analisaram o uso de TMZ em baixa dose, mas por tempo mais prolongado, para o tratamento de gliomas malignos recidivados, concluindo que este esquema é mais bem tolerado pelos doentes intensivamente pré-tratados, porém os resultados terapêuticos não mostraram melhores percentuais de resposta nem de sobrevida.

Por sua vez, Schonekaes et al,<sup>9</sup> também

em estudo de fase II, encontraram que a toxicidade de radioterapia combinada à TMZ não é maior do que a do uso de TMZ isolada e que a duração média da resposta da resposta obtida nos 25 pacientes estudados foi de 7 meses; e concluem que mais estudos se fazem mais necessários sobre este medicamento.

Wong et al<sup>10</sup> analisaram oito estudos consecutivos, de fase II, envolvendo um total de 225 doentes de GBM e 150 de Astrocitoma Anaplásico, tratados com múltiplos esquemas de quimioterapia. O intervalo livre de doença maior que 6 meses foi de 15%, com tempo médio de 9 semanas. Já em outra revisão recente, Nieder et al<sup>11,12</sup> comparando os resultados dos estudos publicados entre 1999 e 2000 sobre os diversos tratamentos de gliomas recidivados e levando em consideração os riscos e os benefícios e, principalmente, a neurotoxicidade e a qualidade de vida, encontraram uma sobrevida média que variou de 19 a 28 semanas<sup>11</sup> ou de 25 a 35 semanas<sup>12</sup> e enfatizam a necessidade do desenvolvimento e avaliação clínica de novas modalidades terapêuticas dos doentes de gliomas malignos recidivados.

Alfred Yung et al,<sup>13</sup> dos quais três também co-autores do trabalho de Wong et al,<sup>10</sup> avaliaram, em estudo randomizado de fase II, a eficácia e eficiência da Temozolamida comparada à Procarbazina (PCB), que incluiu um total de 225 pacientes com GBM recidivado. O percentual de doentes com intervalo sem progressão de doença em 6 meses de 21% para aqueles tratados com TMZ e de 8%, com PCB. O tempo sem progressão de doença para os tratados com TMZ foi de 2,89 meses e, com PCB, foi de 1,88 meses. O percentual de doentes com sobrevida global de 6 meses para os tratados com TMZ foi de 60% versus 44%, com PCB. Este estudo concluiu que a TMZ foi bem tolerada, apresentando impacto na melhoria da qualidade de vida e aumento do tempo sem progressão de doença, quando comparado com a PCB nos doentes de GBM recidivado.

Groves et al,<sup>14</sup> também em estudo de fase II, combinaram a TMZ e um inibidor da metaloproteinase matricial, enzima com ação relevante na invasão celular gliomatosa, e

encontraram um intervalo de 6 meses sem progressão de doença em 39% e, de 12 meses, em 16% de todos os doentes, com uma média de 17 semanas; sobrevida média global de 45 semanas. Este estudo incluiu 44 doentes de GBM recidivado após radioterapia, dos quais 25 também submetidos à quimioterapia, e a dor articular e tendinosa foi um efeito colateral insuportável em 11% dos doentes.

## TEMOZOLAMIDA PARA O TRATAMENTO DE OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO (AO) E OLIGOASTROCITOMA ANAPLÁSICO (OAA) RECIDIVADOS

Os OA representam de 5% a 30% dos tumores cerebrais de alto grau de malignidade. A sua apresentação clínica é semelhante a dos Astrocitomas, porém eles tendem a se desenvolver por períodos de tempo mais longo associado a crises convulsivas. Eles também apresentam variações desde tumores de baixo grau com progressão lenta, até formas mais agressivas com alta incidência de invasão da leptomeninge e metástases, estando, nestes casos, associados a baixa sobrevida. Além disto, eles podem apresentar características mistas de ambos, Oligodendroglioma e Astrocitoma.

Aproximadamente  $\frac{2}{3}$  dos pacientes com OA e OAA são controlados com a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia com PCV.

Chinot et al,<sup>15</sup> avaliaram em estudo de fase II, a segurança e eficácia da TMZ em 48 doentes de OA ou OAA recidivado após radioterapia e quimioterapia, sendo verificados os seguintes percentuais: 16,7% de resposta completa, 27,1% de resposta parcial e 39,6% de doença estável. Para todo o grupo, o intervalo sem progressão de doença foi de 6,7 meses e a sobrevida média, de 10 meses. Entre os pacientes com resposta objetiva, foram observados maiores tempo sem progressão de doença (13,1 meses) e sobrevida global (16 meses).

Entre os 162 doentes estudados por Alfred Yung et al,<sup>5</sup> encontravam-se 06 com diagnóstico de Oligodendroglioma e 06, de OA.

## TEMOZOLAMIDA PARA O TRATAMENTO DE MELANOMA MALIGNO METASTÁTICO

Pacientes com melanoma maligno metastático apresentam poucas opções de tratamento disponíveis. O percentual de sobrevida em cinco anos para este grupo de pacientes é inferior a 5% e a sobrevida costuma variar de seis a nove meses. As opções atuais de tratamento incluem esquemas de quimioterapia com agente único ou em combinação, tratamento sistêmico com agentes biológicos como Interferon e Interleucina e combinação de quimioterapia e agentes biológicos (bioquimioterapia). O DTIC usado isoladamente apresenta taxa de resposta de 15% a 25%, menos de 5% de resposta completa, porém com duração de resposta de 5 a 6 meses.<sup>16</sup> Esquema de quimioterapia com múltiplas drogas apresenta maiores taxas de respostas, porém sem melhoria na sobrevida.<sup>17</sup> O DTIC permanece com tratamento padrão para todos os estudos clínicos comparativos. A bioquimioterapia apresentou resultados promissores em estudos fase II, porém o benefício em sobrevida ainda não foram confirmados.

A maioria dos pacientes com melanoma maligno metastático falece por insuficiência respiratória ou metástase cerebral. Portanto, todo medicamento que é ativo contra o melanoma maligno e atravessa a barreira hemoliquórica e alcança o sistema nervoso central deve ser estudado. A TMZ apresenta estas características.

A atividade do TMZ no melanoma maligno metastático foi estabelecida em vários estudos de fase I/II. Subseqüentemente, Middleton et al,<sup>18</sup> realizaram um grande estudo prospectivo multicêntrico randomizado, de fase III, comparando a eficácia da TMZ com o DTIC. Foram incluídos neste estudo 305 pacientes com melanoma maligno metastático avançado. Para serem incluídos, os doentes deveriam ter mais de 18 anos e não terem sido tratados previamente do melanoma metastática.

Pacientes com metástase cerebral foram excluídos. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a sobrevida global e os objetivos secundários, o tempo sem progressão de doença, taxa de resposta e qualidade de vida.

A taxa de resposta foi similar (TMZ 13% e DTIC 12%). Não houve diferença estatística entre sobrevida média (TMZ 7,9 meses e DTIC 5,7 meses) e tempo sem progressão de doença (TMZ 7,7 meses e DTIC 6,4 meses). A toxicidade da TMZ e do DTIC foram similares. A TMZ apresentou benefício em relação a melhoria na qualidade de vida.

Como o estudo de fase III descrito acima não ter avaliado pacientes com melanoma maligno avançado metastático para o cérebro, esta questão permanece em aberto. Summers et al<sup>19</sup> avaliaram retrospectivamente 40 doentes de melanoma maligno avançado tratados com DTIC (21 pacientes) e com TMZ (19 pacientes). A incidência de recaída por metástase cerebral foi menor no grupo de pacientes tratados com TMZ.

## CONCLUSÕES

### TUMORES MALIGNOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A TMZ pode tratar-se de um medicamento promissor para o tratamento de tumores malignos cerebrais como o GBM e os AA, devido ao fato de ser uma substância que atravessa a barreira hemo-encefálica; da sua administração ser oral; e ter baixo grau de toxicidade.

Porém, como pode ser observado nos respectivos itens anteriores, os estudos disponíveis são de fase II, que têm como características a avaliação de tempo livre de progressão tumoral, com base em 6 meses; o baixo percentual de resposta completa; a obtenção de respostas objetivas muito variáveis entre os estudos, podendo ser isso um demonstrativo da variabilidade de métodos e análises; e a mesma série de doentes compondo diversos trabalhos publicados.

Sabe-se que, por suas características próprias, os estudos de fase II apresentam sempre um viés metodológico e estatístico. Em geral, estes estudos apresentam pequenas amostras de pacientes e com taxas de respostas

mais altas quando comparados com os estudos de fase III, para os casos de mesmo diagnóstico e tratamento. Além destes aspectos, os estudos de fase II são desenhados para avaliar resposta a tratamentos, e não para avaliar a sobrevida dos doentes.

Portanto faltam bases técnicas e científicas que permitam considerar a TMZ um tratamento padrão para os tumores cerebrais, como o GBM, os AA, o AO e o OAA.

### MELANOMA MALIGNO METASTÁTICO

Em relação ao uso de TMZ por doentes de melanoma maligno metastático, pode-se afirmar que, embora a administração oral de TMZ torne o tratamento mais conveniente do que a administração de DTIC e embora TMZ tenha aceitável segurança por seus baixos índices de toxicidade, a equivalência observada no efeito de TMZ e DTIC na sobrevida global desses doentes deixa dúvida de qual destes dois antitumorais é mais efetivo no tratamento do melanoma maligno metastático.

Por isso, a TMZ também não pode ser considerada um tratamento padrão para os doentes de melanoma maligno metastático.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bower M, Newlands ES, Bleehen NM, Brada M, Begent RJ, Calvert Colquhoun I, et al. Multicentre CRC phase II trial of temozolamide in recurrent or progressive high-grade glioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40(6):484-8.
2. Brandes AA, Ermani M, Basso U, Amista P, Berti F, Scienza R, et al. Temozolamide as a second-line systemic regimen in recurrent high-grade glioma: a phase II study. *Ann Oncol* 2001;12(2):255-7.
3. Harris MT, Rosenthal MA, Ashley DL, Cher L. An Australian experience with temozolamide for the treatment of recurrent high grade gliomas. *J Clin Neurosci* 2001;8(4):325-7.
4. Stupp R, Dietrich P-Y, Kraljevic O, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolamide followed by adjuvant temozolamide. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1375-82.
5. Alfred Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicentre phase II trial of temozolamide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2762-71.
6. Levin V, Alfred Yung WK, Prados MD, et al. Phase II study of Temodal® (temozolamide) at first relapse in anaplastic astrocytoma (AA) patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:3851.
7. Prados MD, Alfred Yung WK, Chang S, Delattre J-Y, Yaya-Tur R, Rosenfeld S, et al. A phase-2 trial of Temodal® (temozolamide) in patients with anaplastic astrocytoma at first relapse. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999:533.
8. Khan RB, Raizer JJ, Malkin MG, Bazylewicz KA, Abrey LE. A phase II study of extended low-dose temozolamide in recurrent malignant gliomas. *Neuro-oncol* 2002;4(1):39-43.
9. Schonekaes K, Mucke R, Panke J, Rama B, Wagner W. Combined radiotherapy and temozolamide in patients with recurrent high grade glioma. *Tumori* 2002;88(1):28-31.
10. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyristis AP, Prados MD, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2572-8.
11. Nieder C, Grosu AL, Molls M. A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 2000;26:397-409.
12. Nieder C, Grosu AL, Molls M. A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 2000;26(6):397-409.
13. Alfred Yung WK, Levin VA, Albright R, Olson J, Fredericks R, Fink K, et al. Randomized trial of temodal (TEM) Vs. procarbazine (PCB) in glioblastoma multiforme (GBM) at first relapse. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999:532.
14. Groves MD, Puduvalli VK, Hess KR, Jaeckle KA, Peterson P, Alfred Yung WK, et al. Phase II trial of temozolamide plus the matrix metalloproteinase inhibitor, marimastat, in recurrent and progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1383-8.
15. Chinot O-L, Honore S, Dufour H, Barrie M, Figarella-Branger D, Muracciole X, et al. Safety and efficacy of temozolamide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2449-55.
16. Lotze MT, Dallal RM, Kirkwood JM, Flickinger JC. Cutaneous melanoma. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS, editors. *Cancer: principle and practice of oncology*. 6th ed. [CD

- ROM]. Baltimore: Williams & Wilkins; 2000.
17. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of dacarbazine versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-61.
  18. Middleton M, 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;18:158-66.
  19. Summers Y, Middleton M, Calvert H, et al. Effect of temozolomide (TMZ) on central nervous system (CNS) relapse in patient with advanced melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:531a.