

INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS DE
LOS FÁRMACOS
ANTIEPILÉPTICOS, EN
ESPECIAL CON LOS
CITOSTÁTICOS

Carmen Balaña Quintero
Olga Fernández Núñez
Laura Layos Romero

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA.
GERMANS TRIAS I PUJOL (ICO). BADALONA



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS



INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad crónica que puede requerir tratamiento durante toda la vida del paciente. En el 4% de casos la epilepsia es debida a un proceso neoplásico ocupante de espacio cerebral¹. Dada la incidencia de epilepsia en la población estimada en un 1%, es posible que un paciente con epilepsia, padezca de un cáncer a lo largo de su vida y requiera tratamiento con antineoplásicos (AN).

Los pacientes con tumores cerebrales primarios pueden presentar convulsiones en el 40% de casos y 20% de los pacientes con otros tumores pueden presentar metástasis cerebrales, afectación leptomeníngea o alteraciones metabólicas que a su vez provoquen crisis comiciales y precisen recibir un tratamiento antiepiléptico (AE)^{2,4}.

Asimismo, actualmente se están utilizando AE en el tratamiento del dolor y de la ansiedad. Por tanto, la coincidencia del tratamiento AE y AN es frecuente en algún momento del curso clínico de cualquier paciente oncológico.

La combinación de ambos tratamientos es conflictiva, pues los AE clásicos se eliminan principalmente mediante la vía metabólica de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) y dicho mecanismo es también el utilizado por gran cantidad de fármacos utilizados en oncología, no sólo quimioterápicos, sino también fármacos utilizados para el control de la emésis, el dolor, la ansiedad y la depresión. Por dicho motivo hemos utilizado el término 'AN' por ser más genérico y abarcar tratamientos como la hormonoterapia o los nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares concretas que se están introduciendo en el arsenal oncológico.

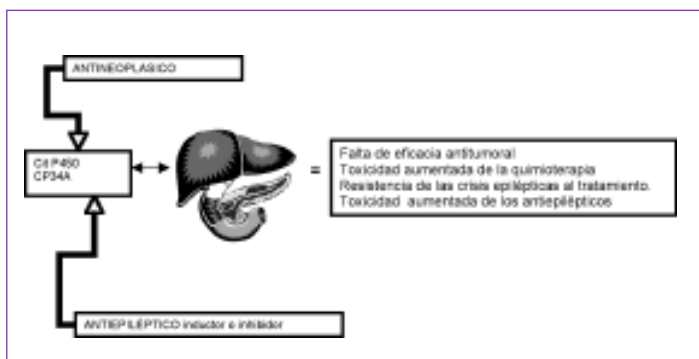
Los AE clásicos actúan como inductores del sistema (causando una disminución de niveles sanguíneos del agente oncológico) o como inhibi-

dores (causando una disminución del metabolismo y por lo tanto aumentando la toxicidad).

Aunque se conocían dichas interacciones, ha sido en el ámbito de los estudios fase I-II de tratamiento de los tumores cerebrales, en los que se ha confirmado reiteradamente la disminución de los niveles sanguíneos de los fármacos en ensayo, lo que determina una dosis máxima tolerable en ocasiones muy superior del fármaco en cuestión en los pacientes tratados con anticomiciales inductores hepáticos³. La repercusión sobre la actividad antineoplásica del fármaco no se ha evaluado, pero en diversas áreas de la oncología si se ha constatado una relación directamente proporcional de la dosis de quimioterapia con la respuesta terapéutica y la supervivencia, por lo que la infradosificación de un agente probablemente puede comprometer el futuro del paciente.⁵ En consecuencia, para obtener los mismos niveles sanguíneos y la misma 'toxicidad aceptable' que un paciente sin tratamiento AE inductor debemos aumentar (incluso doblar) la dosis de quimioterapia.

El índice terapéutico de la quimioterapia es pequeño, ya que sus efectos adversos pueden ser graves e incluso letales. Además los antiepilépticos inductores pueden reducir los efectos de otros fármacos que se administran en el paciente oncológico como analgésicos, narcóticos, antidepresi-

Figura 1. Consecuencias de las interacciones entre los AE y los AN.





vos, antipsicóticos, antibióticos, etc., dificultando el manejo de los pacientes con cáncer. Paralelamente, el manejo de las crisis comiciales durante la quimioterapia puede ser difícil si el AN disminuye los niveles del AE, reduce su absorción o aumenta su concentración libre, factores todos ellos que pueden provocar la reaparición de crisis comiciales previamente controladas o una toxicidad inmediata del AE (Figura 1).

MECANISMOS DE INTERACCIÓN DE LOS ANTIEPILEPTICOS Y EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Las interacciones conocidas entre AE y AN son fundamentalmente:

1. Farmacocinéticas; es decir afectan a la absorción, eliminación, unión a proteínas plasmáticas y distribución de ambos fármacos. En muchas ocasiones estas interacciones no están bien estudiadas y la mayor parte de los datos proceden de casos o series aisladas.⁶
2. Metabólicas: los antiepilepticos clásicos se eliminan principalmente por metabolismo hepático utilizando las isoenzimas del citocromo P450 (CYP). Las isoenzimas responsables del metabolismo de los fármacos son principalmente CYP 3A4 (metaboliza más del 50%), CYP2D6 (metaboliza el 25%), CYP2C9 (el 15%) y CYP1A2: (el 5%). Los AE se metabolizan principalmente por CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19 y la quimioterapia por CYP3A4 por lo que coinciden la mayoría de veces.⁷
3. También existen interacciones a nivel farmacodinámico pero están menos estudiadas.

POTENCIAL INDUCTOR O INHIBIDOR DE LOS ANTIEPILEPTICOS

Los AE clásicos utilizados hasta ahora en el tratamiento de las crisis: carbamazepina, fenitoína y fenobarbital pueden aumentar de forma

importante el aclaramiento de los AN reduciendo sus niveles y su eficacia pues actúan como inductores de su metabolismo a nivel del citocromo P450. Otros inductores aunque de menor intensidad son el felbamato, la oxcarbazepina y el topiramato.

Otros fármacos AE actúan como inhibidores del sistema, por lo que pueden aumentar la toxicidad de la quimioterapia, entre ellos el ácido valproico, el felbamato y el midazolam. Con menor intensidad también el topiramato puede inhibir el sistema.

Es importante destacar que actualmente existen fármacos AE que no se metabolizan a nivel del P450 y no producen alteraciones del metabolismo de los AN a nivel hepático aunque existen otras consideraciones a tener en cuenta al elegir un AE para tratar a un paciente que va a recibir tratamiento AN. Estas son la vía de eliminación del AE y el porcentaje de unión a proteínas. Por ejemplo, el ácido valproico puede desplazar la unión a proteínas de la fenitoína, la carbamazepina y la tiagabina entre otros fármacos. Por lo que entre los mismos AE existen interacciones si utilizan la misma ruta metabólica o coinciden otros factores farmacocinéticos.

En la tabla 1 se resume el potencial de interacción de los AE que existen actualmente para el tratamiento de las crisis comiciales teniendo en cuenta los factores de vía de eliminación y unión a proteínas. De forma esquemática, los antiepilépticos pueden clasificarse en fármacos con

Tabla 1. Potencial de los antiepilépticos para producir interacciones

ALTO Influyen y son influidos	MEDIO No influyen pero son influidos	BAJO No influyen ni son influidos
Carbamacepina	Lamotrigina	Vigabatrina
Fenitoína	Oxcarbazepina	Gabapentina
Fenobarbital	Tiagabina	Levetiracetam
Primidona	Topiramato	Pregabalina
Ac Valproico	Ethosuximida	
Felbalmato	Clonazepam	
	Clobazam	
	Zonisamida	



alto potencial de interacciones, que influyen sobre otros fármacos y pueden ser influidos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona y ácido valproico), fármacos con potencial medio que no suelen influir o influyen menos, pero que pueden ser influidos (lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina y topiramato) y fármacos con un bajo potencial de interacciones (gabapentina, levetiracetam, vigabatrina y pregabalina). Estos últimos tienen menos posibilidad de interacciones que los AE clásicos pues se eliminan a nivel renal.

Aunque no existen estudios aleatorizados fuera del área neuro-oncológica, parece razonable deducir que deben evitarse los antiepilépticos inductores como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, o los inductores que pueden aumentar la toxicidad de la quimioterapia y preferir los antiepilépticos con menor potencial de interacción en el paciente oncológico.

Los fármacos más indicados para evitar interacciones serían los que se detallan en la tercera columna de la tabla 1. Gabapentina tiene una actividad débil como AE y no es muy buen fármaco para utilizar en monoterapia, aunque si se está utilizando en las pautas analgésicas. Vigabatrina tiene una toxicidad limitante: alteración del campo visual irreversible que limita sus indicaciones. Levetiracetam tiene ya la indicación clínica para su uso como monoterapia y permite un incremento rápido de dosis para obtener efectos terapéuticos inmediatos que le sitúan como en el fármaco ideal para iniciar el tratamiento en el contexto oncológico. Las dosis iniciales son de 500 mg/d cada 12 horas y puede aumentarse a razón de 1.000 mg/d hasta una dosis máxima de 3.000 mg/d sin demasiada toxicidad. Es el fármaco del que se dispone de mayor experiencia en éste contexto, pues la Pregabalina aún no tiene la indicación en monoterapia y no hay experiencia en pacientes oncológicos.

FÁRMACOS ONCOLÓGICOS INFLUIDOS POR LOS ANTICOMICIALES

Los fármacos más sensibles a las interacciones son los que se metabolizan por las isoenzimas de citocromo P450.

Se han comunicado multitud de interacciones puntuales con aumento de toxicidad de la quimioterapia o afectación de la efectividad del tratamiento anticomercial. En la tabla 2 se resumen interacciones detectadas, producto de lo resumido anteriormente.

Se ha observado la re-aparición de crisis comiciales en una epilepsia, previamente controlada con fármacos clásicos, al iniciar el tratamiento quimioterápico⁸⁻¹⁰ o a la inversa toxicidad importante secundaria al AE.^{11,12}

Las interacciones son complejas, por ejemplo, el cisplatino y los corticoides pueden reducir la eficacia de la fenitoína y el metotrexato de la valproico, y el 5-fluoruracilo puede aumentar la toxicidad de la fenitoína.

En los últimos años se han llevado a cabo estudios fase I-II en neurooncología para determinar la dosis máxima tolerable de ciertos AN estratificados según el tratamiento AE inductor o no del paciente. Los enfermos con tumores cerebrales se siguen tratando incorrectamente con anticomiciales con fines profilácticos aunque solo 40% de ellos necesitará tratamiento AE a lo largo de su proceso^{13,14}. La quimioterapia se había administrado hasta ahora sin tener en cuenta dichas consideraciones. Se observó en ensayos fase II, que los fármacos utilizados en otras patologías neoplásicas causaban menor toxicidad en los pacientes con tumores cerebrales y se identificó la administración concomitante de AEs inductores como el factor causante de la infradosificación de los ANs administrados. Por dicho motivo, en neurooncología, el estudio inicial de cualquier fármaco se realiza mediante un nuevo fase I estratificado según el paciente esté tratado con un AE inductor o no inductor. En la tabla 3 se simplifican algunos de los resultados de los fase I/II en tumores cerebrales. Podemos observar que la dosis máxima tolerable aumenta considerablemente si el paciente sigue tratamiento con AE inductores y la mayoría de estos estudios confirman, con perfiles farmacocinéticos, que los niveles sanguíneos del fármaco en estudio o de sus metabolitos activos es inferior en dicho grupo. Sin embargo no se ha demostrado aún que ello pueda repercutir en la respuesta tumoral, quizás porque los gliomas suelen ser bastante resistentes a los tratamientos.



Tabla 2.

Consecuencias de la asociación de los AE inductores o inhibidores con los AN y otros fármacos utilizados en oncología

AN afectados	Resultado de la combinación	Referencias
Methotrexate	Con fármacos inductores:	(15-23)
Busulfan	1. Reducción de niveles del AN.	
DTIC	2. Falta de efectividad del AN.	
Ciclofosfamida	3. Posible aumento de toxicidad del AE.	
Ifosfamida		
CCNU	Con fármacos inhibidores:	
Adriamicina	1. Aumento de niveles del AN y posible toxicidad.	
Hexametilamina	2. Pérdida de actividad del AE (aumento de crisis).	
Vincristina		
Teniposido		
Tegafur		
5-fluorouracilo		
Etoposido		
Estreptozocina		
Paclitaxel		
Irinotecan		
Topotecan		
Cis/Carboplatino		
Tamoxifeno		
Tiotepa		
Metadona		
Fentanilo		
Tramadol		
Aines		
Aprepitant		
Antidepresivos: Amitripitilina, clorimipramina, Citalopram, paroxetina, sertralina		
Antipsicóticos/benzodiazepinas: Clorpormazina, Haloperidol		
Alprazolam, Diazepam		
Antifúngicos, macrólidos, quinolonas		
Corticoides		

Como se observa en las tablas 2 y 3 múltiples fármacos utilizados en oncología tienen interacciones con los AE inductores e inhibidores. Muchos de los AN mencionados se utilizan con frecuencia en las patología oncológicas más comunes como la neoplasia de pulmón, los tumores digestivos, la

Tabla 3. Estudios Fase I-II con AN según el AE en neurooncología. Determinación de nueva máxima dosis tolerable (MDT)*

FARMACO	Dosis con AE inductores	Dosis sin AE inductores	
Paclitaxel	200 mg/m ² /96h	140 mg/m ² /96h	(24)
	360 mg/m ² /3h	240 mg/m ² /3h	(25)
9-aminocampotecina	1.176 mg/m ²	850 mg/m ²	(26)
Irinotecan	411 mg/m ² /sx4/6s	114 mg/m ² /sx4/6s	(27)
	750 mg/m ² /3s	350 mg/m ² /3s	(28)
CCI-779 (Temsilolimus)	270 mg/d	150 mg/d	(29)
Imatinib	>1.200 mg/d	800 mg/d	(30)
Gefitinib	1.500 mg/d	500 mg/d	(31)
Erlotinib	500 mg/d	200 mg/d	(32)
Tipifarnib	1.200 mg/d	600 mg/d	(33)
Enzaustaurina	900 mg/d	500 mg/d	ASCO 2005

*En otros fármacos que también se ven influidos como los que constan en la tabla 2, no se ha determinado la DMT en combinación con AE inductores.

neoplasia de mama, el cáncer de ovario y otros. Por lo tanto, no es infrecuente que un paciente epiléptico controlado con un fármaco clásico deba recibir algunos de éstos agentes y pierda por un lado eficacia del tratamiento oncológico o que reinicie de nuevo crisis epilépticas previamente controladas. Al mismo tiempo sabemos por los estudios realizados en neurooncología que fármacos de uso extenso como paclitaxel, irinotecan, imatinib, erlotinib, etc. tienen otra dosis máxima tolerable si el paciente está tomando por ejemplo fenitoína o carbamazepina y deberíamos por tanto aumentar la dosis de quimioterapia para obtener los mismos efectos terapéuticos, pues la efectividad de la quimioterapia se basa en la administración de la máxima dosis tolerable. Sin embargo el aumento de dosis de los AN, especialmente de la quimioterapia, para conseguir la misma dosis efectiva puede producir un espectro de toxicidad no controlable.

El 15% de los pacientes oncológicos desarrollará metástasis cerebrales y el 20% de ellos lo hará con crisis comiciales que requerirán tratamiento. Las metástasis cerebrales proceden en el 16-20% de casos de neo-



plasias de pulmón, en el 5% de cáncer de mama, 1-2% del cáncer colorrectal, 7-10% del carcinoma renal y 7% del melanoma. En la mayoría de ellos se indicará tratamiento oncológico y deberá iniciarse tratamiento AE si existen crisis comiciales y en ese momento deberá elegirse el AE que produzca menos interacciones con el resto de tratamientos según el tipo de epilepsia que presente el paciente.²

CONCLUSIONES

Algunas de las recomendaciones actuales incluyen:

- 1 Evitar el uso profiláctico de AE en pacientes con tumores cerebrales primarios o metastáticos que no hayan presentado nunca crisis y, si se utilizan en el per-operatorio neuroquirúrgico, suprimirlo una semana después de la cirugía.
- 2 Cuando los AE se utilicen para convulsiones sintomáticas por infecciones, tóxicas o metabólicas debe corregirse la posible la causa y suprimir los AE lo antes posible¹⁵.
- 3 El tratamiento de la epilepsia debe iniciarse con un AE en monoterapia, aumentando la dosis gradualmente dentro del intervalo óptimo hasta que se controlen las crisis.
 - Deben evitarse los antiepilépticos inductores como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital para evitar una disminución de la eficacia de los AE entre ellos y con los AN.
 - Los AE recomendados para iniciar un tratamiento en un paciente que lo precise son los de bajo potencial de interacción de la columna 3 de la tabla 1. En especial levetiracetam, gabapentina, pregabalina. El primero tiene ya autorización como tratamiento como agente único y pronto dispondremos de la formulación endovenosa lo que facilitará el tratamiento agudo de las crisis.

Existen asimismo consideraciones económicas: el precio de algunos fármacos antiepilepticos es elevado ya a las dosis habituales y doblar

las dosis encarecería el precio del tratamiento oncológico. El cambiar el tratamiento anticomicial de fármacos clásicos a fármacos nuevos nunca supondría el mismo incremento económico que aumentar e incluso doblar la dosis de ciertos agentes AN (p.e. Erlotinib).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993 May-Jun; 34 (3): 453-68
2. Vecht CJ. Clinical management of brain metastasis. *J Neurol*. 1998 Mar; 245 (3): 127-31
3. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol*. 2003 Jul; 2 (7): 404-9
4. Kaal EC, Taphoorn MJ, Vecht CJ. Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J Neurooncol*. 2005 Oct; 75 (1): 15-20
5. Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM, et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2000 Jul 22; 356 (9226): 285-90
6. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002 Apr; 43 (4): 365-85
7. Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol*. 1992; 22 (1): 1-21
8. Grossman SA, Sheidler VR, Gilbert MR. Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am J Med*. 1989 Nov; 87 (5): 505-10
9. Ghosh C, Lazarus HM, Hewlett JS, Creger RJ. Fluctuation of serum phenytoin concentrations during autologous bone marrow transplant for primary central nervous system tumors. *J Neurooncol*. 1992 Jan; 12 (1): 25-32
10. Neef C, de Voogd-van der Straaten I. An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 1988 Apr; 43 (4): 372-5
11. Brickell K, Porter D, Thompson P. Phenytoin toxicity due to fluoropyrimidines (5FU/capecitabine): three case reports. *Br J Cancer*. 2003 Aug 18; 89 (4): 615-6
12. Rabinowicz AL, Hinton DR, Dyck P, Couldwell WT. High-dose tamoxifen in treatment of brain tumors: interaction with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1995 May; 36 (5): 513-5
13. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 May 23; 54 (10):1886-93
14. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2004 Dec; 79 (12): 1489-94



15. Hildebrand J. Management of epileptic seizures. *Curr Opin Oncol.* 2004 Jul; 16 (4): 314-7
16. Baker DK, Relling MV, Pui CH, Christensen ML, Evans WE, Rodman JH. Increased teniposide clearance with concomitant anticonvulsant therapy. *J Clin Oncol.* 1992 Feb; 10 (2): 311-5
17. Villikka K, Kivisto KT, Maenpaa H, Joensuu H, Neuvonen PJ. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Dec; 66 (6): 589-93
18. Murry DJ, Cherrick I, Salama V, Berg S, Bernstein M, Kuttesch N, et al. Influence of phenytoin on the disposition of irinotecan: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Feb; 24 (2): 130-3
19. Zamboni WC, Gajjar AJ, Heideman RL, Beijnen JH, Rosing H, Houghton PJ, et al. Phenytoin alters the disposition of topotecan and N-desmethyl topotecan in a patient with medulloblastoma. *Clin Cancer Res.* 1998 Mar; 4 (3): 783-9
20. Riva M, Landonio G, Defanti CA, Siena S. The effect of anticonvulsant drugs on blood levels of methotrexate. *J Neurooncol.* 2000 Jul; 48 (3): 249-50
21. Hassan M, Oberg G, Bjorkholm M, Wallin I, Lindgren M. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993; 33 (3): 181-6
22. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol.* 2001 Feb; 12 (2): 217-9
23. Prough RA, Coomes MW, Cummings SW, Wiebkin P. Metabolism of procarbazine [N-isopropyl-alpha-(2-methylhydrazino)-p-toluamide HCl]. *Adv Exp Med Biol.* 1981; 136 Pt B: 983-96
24. Fetell MR, Grossman SA, Fisher JD, Erlanger B, Rowinsky E, Stockel J, et al. Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology, and drug interactions. *New Approaches to Brain Tumor Therapy Central Nervous System Consortium.* *J Clin Oncol.* 1997 Sep; 15 (9): 3121-8
25. 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.* 1998 Jun; 16 (6): 2188-94
26. Grossman SA, Hochberg F, Fisher J, Chen TL, Kim L, Gregory R, et al. Increased 9-aminocamptothecin dose requirements in patients on anticonvulsants. *NABTT CNS Consortium. The New Approaches to Brain Tumor Therapy. Cancer Chemother Pharmacol.* 1998; 42 (2): 118-26
27. Gilbert MR, Supko JG, Batchelor T, Lesser G, Fisher JD, Piantadosi S, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan in adults with recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2003 Aug 1; 9 (8): 2940-9
28. Prados MD, Yung WK, Jaeckle KA, Robins HI, Mehta MP, Fine HA, et al. Phase 1 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro-oncol.* 2004 Jan; 6 (1): 44-54

29. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, Kreisberg JI, Ballman K, Boni J, et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 10; 23 (23): 5294-304
30. Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, et al. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20; 23 (36): 9359-68
31. Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1; 22 (1): 133-42
32. Prados MD, Lamborn KR, Chang S, Burton E, Butowski N, Malec M, et al. Phase 1 study of erlotinib HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma. *Neuro-oncol*. 2006 Jan; 8 (1): 67-78
33. Cloughesy TF, Kuhn J, Robins HI, Abrey L, Wen P, Fink K, et al. Phase I trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma taking enzyme-inducing antiepileptic drugs: a North American Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 20; 23 (27): 6647-56