KISEP Clinical Researches J Korean Neurosurg Soc (Supplement Ⅱ) 30 : S266-S272, 2001

교모세포종 환자에서 부가적인 항암치료의 효과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경외과학교실
이해일 · 김정훈 · 김창진 · 이정교 · 권병덕

= Abstract =

Does an Adjuvant Chemotherapy Really Help Patients with Glioblastoma?

Hae Il Rhee, M.D., Jeong Hoon Kim, M.D., Chang Jin Kim, M.D., Jung Kyo Lee, M.D., Byung Duk Kwun, M.D.

Department of Neurological Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Objective : Chemotherapy remains part of the treatment triad that includes surgery and radiotherapy for the management of glioblastomas, but disappointing results of chemotherapy have raised the suggestion that chemotherapy should perhaps be abandoned. In order to determine the chemotherapy effect given in addition to radiotherapy, we performed a randomized clinical study of irradiation alone and combination of irradiation with chemotherapy in the treatment of glioblastomas.

Methods : From 1991 to 1999, 204 consecutive patients suffering from supratentorial glioblastomas were treated in our hospital. We compared the survival rates/times of these patients according to the treatment modalities[group Ⅰ - 67 patients treated by surgery with radiotherapy and adjuvant chemotherapy(ACNU, paclitaxel, tamoxifen, and others) ; group Ⅱ - 106 by surgery with radiotherapy ; and group Ⅲ - 31 by surgery only].

Results : The overall median survival time was 12 months, with overall survival rates at 1 and 2 year of 46.7% and 16.6%, respectively. On univariate analysis, median survival and 1 - and 2 - year survival rates were statistically improved by the use of chemotherapy ; group Ⅰ - 15 months, 75.7%, and 25.9%, group Ⅱ - 11 months, 39.3%, and 15.4%, and group Ⅲ - 3 months, 9.7%, and 6.5%, respectively(p=0.0001). But, on multivariate analysis considering compounding variables, survival was independently associated only with radiotherapy(p=0.0112).

Conclusions : These results suggest that the addition of chemotherapy to radiotherapy does not affect the overall survival in glioblastomas. Mainly long - survivor glioblastoma patients might benefit by adjuvant chemotherapy, which probably means patients with initial favorable prognostic factors(young age, minimal residual tumors, good performance status). It is necessary to continue to search for an effective chemotherapy regimen to prolong survival of patients with glioblastomas.

KEY WORDS : Glioblastomas · Chemotherapy · Radiotherapy · Survival times/rates.

서 론

주변 정상 뇌 조직과의 불분명한 경계와 주위 조직으로의 침윤을 특징으로 하는 교모세포종에 있어서, 최근 신경학적 영상진단기술, 신경외과 환자의 마취술, 그리고 신경외과 분야의 눈부신 수술 기법의 발전에도 불구하고 수술적 치료만 시행 받은 교모세포종 환자의 예후는 여전히 실망스럽다[10)12)26)]. 수술적 치료를 시행 받은 교모세포종 환자에 대하여 생존율을 높이기 위하여 수술 후 추가적 치료의 필요성이 과거로부터 많이 대두었으며, 1970년대부터 수술 후 부가적인 방사선 치료와 항암 치료를 이용한 연구가 활발히 시작되었다. 지금까지의 여러 논문들에서 많은 저자들은[7)10 - 12)14)21)22)26 - 28)] 수술 후 방사선 치료가 환자의 생존율과 예후를 높이는데 있어서 중요한 영향을 준다고 발표하였다. 그러나 방사선 치료와는 달리 수술 후 사용한 부가적

인 항암 치료의 효과는 실망스럽게도 아직 뚜렷이 정립되어 있지 않다. Fine등을[7] 포함 한 여러 저자들은[1)5)8)11)13)14)16)18)20)25)27)28)30)] 수술 후 부가적인 항암 치료가 교모세포종 환자의 치료에 있어서 아주 중요한 치료법중의 하나이므로 수술 후 항암 치료의 사용을 항상 고려해야 한다고 주장하였지만, 최근 많은 연구에서[2-4)6)9)10)12)15)17)19)21-24)26)29)] 항암 치료의 효과에 대한 의문을 제기하고 있으며, 이러한 항암 치료의 실망스런 결과로 인하여 Hosli등은[17] 교모세포종의 치료에 있어서 항암 치료를 포기하여야만 한다고 과감히 주장하고 있다. 이에 본 신경외과학 교실에서는 수술 및 방사선 치료 후 추가로 항암 치료를 시행 받은 환자에서의 항암 치료의 효과를 확인하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1991년 1월부터 1999년 9월까지 본원에서 치료받은 교모세포종 환자 228명중 추적 관찰이 가능하여 생존 기간을 확인할 수 있었던 204명을 대상으로 본 연구를 시행하였다. 최초의 병리 조직 소견을 한 명의 신경 진단병리과 의사(neuropathologist)에 의하여 다시 확인하였고, 이렇게 확인된 천막상부 교모세포종 204명의 환자는 아래와 같이 세 군(환자 군 Ⅰ-수술 후 방사선 치료와 부가적 항암 치료를 받은 67명의 환자 : 환자 군 Ⅱ-수술 후 방사선 치료만 받은 106명의 환자 : 환자 군 Ⅲ-수술적 치료만 받은 31명의 환자)으로 분류하였다. 방사선 치료는 수술 후 3주 이내에 종양 주위 조직을 충분히 포함하여 시행하였다. 방사선 치료의 총량은 50Gy에서 60Gy이었으며, 25회에서 30회로 나누어, 주당 5회, 5주에서 6주간 시행하였다. 수술 및 방사선 치료 후 부가적인 항암 치료를 시행 받은 환자 군 Ⅰ에서는 ACNU, paclitaxel, tamoxifen, 그리고 기타 약제를 사용하였다. ACNU의 치료는 26명의 환자에 대하여 시행하였으며, 3일 동안 40mg/sq m/day의 용량을 정맥을 통하여 지속적으로 투여하였다. 치료의 반복은 매 6주마다 이루어 졌으며, 최대 3회까지 시행하였다. 12명의 환자에 대하여는 매 3주마다 종양의 진행이 확인될 때까지 또는 전체 12회까지 paclitaxel을 210mg/sq m의 용량으로 3시간 동안 정맥을 통하여 투여하였다. 다른 21명의 환자에 대하여 tamoxifen으로 치료하였다. Tamoxifen은 다른 부작용 여부를 확인하기 위해 초기 투여량을 표준화된 antiestrogen doses(20mg orally bid/day)로 하였으며, 환자가 다른 이상 소견이 없는 경우 주 단위로 투여량을 증량하여 1달에 걸쳐 최종 투여량(100mg orally bid/day)이 되도록 하였다.

환자에 대한 분석은 아래와 같이 여러 가지 인자로 나누어 시행되었다. 나이(60> vs. 60≤), 초기 Karnofsky Perfomance Score(KPS)(90≤ vs. 80 vs. 70 vs. 60≥), 종양의 위치(one lobe vs. two lobes≤ vs. deep seated), 수술 제거 정도(전적출술 vs. 아전적출술 또는 부분적출술 vs. 조직 검사), 재수술(+ vs. -), 방사선 치료(+ vs. -), 항암 치료(+ vs. -), 항암 치료의 시기(1차 수술 후 vs. 재수술 후), 사용한 항암제의 종류(ACNU vs. paclitaxel vs. tamoxifen vs. 기타), 그리고 치료 양식(수술+방사선치료+항암치료 vs. 수술+방사선치료 vs. 수술)으로 나누었다. 생존 기간은 치료의 시작에서 사망까지의 기간 혹은 마지막 추적 관찰상 환자의 상태 확인이 가능하였던 기간으로 정의하였다. 먼저 Kaplan-Meier method를 이용하여 생존 기간 및 생존율을 구하였으며, 각 군에 따른 생존율의 차이를 검정하기 위하여 log-rank test(univariate analysis : 단순 분석)를 시행하였다. Cox 's proportional hazard mode (multiple analysis : 다중 분석)를 이용하여 치료 성적에 영향을 미칠 수 있는 인자들인 환자의 연령 및 치료 전 환자의 상태 등을 교정한 후 다시 다중분석을 시행하였다. 결과는 $p<0.05$의 경우 의미 있는 것으로 간주하였다. Table 1은 교모세포종으로 진단된 204명의 환자에 있어서 치료 양식에 따른 여러 예후 인자들의 치료 전 분포를 보여준다.

결 과

전체 환자의 중간 생존 기간(median survival time)은 12개월 이었으며, 1년과 2년의 생존율(survival rate)은 각각 46.7%와 16.6% 이었다.

단순 분석상 환자의 나이, KPS, 종양의 위치, 종양의 절제 정도, 재수술 여부, 방사선 치료, 항암 치료, 그리고 치료 양식이 환자의 생존 연장을 위한 중요한 예후 인자이었다. 전적출술을 시행 받은 환자의 1년과 2년의 생존율은 60.2%와 23.1%, 중간 생존 기간은 13개월 이었고, 아전적출술 혹은 부분적출술을 시행 받은 환자의 1년과 2년의 생존율은 50.7%와 14.9%, 중간 생존 기간은 13개월 이었다. 그러나 조직 검사만 시행한 환자의 1년 및 2년 생존율은 23.0%, 10.2%, 그리고 중간 생존 기간은 7개월로 나타났다($p=0.0001$). 따라서 수술에서의 종양의 절제 정도가 환자의 생존에 중요한 인자임을 알 수 있었다. 수술 후 방사선 치료를 시행 받은 환자의 1년과 2년의 생존율 및 중간 생존 기간은 53.3%, 18.3%, 그리고 13개월이었지만, 방사선 치료를 받지 않은 환자에서는 각각 9.7%, 6.5%, 그리

Table 1. Distribution of preclinical treatment and radiologic parameters

Parameter	Surgery only(n=31)		Surgery+radiotherapy (n=106)		Surgery+radiotherapy+ chemotherapy (n=67)	
	No	%	No.	%	No.	%
Age						
60>	19	61.29	73	68.87	58	86.57
60≤	12	38.71	33	31.13	9	13.43
Sex						
Male	21	67.74	69	65.09	40	59.70
Female	10	32.26	37	34.91	27	40.30
Karnofsky Performance Score						
90≤	2	6.45	21	19.81	27	54.00
80	2	6.45	34	32.08	29	44.62
70	4	12.90	31	29.25	11	23.91
60≥	23	74.19	20	18.87	0	0.00
Location						
One lobe	15	48.39	72	67.92	54	80.60
Two lobe≤	3	9.68	15	14.15	8	11.94
Deep seated	13	41.94	19	17.92	5	7.46
Extent of surgery						
GTR	5	16.13	43	40.57	31	46.27
STR/PR	8	25.81	32	30.19	29	43.28
Biopsy	18	58.06	31	29.25	7	10.45
Reoperation						
(+)	0	0	12	11.32	17	25.37
(-)	31	100	94	88.68	50	74.63

*: GTR: gross total resection, STR: subtotal resection, PR: partial resection

고 3개월로, 방사선 치료 역시 환자의 생존 연장에 중요한 인자이었다(p=0.0001). 부가적인 항암 치료를 시행 받은 환자의 1년과 2년의 생존율 및 중간 생존 기간은 75.7%, 25.9%, 그리고 15개월 이었으며, 부가적인 항암 치료를 시행 받지 않은 환자에서는 각각 32.6%, 11.8%, 그리고 8개월로 부가적인 항암 치료 역시 단순 분석상 환자의 생존 기간은 연장시키는데 있어서 중요한 인자로 생각되었다(p=0.0001). 치료 양식에 따른 생존율 및 중간 생존 기간을 살펴보면 부가적인 항암 치료를 병행하였던 환자 군 Ⅰ의 1년과 2년의 생존율 및 중간 생존 기간은 75.7%, 25.9% 그리고 15개월 이었고, 환자 군 Ⅱ는 39.3%, 15.4%, 그리고 11개월 이었으며, 단지 수술만을 시행하였던 환자 군 Ⅲ은 9.7%, 6.5%, 그리고 3개월로 이들 간에 생존 기간 및 생존율의 차이에 있어서 단순 분석상 통계학적 의미가 있었다(p=0.0001). Ⅰ군 내에서 항암제 사용시기에 따른 중간 생존 기간 및 생존율을 살펴보면, 첫 수술 후에 항암 치료를 시행한 군의 중간 생존 기간은 14개월, 그리고 1년, 2년 생존율은 각각 72.1%, 25.8% 이었으며, 재발한 후 항암 치료를 시행한 군의 중간 생존 기간은 17개월, 그리고 1년, 2년 생존율은 각각 87.5%, 26.9%로 이들간에 통계학적 차이는 없었다(p=0.9128). 또 부가적인 항암 치료를 시행하였던 Ⅰ군내에서 사용한 항암제의 종류에 따른 중간 생존 기간 및 생존율을 살펴보면, ACNU를 사용하였던 군의 중간 생존 기간은 15개월, 그리고 1년, 2년 생존율은 각각 76.4%, 21.9% 이었고, paclitaxel을 사용하였던 군의 중간 생존 기간은 14개월, 그리고 1년, 2년 생존율은 각각 66.7%, 16.7% 이었으며, tamoxifen을 사용하였던 군의 중간생존기간은 15개월, 그리고 1년, 2년 생존율은 각각 81.0%, 28.6%로, 이들간에 통계학적 차이는 없었다(p=0.1999). 위에서 열거한 생존 기간 및 생존율에 영향을 줄 수 있는 여러 변수들에 대한 단순 분석 결과를 Table 2에 정리하였다.

단순 분석상 수술 및 방사선 치료 후 부가적인 항암 치료를 병행한 경우 치료 성적이 가장 좋아 항암 치료가 생존율 및 생존 기간을 의미있게 향상시키는 것처럼 생각되어지나, 치료 성적에 영향을 미칠 수 있는 인자들인 환자의 나이 및 치료 전 환자의 상태(KPS) 등의 복합 인자를 교정한 후 시행한 다중 분석에서는 단지 방사선 치료만이(p=0.0112) 생존율에 유의한 영향을 주는 중요 인자로 나타났다. 부가적

Table 2. Survival probabilities and univariate analyses(log-rank test) for continuous variables predicting survival

Variables	No. of patients	MST(mos.)	SR		p-value
			12 mos.	24 mos.	
Age(years)					
60 >	147	13	54.5	18.8	0.0003
60≤	57	8	28.1	7.9	
Karnofsky Performance Score					
90≤	50	26	100	57.5	
80	65	13	67.2	0	0.0001
70	46	8	2.34	0	
60≥	43	3	0	0	
Location					
One lobe	141	13	52.2	20.0	
Two lobe≤	26	11	41.4	24.5	0.0204
Deep seated	37	6	28.7	13.4	
Extent of surgery					
GTR	79	13	60.2	23.1	
STR/PR	69	13	50.7	14.9	0.0001
Biopsy	56	7	23.0	10.2	
Reoperation					
(+)	29	17	82.3	31.8	0.0023
(-)	175	10	40.8	14.3	
Radiotherapy					
(+)	173	13	53.3	18.3	0.0001
(-)	31	3	9.7	6.5	
Chemotherapy					
(+)	67	15	75.7	25.9	0.0001
(-)	137	8	32.6	11.8	
Chemotherapy timing					
After 1st Op.	51	14	72.1	25.8	0.9128
After recurrence	16	17	87.5	26.9	
Chemotherapy regimen					
ACNU	26	15	76.4	21.9	
Paclitaxel	12	14	66.7	16.7	0.1999
Tamoxifen	21	15	81.0	28.6	
Others	8	18	75.0	45.0	
Treatment modality					
Surgery+radiotherapy+chemotherapy	67	15	75.7	25.9	
Surgery+radiotherapy	106	11	39.3	15.4	0.0001
Surgery only	31	3	9.7	6.5	

* : MST : median survival time SR : survival rate mos : months
GTR : gross total resection STR : subtotal resection PR : partial resection

인 항암 치료(p=0.4295) 및 다른 예후 인자들은 다중 분석상 생존율 및 생존 기간에 통계학적으로 의미있게 영향을 주지 않는 것으로 나타났다(Table 3).

고 찰

교모세포종은 중추신경계에 원발성으로 발생하는 가장 흔한 종양으로, 그 동안의 신경학적 영상진단기술, 신경외과 환자의 마취술, 그리고 신경외과 분야의 수술적 발전에도 불구하고 수술적 치료만 시행 받은 교모세포종 환자의 예후는 아주 실망스럽다[10)12)26)]. 이에 수술적 치료를 받은 교모세포종 환자에 대하여 수술 후 추가적 치료의 필요성이 과거로부터 많이 대두되어 왔으며, 1970년대부터 수술 후 부가적인 방사선 치료와 항암 치료를 이용한 연구가 본격적으

Table 3. Multivariate analyses(Cox's proportional hazard model) for continuous variables predicting survival after correction of compounding variables such as age and Karnofsky Performance Score

Variables	p-value
Location(one lobe vs. two lobe≤ vs. deep seated)	0.6227
Extent of surgery(GTR vs. STR/PR vs. biopsy)	0.9428
Reoperation(+ vs. -)	0.5601
Radiotherapy(+ vs. -)	0.0112
Chemotherapy(+ vs. -)	0.4295
Treatment modality(surgery+radiotherapy+chemotherapy vs. surgery+radiotherapy vs. surgery only)	0.9043

*：GTR：gross total resection, STR：subtotal resection, PR：partial resection

로 시작되었다.

지금까지의 여러 연구 결과[7)10-12)14)21)22)26-28)] 및 본 연구의 결과에서 수술적 치료만 시행 받은 환자에 비해 수술 후 방사선 치료를 추가적으로 시행 받은 환자에서 의미 있는 생존율의 연장이 보고되고 있어 교모세포종 환자의 생존 연장에 방사선 치료가 어느 정도의 효과가 있음이 명백한 것으로 생각된다. 그러나 여전히 방사선 치료 성적이 좋지 않으므로 그 이외의 다른 치료법들, 특히 항암 치료를 통한 생존 연장의 가능성에 대하여 많은 관심을 갖게 되었다. 지금까지 여러 저자들은[1)5)7)8)11)13)14)16)18)20)25)27)28)30)] 교모세포종에 있어서 부가적인 항암 치료가 생존율을 의미 있게 증가시키는데 많은 도움을 준다고 주장한 반면, 또 다른 많은 저자들은[2-4)6)9)10)12)15)17)19)21-24)26)29)] 부가적인 항암 치료의 효과가 아주 실망스럽다고 보고하고 있어, 교모세포종에 있어서 방사선 치료와는 달리 수술 후 부가적인 항암 치료의 효과를 입증하는데 많은 어려움이 있다. 이렇게 교모세포종 환자에 대한 항암 치료의 효과가 여러 저자들마다 서로 달리 나타날 수 있는 주요 이유로는 각각의 연구에서 비교적 많지 않은 환자 수를 가지고 연구가 시행되었으며, 또한 연구 대상이 되는 환자간에 각각의 조직학적 등급의 차이, 환자의 나이 및 환자의 특성과 같은 이질적이 차이로 인해 통계학적으로 불충분한 결과를 도출하게 되었기 때문이라고 생각된다.

지난 십 수년간 교모세포종의 환자에 대하여 항암제의 치료 효과를 높이기 위해, 그리고 전신적인 약물의 동역학 및 합병증을 예견하기 위해 많은 새로운 항암제가 연구되고 개발되어 왔다. 더욱이 최근 들어 악성으로의 형질 전환에 대한 분자 생물학적인 연구의 이해가 늘어나고 있으며, 이 연구에 기초하여 종양의 변형과 억제에 관여하는 특정 세포를 치료의 목표로 하는 새로운 약물이 개발 중에 있다. 또한 교모세포종의 치료에 도움이 될 것으로 추정되는 수 없이 많은 약제들이 1단계와 2단계의 임상 연구 중에 있다. 그러나, 교모세포종 환자에 대하여, 수술과 방사선 치료를 대신할 수 있는 항암 치료제의 개발은 아직 이루어지지 않았으며, 지금까지의 분명한 사실은 그 동안의 많은 연구 및 노력에도 불구하고 교모세포종 환자에 있어서 항암제의 단일 제제 혹은 복합 요법의 치료를 이용하여 충분한 치료에 반응을 보이고, 치료 효과를 거둘 수 있는 강력한 항암제는 아직 없다는 것이다. Hosli등은[17)] 교모세포종의 치료에 있어서 지금까지의 여전히 좋지 않은 항암 치료의 결과로 인하여 그래도 항암제에 대한 지속적인 연구 및 치료를 계속하여야 하는가에 대한 의문을 제기 하였으며 한 발 더 나아가 교모세포종에 있어서 항암 치료를 포기하면서 그 대신 새로운 생물학적 치료법(novel biological therapies)에 대한 연구를 주장하였다. 저자들의 경우도 단순 분석상 교모세포종에 있어서 부가적인 항암 치료가 생존 기간 및 생존율을 통계학적으로 의미 있게 향상시키는 것으로 생각되었으나, 나이와 KPS 같은 예후에 결정적으로 영향을 줄 수 있는 인자들을 교정 한 후 시행한 다중 분석에서는 방사선 치료만이 생존율에 영향을 주는 인자로 나타났을 뿐 부가적인 항암 치료는 생존율에 영향을 주지 않는 것으로 관찰되어 교모세포종의 치료에 있어서 부가적인 항암 치료의 사용을 의심케 하였다.

결 론

교모세포종의 치료에 있어서 방사선 치료 후 부가적으로 항암 치료를 추가하더라도 방사선치료 만을 시행하였던 경우보다 생존 기간 및 생존율을 높일 수는 없었다. 또 항암제의 종류 및 항암 치료의 시기에 따른 치료 성적도 차이는 없었다. 단지 연령이 젊을수록, 그리고 치료 전 환자의 상태가 좋을수록, 즉 좋은 예후 인자를 갖는 교모세포종 환자들에서 항암 치료 후 좋은 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 지금까지의 아주 실망스러운 항암 치료의 결과로 볼 때 교모세포종 환자에 있어 항암 치료의 지속적인 사용이 정말로 필요한가 대하여 앞으로 좀더 연구해야할 과제로 생각되어진다.

● 논문접수일 : 2001년 10월 22일
● 심사완료일 : 2001년 12월 10일
● 책임저자 : 김 정 훈
138 - 736 서울 송파구 풍납동 388 - 1
울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경외과학교실
전화 : 02) 2224 - 3550, 3559, 전송 : 02) 476 - 6738
E - mail : jhkim1@amc.seoul.kr

References

1) Brandes AA, Ermani M, Turazzi S, Scelzi E, Berti F, Amista P, et al : *Procarbazine and high-dose tamoxifen as a second-line regimen in recurrent high-grade gliomas : A phase II study. J Clin Oncol 17 : 645-650, 1999*
2) Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, et al : *Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. Lancet 22 : 1008-1012, 1995*
3) Chamberlain MC, Kormanik PA : *Salvage chemotherapy with paclitaxel for recurrent oligodendrogliomas. J Clin Oncol 15 : 3427-3432, 1997*
4) Chang SM, Kuhn JG, Rizzo J, Robins HI, Schold SC Jr, Spence AM, et al : *Phase I study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma : A North American Brain Tumor Consortium report. J Clin Oncol 16 : 2188-2194, 1998*
5) Dazzi C, Cariello A, Giannini M, Del Duca M, Giovanis P, Fiorentini G, et al : *A sequential chemo-radiotherapeutic treatment for patients with malignant gliomas : A phase II pilot study. Anticancer Res 20 : 515-518, 2000*
6) Fetell MR, Grossman SA, Fisher JD, Erlanger B, Rowinsky E, Stockel J, et al : *Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme : efficacy, pharmacology, and drug interactions. J Clin Oncol 15 : 3121-3128, 1997*
7) Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP : *Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. Cancer 15 : 2585-2597, 1993*
8) Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, Schaaf LJ, Kerby T, Lawyer J, et al : *Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. J Clin Oncol 17 : 1516-1525, 1999*
9) Glantz MJ, Chamberlain MC, Chang SM, Prados MD, Cole BF : *The role of paclitaxel in the treatment of primary and metastatic brain tumors. Semin Radiat Oncol 9 : 27-33, 1999*
10) Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander E, Batzdorf U, et al : *Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. Cancer Treat Rep 67 : 121-132, 1983*
11) Grossman SA, Wharam M, Sheidler V, Kleinberg L, Zeltzman M, Yue N, et al : *Phase II study of continuous infusion carmustine and cisplatin followed by cranial irradiation in adults with newly diagnosed high-grade astrocytoma. J Clin Oncol 15 : 2596-2603, 1997*
12) Gundersen S, Lote K, Watne K : *A retrospective study of the value of chemotherapy as adjuvant therapy to surgery and radiotherapy in grade 3 and 4 gliomas. Eur J Cancer 34 : 1565-1569, 1998*
13) Hara T, Miyazaki S, Ishii E, Yoshida N, Inaba K, Ikeda K, et al : *High-dose 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride(ACNU) with autologous bone marrow rescue for patients with brain stem tumors. Childs Brain 11 : 369-374, 1984*
14) Hellman R, Neuberg DS, Wagner H, Grunnet M, Robins HI, Karp D, et al : *A therapeutic trial of radiation therapy with Vincristine, etoposide, and Procarbazine(VVP) in high grade intracranial gliomas--an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E2392). J Neurooncol 37 : 55-62, 1998*
15) Hildebrand J, De Witte O, Sahmoud T : *Response of recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma to dibromodulcitol, BCNU and procarbazine--a phase-II study. J Neurooncol 37 : 155-160, 1998*
16) Hochberg F, Prados M, Russell C, Weissman D, Evans R, Cook P, et al : *Treatment of recurrent malignant glioma with BCNU-fluosol and oxygen inhalation. A phase I-II study. J Neurooncol 32 : 45-55, 1997*
17) Hosli P, Sappino AP, de Tribolet N, Dietrich PY : *Malignant glioma : should chemotherapy be overthrown by experimental treatments? Ann Oncol 1998 9 : 589-600, 1998*
18) Kim L, Hochberg FH, Thornton AF, Harsh GR 4th, Patel H, Finkelstein D, et al : *Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytomas. J Neurosurg 85 : 602-607, 1996*
19) Kochii M, Kitamura I, Goto T, Nishi T, Takeshima H, Saito Y, et al : *Randomized comparison of intra-arterial versus intravenous infusion of ACNU for newly diagnosed patients with glioblastoma. J Neurooncol 49 : 63-70, 2000*
20) Lassen U, Kristjansen PE, Wagner A, Kostel-janetz M, Poulsen HS : *Treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme with carmustine, cisplatin and etoposide followed by radiotherapy. A phase II study. J Neurooncol 43 : 161-166, 1999*
21) Lederman G, Arbit E, Odaimi M, Lombardi E, Wrzolek M, Wronski M : *Fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent taxol in recurrent glioblastoma multiforme : A preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1 : 661-666, 1998*
22) Lederman G, Arbit E, Odaimi M, Wertheim S, Lombardi E : *Recurrent glioblastoma multiforme : potential benefits using fractionated stereotactic radiotherapy and concurrent taxol. Stereotact Funct Neurosurg 69 : 162-174, 1997*
23) Levin VA : *Chemotherapy for brain tumors of astrocytic and oligodendroglial lineage : the past decade and where we are heading. Neuro-Oncology 1 : 69-80, 1999*
24) Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis

RL, et al : *Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas : NCOG 6G61 final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18 : 321-324, 1990*

25) Menei P, Venier MC, Gamelin E, Saint-Andre JP, Hayek G, Jadaud E, et al : *Local and sustained delivery of 5-fluorouracil from biodegradable microspheres for the radiosensitization of glioblastoma : A pilot study. Cancer 15 : 325-330, 1999*

26) Paccapelo A, Piana C, Rychlicki F, Recchioni MA, Salvolini U, Ducati A, et al : *Treatment of malignant gliomas : A new approach. Tumori 84 : 529-533, 1998*

27) Prados MD, Larson DA, Lamborn K, McDermott MW, Sneed PK, Wara WM, et al : *Radiation therapy and hydroxyurea followed by the combination of 6-thioguanine and BCNU for the treatment of primary malignant brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1 : 57-63, 1998*

28) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, et al : *Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med 4 : 1323-1329, 1980*

29) Wehbe T, Glantz M, Choy H, Glantz L, Cortez S, Akerley W 3rd, et al : *Histologic evidence of a radiosensitizing effect of Taxol in patients with astrocytomas. Neurooncol 39 : 245-251, 1998*

30) Yumitori K, Handa H, Teraura T, Yamashita J : *Treatment of malignant brain tumours with ACNU and phenobarbital : continuous infusion of ACNU into internal carotid artery and systemic administration of phenobarbital. Acta Neurochir (Wien) 70 : 155-168, 1984*