

Bogdan Gliński, Magdalena Ząbek, Jacek Urbański

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Glejak wielopostaciowy: impas czy postępowanie w pooperacyjnym leczeniu adiuwantowym

Część II. Chemioterapia

Glioblastoma multiforme: impasse or progress in post-operative adjuvant therapy
Part II. Chemotherapy

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Bogdan Gliński
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii
Instytut im. Marii Skłodowskiej-
Curie, Oddział w Krakowie
ul. Garmcarska 11, 31–115 Kraków
tel.: (012) 422 99 00, faks: (012) 422 66 80
e-mail: zglin@cyf-kr.edu.pl

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono 2 metody systemowego leczenia chorych na pierwotnego glejaka wielopostaciowego mózgu — chemioterapię uzupełniającą, wykorzystującą głównie pochodne nitrozomocznika, oraz napromienianie skojarzone z jednoczesną i uzupełniającą chemioterapią temozolomidem. Drugi sposób postępowania jest skuteczniejszy, ponieważ pozwala uzyskać całkowite 26-procentowe przeżycie 2-letnie. Niemniej jednak dalsza poprawa wyników leczenia nadal pozostaje wyzwaniem.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, chemioterapia, chemioradioterapia

ABSTRACT

Two methods of systemic treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma are presented: nitrosourea-based adjuvant chemotherapy, and irradiation plus concomitant and adjuvant temozolomide. The second regimen permits to obtain the two-year overall survival of 26%, nevertheless, the challenge remains to improve clinical outcomes further.

Key words: glioblastoma, chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 2, nr 2, 59–63
Copyright © 2006 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rozwój chemioterapii nowotworów złośliwych, który osiągnięto w ostatnim dziesięcioleciu oraz niezadowalające wyniki pooperacyjnej radioterapii glejaków złośliwych mózgu przyczyniły się do poszerzenia miejscowych metod o leczenie systemowe. Początkowo stosowano wiele leków, jednak bez istotnego wpływu na wyniki terapii. Lepsza znajomość kinetyki komórkowej glejaków oraz znaczenia bariery biologicznej krew–mózg spowodowały selekcję cytostatyków o korzystnym współczynniku terapeutycznym.

Hoshino wykazał, że frakcja wzrostu komórek glejaka wynosi 15–40% [1]. Oznacza to, że cytostatyki działające przez cały okres trwania cyklu komórkowego (*cell-cycle non-specific*), do których należą między innymi pochodne nitrozomocznika, są skuteczniejsze w porównaniu z lekami cyklozależnymi.

Drugim czynnikiem warunkującym skuteczność chemioterapii guzów mózgu jest zdolność pokonania przez lek bariery krew–mózg. Jest ona nieprzepuszczalna dla dużych hydrofilnych cząstek, nie stanowi natomiast przeszkody dla lipofilnych niskocząsteczkowych pochodnych nitrozomocznika. Obydwie przesłanki sprawiły, że kar-

mustyna, nimustyna i lomustyna stały się najczęściej stosowanymi samodzielnie lub w połączeniu z innymi cytostatykami pierwszego rzutu w leczeniu złośliwych glejaków mózgu, na przykład w schemacie PCV złożonym z prokarbazyny, lomustyny i winkrystyny.

Innymi uwarunkowaniami związanymi z guzem, które działają na dopływ leków do tkanki mózgowej, są: masa i gęstość komórkowa guza, ciśnienie wewnątrzczaszkowe oraz przepływ krwi przez mózg. Ponadto guzy stymulują nieprawidłowy wzrost naczyń włosowatych, co może utrudniać wnikanie cytostatyków do mózgu [2].

Uzupełniająca chemioterapia po radioterapii pooperacyjnej

W ciągu ostatnich 20 lat podejmowano wiele prób klinicznych, których celem była ocena skuteczności adiuwantowej chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych nitrozomocznika stosowanej jako uzupełnienie pooperacyjnego napromieniania w złośliwych glejakach mózgu. Część z nich budziła wiele zastrzeżeń, związanych przede wszystkim z kryteriami kwalifikacyjnymi (wyłączenie z ramion badań z udziałem chemioterapii chorych w podeszłym wieku oraz w gorszym stanie sprawności, a więc obciążonych złymi czynnikami rokowniczymi), niedociągnięciami metodycznymi lub zbyt małym liczebnie materiałem klinicznym [3].

Deutsch i wsp. w materiale 603 chorych wyodrębnili 4 grupy terapeutyczne: konwencjonalną radioterapię stosowaną samodzielnie lub z dodatkiem streptozotocyny, hiperfrakcjonowaną radioterapię z jednoczesnym podawaniem karmustyny oraz konwencjonalną radioterapię z mizonidazolem i następowym stosowaniem karmustyny. Średnie przeżycie wyniosło około 10 miesięcy i nie różniło się między grupami [4].

Grupy *Radiation Therapy and Oncology Group* (RTOG) i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) przeprowadziły badanie III fazy, w którym chorych przydzielono do 4 ramion: 60 Gy podanych na cały mózg, 60 Gy z miejscowym podwyższeniem dawki do 70 Gy, 60 Gy z BCNU oraz 60 Gy z semustyną i dakarbazyną. Różnice w przeżyciach między poszczególnymi ramionami nie były znamienne statystycznie, natomiast pacjenci w wieku 40–60 lat, u których radioterapię kojarzono z karmustyną, rokowali znacznie lepiej w porównaniu z chorymi poddanymi wyłącznie napromienianiu (23% vs. 8% 2-letnich przeżyć; $p < 0,01$) [5].

W badaniu przeprowadzonym przez *Medical Research Council* (MRC) nie wykazano skuteczności adiuwantowej chemioterapii według schematu PCV, stosowanej po zakończeniu radioterapii [6].

Dinapoli i wsp., podając prokarbazynę lub karmustynę jako uzupełnienie pooperacyjnej radioterapii, nie stwierdzili różnicy w średniej przeżycia w obydwu grupach [7].

W badaniu *Northern California Oncology Group* (NCOG) ($n = 133$) autorzy porównali wyniki uzyskane w adiuwantowym leczeniu karmustyną lub wielolekowym schematem PCV. Odsetki 5-letnich przeżyć wyniosły odpowiednio: 10% i 35% [8].

W materiale Centrum Onkologii w Krakowie obejmującym 135 dorosłych chorych na złośliwe glejaki mózgu, w tym 63 pacjentów z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego mózgu, pooperacyjną radioterapię uzupełniano monochemioterapią lomustyną (6 cykli co 2 miesiące, dawka jednorazowa 100 mg/m²). Odsetki przeżyć 2-, 3- i 4-letnich wyniosły odpowiednio: 19%, 7% i 5%. W grupie pacjentów poddanych wyłącznie napromienianiu uzyskano odpowiednio: 21%, 10% i 7%. Bez względu na sposób postępowania wszyscy chorzy zmarli w okresie do 4 lat od momentu rozpoczęcia leczenia. Walory tej analizy obniża jej retrospektywny charakter [9].

Syntezę opisanych sposobów leczenia stanowiła opublikowana w 1993 roku przez Fine'a i wsp. metaanaliza, z której wynikało, że korzyść z adiuwantowej chemioterapii odnosi około 10% leczonych. Należy jednak podkreślić, że ponad 60% materiału w ocenianych seriach stanowili chorzy z rozpoznaniem histopatologicznym anaplastycznego gwiaździka, dlatego bezpośrednio odniesienie tych wyników do glejaka wielopostaciowego wydaje się ryzykowne [10].

Niedawno opublikowano wyniki metaanalizy opracowanej przez *Glioma Meta-analysis Trialists' Group* (GMTG), wstępnie obejmującej wyniki 24 badań klinicznych dotyczących ponad 3700 chorych na złośliwe glejaki mózgu. Ostatecznej analizie poddano jedynie te badania, które uznano za metodycznie poprawne, i w których sposób randomizacji do ramion z samą radioterapią lub radioterapią uzupełnioną przez chemioterapię nie budził zastrzeżeń. Ponadto GMTG uzyskała bezpośredni dostęp do indywidualnych kartotek pacjentów. Końcowej ocenie poddano 12 badań klinicznych obejmujących 3004 pacjentów, w tym 63% stanowiły przypadki glejaka wielopostaciowego mózgu. W każdym z badań podawano pochodne nitrozomocznika w monochemioterapii lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami. Dawki całkowite w radioterapii wynosiły 40–60 Gy podanych w klasycznej frakcjonacji na zróżnicowane objętości mózgu. Wykazano, że zastosowanie uzupełniającej chemioterapii znamienne ($p < 0,001$) obniża względne ryzyko zgonu o 15%, co powoduje wydłużenie przeżycia rocznego o 6% (z 40% do 46%), a 2-letniego o 5% (z 15% do 20%). Poprawa przeżyć dotyczyła zarówno chorych na glejaka wielopostaciowego, jak i na gwiaździka anaplastycznego. Korzyści z adiuwantowej chemioterapii nie odnieśli chorzy, u których zabieg chirurgiczny ograniczono do biopsji oraz pacjenci w wieku 60 lat i starsi (tab. 1) [11].

Wartość innych niż pochodne nitrozomocznika leków (cisplatyny, karboplatyny, etopozydu i docetakselu) w chemioterapii uzupełniającej złośliwych glejaków

Tabela 1. Wyniki końcowe metaanalizy: radioterapia vs. radioterapia + chemioterapia według Stewarta [11]**Table 1. Final results from the meta-analysis: radiotherapy vs. radiotherapy + chemotherapy according to Stewart [11]**

	Względne ryzyko zgonu	CI 95%
Wiek (lata)		
≤ 40	0,75	0,60–0,95
41–59	0,83	0,75–0,93
≥ 60	0,85	0,74–1,02
Histologia		
Gwiaździatek anaplastyczny	0,83	0,68–0,98
Glejak wielopostaciowy	0,81	0,74–0,89
Stan sprawności		
Dobry	0,83	0,71–0,94
Zły	0,81	0,70–0,94
Zabieg chirurgiczny		
Doszczętny	0,78	0,65–0,90
Niedoszczętny	0,84	0,75–0,94
Biopsja	0,89	0,74–1,09

CI (confidence interval) — przedział ufności

sprawdzono w badaniach II fazy. Wstępne wyniki świadczące o małej skuteczności tych związków były główną przeszkodą we wprowadzeniu ich do badań klinicznych w randomizowanych grupach pacjentów [12, 13].

Chemioradioterapia

Pozytywne wyniki badań klinicznych z ostatnich 5–7 lat dotyczących jednoczesnego napromieniania i chemioterapii chorych na płaskonabłonkowego raka obszaru głowy i szyi oraz raka szyjki macicy i raka płuca potwierdziły przesłankę teoretyczną tego sposobu postępowania. Opierała się ona na hipotezie tak zwanej współpracy przestrzennej na poziomie komórkowym, mającej skutkować addytywnym efektem działania obu metod leczenia. Najczęściej wykorzystywanym cytostatykiem była cisplatyna, działająca jako radiocuczulacz w stosunku do komórek hipoksycznych, blokując cykl komórkowy w fazie G2/M i nasilając działanie promieniowania jonizującego. Stosowano również inne związki wykorzystujące odmienny mechanizm działania polegający na opóźnieniu i osłabieniu naprawy uszkodzeń subletalnych po radioterapii. Należał do nich fluorouracyl oraz inhibitory topoizomeraz — etopozyd i topotekan [14].

Chemioradioterapię stosunkowo od niedawna stosuje się w neuroonkologii. Pionierami byli autorzy z grupy RTOG, którzy w badaniu klinicznym fazy II obejmującym 87 chorych na glejaka wielopostaciowego testowali wartość topotekanu (inhibitor topoizomerazy I) w skojarzeniu z napromienianiem. Mediana przeżycia wyniosła 9,3 miesiąca, a więc była zbliżona do wartości uzyskiwanej w seriach wyłącznie radioterapeutycznych [15]. Odmienne wnioski wynikają z opracowania Kleinberga i wsp., którzy stosując chemioradioterapię z wykorzystaniem cisplatyny i karmustyny uzyskali 9,8 miesiąca dla mediany przeżyć. Jednak należy podkreślić, że w odróżnieniu od grupy RTOG w ich materiale ujęto zarówno przypadki chorych na glejaka wielopostaciowego, jak i na gwiaździatek anaplastyczny [16].

Na uwagę zasługuje doniesienie Simona i wsp. Autorzy ci połączyli radioterapię klasycznie frakcjonowaną z cotygodniowymi iniekcjami karboplatyny i codziennym podawaniem etopozydu u 26 chorych na nieoperacyjnego glejaka wielopostaciowego (weryfikację uzyskiwano za pomocą biopsji stereotaktycznej). Wyniki uzyskane w grupie eksperymentalnej odniesiono do historycznej serii 24 pacjentów leczonych wyłącznie napromienianiem. Skład kliniczny obu grup był porównywalny pod względem cech prognostycznych określonych zgodnie z zasadami opracowanymi przez RTOG według klas RPA (*recursive partitioning analysis*). Aktualizowane przeżycia 1- i 2-letnie oraz mediany przeżyć wyniosły dla grupy eksperymentalnej i historycznej odpowiednio: 46% i 8% oraz 40 tygodni wobec 4%, 0% i 36 tygodni ($p \leq 0,02$). Wyniki te sugerują korzystny wpływ leczenia systemowego podawanego podczas radioterapii u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego [17]. Interesującą z punktu widzenia farmakodynamiki i radiobiologii próbę miejscowej chemioradioterapii podjęli Westphal i wsp. W badaniu fazy III 240 chorym na złośliwe glejaki mózgu śródoperacyjnie do łoża po guzie podawano biodegradalne polimery karmustyny, zapewniając w ten sposób miejscowe, wysokie i równomierne utrzymywanie się stężenia cytostatyku w okresie około 4 tygodni. Radioterapię wdrażano do 7 dni od zabiegu operacyjnego. W ramieniu kontrolnym zamiast karmustyny podawano placebo. Mediany przeżycia wyniosły odpowiednio: 13,9 i 11,6 miesiąca [18].

Temozolomid i glejak wielopostaciowy

Temozolomid należy do cytostatyków z grupy leków alkilujących przenikających przez barierę krew–mózg. Jest doustnym prolekiem, który w odróżnieniu od dakarbazyyny wymagającej aktywacji w wątrobie, w zasadowym środowisku glejaków ulega samoistnej hydrolizie do metabolitu pośredniego MTIC (metylo-

triazen-1-imidazolo-4-karboksyamid). Produkt rozpadu MTIC stanowi właściwy lek przeciwnowotworowy hamujący aktywność MGMT (06-metyloguanino-DNA metylotransferazy), enzymu uczestniczącego w naprawie DNA. Wpływ ten może być istotny, ponieważ stwierdzono zależność między małą aktywnością MGMT w komórkach guza a dłuższym czasem przeżycia chorych na glejaka wielopostaciowego mózgu leczonych w sposób adiuwantowy pochodnymi nitrozomocznika [19, 20].

U chorych z nawrotowymi glejopochodnymi złośliwymi guzami mózgu, poddanych monochemioterapii temozolomidem, odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie wynosiły 11–35%, a 6-miesięczne przeżycie uzyskano u 22–49% leczonych [21].

Również wyniki prac doświadczalnych Van Rijna i wsp., którzy w warunkach *in vitro* na liniach komórkowych glejaków wykazali addytywne działanie temozolomidu i promieniowania jonizującego, przyczyniły się do wykorzystania tego leku w chemioradioterapii glejaka wielopostaciowego mózgu [22].

Bardzo zachęcające były wyniki badania fazy II przeprowadzonego przez Stuppa i wsp., polegającego na pooperacyjnej chemioradioterapii z udziałem temozolomidu, a następnie 6 cykli tego leku. Przy dobrej tolerancji leczenia odsetki aktualizowanych przeżyć 12- i 24-miesięcznych wyniosły odpowiednio: 58% i 31% [23].

Logiczną konsekwencją tych obserwacji było przeprowadzenie wieloośrodkowego badania III fazy przy współpracy *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, *Brain Tumor and Radiotherapy Group* oraz *National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group* porównującego oceniany wcześniej schemat leczenia skojarzonego z samodzielną radioterapią. Do badania włączono chorych w wieku 18–70 lat z rozpoznaniem pierwotnego glejaka wielopostaciowego, w stopniu sprawności mniejszym lub równym 2 według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz z odpowiednimi wynikami badań hematologicznych i biochemicznych pozwalającymi na stosowanie leczenia systemowego. Pacjentów przydzielono do grupy poddanej samodzielnej radioterapii (grupa kontrolna R) lub z identycznym schematem napromieniania skojarzonym z codziennym podawaniem temozolomidu i następowymi 6 cyklami adiuwantowej chemioterapii temozolomidem (grupa CR). Dawka na guz w radioterapii wynosiła 60 Gy podanych w 30 frakcjach podczas 6 tygodni. W trakcie napromieniania temozolomid stosowano w dobowej dawce 75 mg/m² przez 7 dni w tygodniu od pierwszego do ostatniego dnia radioterapii. Po 4 tygodniach przerwy rozpoczynano leczenie uzupełniające (6 cykli co 4 tygodnie — temozolomid przez 5 dni w dawce 150–200 mg/m²).

Wszystkim chorym podczas chemioradioterapii podawano osłonowo pentamidynę lub trimetoprim-sulfametoksazol (profilaktyka przeciw zapaleniu płuc wywołwanemu przez *Pneumocystis carini*). Podczas 5-dniowych cykli chemioterapii uzupełniającej przeciwwymiotnie podawano metoklopramid lub leki z grupy antagonistów receptora dla 5-hydroksytryptaminy. Od sierpnia 2000 roku do marca 2002 roku badaniem objęto 573 chorych z 85 ośrodków w 15 krajach. Mediana czasu obserwacji wyniosła 28 miesięcy, w tym okresie zmarło 480 chorych (84%). Odsetki aktualizowanych 2-letnich przeżyć całkowitych wyniosły dla grup R i CR 10% i 26%, a 3-letnich odpowiednio: 0% i 1,6%. Mediana przeżyć pacjentów w grupie z temozolomidem wyniosła 14,6 miesiąca i była o 2,5 miesiąca dłuższa od leczonych wyłącznie napromienianiem, co powodowało zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 37%. Wykazano, że leczenie skojarzone korzystnie wpływa na przeżycie bez względu na wiek, płeć i stopień sprawności chorych określany według klasyfikacji WHO oraz zakres operacji (z wyjątkiem biopsji).

Rzeczywistą ocenę wartości adiuwantowej części leczenia skojarzonego utrudnia fakt, że tylko 47% chorych z grupy CR otrzymało 6 planowanych cykli uzupełniającego leczenia temozolomidem, głównie z powodu progresji nowotworu (40%).

W tym samym numerze czasopisma *The New England Journal of Medicine*, w którym opisano wyniki omawianego badania, ukazał się artykuł Hegi i wsp. stanowiący jego interesujące uzupełnienie. Na podstawie analizy 92 chorych uczestniczących w badaniu Stuppa i wsp. autorzy tego doniesienia ocenili zależność między unieczynnieniem MGMT w guzie oraz czasem przeżycia chorych. Stan metylacji promotora MGMT oceniano z użyciem reakcji łańcuchowej polimerazy swoistej dla metylacji (*methylation-specific polymerase-chain-reaction analysis*). Niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia metylacja promotora MGMT była niezależnym korzystnym czynnikiem rokowniczym. Wśród chorych z guzem wykazującym metylację promotora MGMT czas przeżycia był dłuższy w grupie poddawanej leczeniu temozolomidem i napromienianiem w porównaniu z grupą pacjentów poddanych wyłącznie napromienianiu; odpowiednie mediany czasu przeżycia wyniosły: 22 miesiące i 15,3 miesiąca ($p = 0,007$). Przy braku promotora MGMT różnice w czasie przeżycia między grupami nie były znamienne statystycznie. Autorzy sugerują predykcyjny charakter tego testu, którego wyniki mogą stanowić element selekcyjny decydujący o kwalifikacji do leczenia temozolomidem. Potencjalną korzyść z podania leku odniosą chorzy na glejaki wielopostaciowe mózgu z dodatnim wynikiem metylacji promotora MGMT.

Podsumowanie

Spośród 2 metod leczenia systemowego chorych na pierwotnego glejaka wielopostaciowego — chemioterapii uzupełniającej z wykorzystaniem przede wszystkim pochodnych nitrozomocznika oraz chemioradioterapii z adiuwantową chemioterapią temozolomidem — druga opcja terapeutyczna jest skuteczniejsza w odniesieniu do przeżyć 2-letnich. Jednak dalsza poprawa wyników, objawiająca się uzyskaniem długoletnich przeżyć, nadal pozostaje wyzwaniem.

W najbliższej perspektywie rozstrzygnięcia wymagają następujące kwestie:

- Jaki jest sens adiuwantowego stosowania temozolomidu, skoro jedynie 47% leczonych otrzymuje pełne zaplanowane 6 cykli leczenia?
- Czy temozolomid ma być stosowany u wszystkich chorych poddawanych chemioradioterapii, czy może kandydatów do tego leczenia należy selekcjonować w zależności od wyniku testu metylacji promotora MGMT?
- Czy możliwe jest podniesienie potencjału terapeutycznego temozolomidu przez kojarzenie go z innymi cytostatykami (np. pochodne nitrozomocznika)?
- Czy wprowadzenie niestandardowego sposobu frakcjonacji dawki napromieniania w chemioradioterapii połączonej z temozolomidem podwyższy skuteczność tej metody leczenia?

Jedynie dzięki wynikom wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych będzie możliwe rozwiązanie tych zagadnień.

Być może postępy biologii molekularnej i genetyki glejaków oraz dalszy rozwój biotechnologii leków nowej generacji i zdobycze technologiczne radioterapii stworzą perspektywę dające szansę trwałego wyleczenia chorych na glejaki wielopostaciowe mózgu. Obecnie autorom niniejszego opracowania pozostaje powtórzenie cytatu M.D. Pradosa z pierwszej części artykułu zamieszczonego w poprzednim numerze „Onkologii w Praktyce Klinicznej”: „Obecnie, nieszczęsnym truizmem jest stwierdzenie, że w przypadku wszystkich rodzajów *glioblastoma* dojdzie do wznowy. Jedyną różnicę stanowi czas”.

Piśmiennictwo

1. Hoshino T. Cell kinetics of glial tumors. *Rev. Neurol. (Paris)* 1992; 148: 396–401.
2. Parney I.F., Prados M.D. *Chemotherapy Principles*. W: Berger M.S., Prados M.D. (red). *Textbook of Neuro-Oncology*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 75–79.
3. Fijuth J. Zastosowanie radioterapii i chemioterapii w pierwotnym leczeniu chorych na złośliwe glejaki mózgu. *Onkologia* 2005; 3–4: 19–22.
4. Deutsch M., Greek S.B., Strike T.A. i wsp. Results of randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 1389–1396.

5. Nelson D.F., Diener-West M., Horton J. i wsp. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas: reevaluation of RTOG7401/ECOG 1374 with long term follow-up. A joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group Natl. Cancer Inst. Monogr. 1988; 6: 279–284.
6. Brada M., Thomas D.G.T., Bleehen N.M. i wsp. MRC randomized trial of adjuvant chemotherapy on high grade glioma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998; 17: 400.
7. Dinapoli R.P., Brown L.D., Arusel R.M. i wsp. Phase III comparative evaluation of PCNU and carmustine combined with radiation therapy for high-grade glioma. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1316–1321.
8. Levin V.A., Silver P., Hannigan J. i wsp. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG6G61 final report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 18: 321–324.
9. Gliński B., Dymek P., Skolyszewski J. Altered therapy schedules in postoperative treatment of patients with malignant gliomas. Twenty year experience of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Center in Kraków, 1973–1993. *J. Neurooncol.* 1998; 36: 159–165.
10. Fine H.A., Dear K.B., Loeffler J.S. i wsp. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585–2597.
11. Stewart L.A. Glioma Meta-analysis Trialists Group: chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–1018.
12. Grossman S.A. Arguments against the routine use of currently available adjuvant chemotherapy in high-grade gliomas. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 19–22.
13. Jendrossek V., Belka C., Bamberg M. Novel chemotherapeutic agents for the treatment of glioblastoma multiforme. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003; 12: 1899–1924.
14. Simon J.M., Toubiana T., Lang P., Taillibert S., Mazon J.J. Radiothérapie des glioblastomes: de la radiobiologie à la chimiothérapie concomitante. *Cancer/Radiothérapie* 2005; 9: 322–331.
15. Fisher B., Won M., MacDonald D. i wsp. Phase II study of topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of Radiation Therapy Oncology Group 9513. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 53: 980–986.
16. Kleinberg L., Grossman S.A., Piantadosi S. i wsp. The effects of sequential versus concurrent chemotherapy and radiotherapy on survival and toxicity in patients with newly diagnosed high-grade astrocytoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 44: 535–543.
17. Simon J. M., Noel G., Delattre J.Y. i wsp. Radiotherapy, weekly carboplatin, and daily etoposide in inoperable biopsy proven glioblastoma multiforme (streszczenie). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1544.
18. Westphal M., Hilt D.C., Bortey E. i wsp. A phase III trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCMU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neurooncol.* 2003; 5: 79–88.
19. Esteller M., Garcia-Foncillas J., Andion E. i wsp. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1350–1354.
20. Hegi M.E., Diserens A.C., Godard S. i wsp. Clinical trial substantiates the predictive value of 0-6-methylguanine-DNA methyl transferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 1871–1874.
21. Brada M., Hoang-Xuan K., Rampling M. i wsp. Multicenter Phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 259–266.
22. Khan R.B., Raizer J.J., Malkin M.G. A phase II study of extended low-dose temozolomide in recurrent malignant gliomas. *Neurooncol.* 2002; 4: 39–43.
23. Teixeira M.M., Garcia I., Portela I. i wsp. Temozolomide in second-line treatment after prior nitrosourea-based chemotherapy in glioblastoma multiforme: experience from a Portuguese institution. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 2002; 22: 19–22.
24. van Rijn J., Heimans J.J., van den Berg J. i wsp. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 779–784.
25. Stupp R., Dietrich P.Y., Ostermann Kraljevic S. i wsp. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1375–1382.
26. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. i wsp. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 987–996.
27. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T. i wsp. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 997–1003.