

# 胶质母细胞瘤长周期替莫唑胺化疗的有效性和生存分析

杨耀诚<sup>1</sup>, 寻姝姝<sup>2</sup>, 陆海军<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院肿瘤放疗科, 山东 青岛

<sup>2</sup>金乡县人民医院肿瘤科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年2月16日; 录用日期: 2026年3月9日; 发布日期: 2026年3月19日

## 摘要

目的: 探究术后同步放化疗后辅助替莫唑胺(temozolomide, TMZ)长周期化疗对于胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)的有效性、可行性和患者生存分析。方法: 回顾性收集自2019年1月1日至2021年12月31日首次就诊于我院的69例胶质母细胞患者的资料。依据WHO 2021 CNS分类标准, 将IDH突变型患者(n = 10)单独分析, 主要分析对象为IDH野生型GBM患者(n = 51)。根据辅助TMZ化疗周期数分为长周期(>6周期)组和标准周期(6周期)组, 比较两组患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。结果: 本研究回顾性研究包括69例经病理确诊的胶质母细胞瘤患者, 其中长周期治疗组患者33例, 标准周期治疗组患者36例。所有患者的中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为16.5个月; 中位总生存期(overall survival, OS)为19.5个月, 长周期治疗组和标准周期治疗组PFS分别为23.9个月和10.3个月(P < 0.001); 两组OS分别为37.6个月和17.8个月(P < 0.001)。两治疗组的不良反应无统计学差异。单因素回归分析显示病灶部位(P = 0.031)、MGMT启动子甲基化(P = 0.021)、IDH突变(P = 0.036)、TMZ化疗周期数(P = 0.001)与患者PFS有关; MGMT启动子甲基化情况(P = 0.021)、TMZ化疗周期数(P = 0.001)与患者OS有关。多因素Cox分析显示MGMT启动子甲基化情况、TMZ化疗周期数为PFS、OS的独立影响因素。结论: 同步放化疗后辅助长周期替莫唑胺化疗可以延长胶质母细胞瘤患者的无进展生存时间和总生存时间。

## 关键词

胶质母细胞瘤, 替莫唑胺, 长周期, 中枢神经系统肿瘤

# Efficacy and Survival Analysis of Long-Term Temozolomide Chemotherapy for Glioblastoma

Yaocheng Yang<sup>1</sup>, Shushu Xun<sup>2</sup>, Haijun Lu<sup>1\*</sup>

\*通讯作者。

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Oncology, Jinxiang People's Hospital, Jining Shandong

Received: February 16, 2026; accepted: March 9, 2026; published: March 19, 2026

## Abstract

**Objective:** To investigate the efficacy, feasibility and survival of long-cycle temozolomide (TMZ) chemotherapy for glioblastoma (GBM). **Methods:** The data of 69 patients with glioblastoma who first visited our hospital from January 1, 2019 to December 31, 2021 were retrospectively collected and analyzed. According to the 2021 CNS classification criteria of the WHO, the IDH-mutant patients (n = 10) were analyzed separately. The main analysis subjects were IDH wild-type GBM patients (n = 51). Patients were divided into standard cycle treatment group (6 cycles) and long cycle treatment group (>6 cycles) according to the number of temozolomide treatment cycles. The progression free survival (PFS) and overall survival (OS) outcomes were compared between two groups. **Results:** This retrospective analysis enrolled 69 patients with pathologically confirmed glioblastoma. There were 33 patients in the long-term treatment group and 36 patients in the standard treatment group. mPFS of the two groups were 23.9 months and 10.3 months, respectively, and the difference was statistically significant (P < 0.001). The mOS of the two groups was 37.6 months and 17.8 months in the long-term treatment group and the standard treatment group, respectively, and the difference was statistically significant (P < 0.001). Univariate regression analysis showed that PFS was correlated with lesion location (P = 0.031), O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation (MGMTmet) (P = 0.021), Isocitrate Dehydrogenase (IDH) mutation (P = 0.036), and TMZ chemotherapy cycles (P = 0.001). The MGMTmet (P = 0.021) and the number of chemotherapy cycles of TMZ (P = 0.001) were related to OS. Multivariable Cox regression analysis indicated that the MGMTmet and the number of chemotherapy cycles of TMZ were the independent influencing factors of PFS and OS. **Conclusion:** Long-term TMZ treatment can prolong the progression free survival and overall survival of GBM patients.

## Keywords

Glioblastoma, Temozolomide, Long Course of Treatment, Tumors of the Central Nervous System

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

GBM 是起源于神经胶质细胞的肿瘤，恶性程度高、患者生存期短。GBM 的临床表现缺乏特异性，可因肿瘤发生部位、大小等表现为颅内高压、认知功能障碍和癫痫发作等多种神经症状[1]。目前 GBM 的标准治疗包括最大程度的安全切除，术后辅助放疗和替莫唑胺的同步和同步放化疗辅助化疗。但即使采用积极的治疗手段，mPFS 仅为 4 个月，mOS 为 14.6 个月，患者预后差[2]。

随着对 GBM 不断认识，患者的治疗模式随之出现了变化，其中 TMZ 长周期化疗也越来越多地被人们研究。TMZ 作为胶质母细胞瘤的基于化疗药物应用于临床，多项研究证明部分患者确实可以在术后长周期 TMZ 辅助化疗中获益[3]-[5]，因此，优化 GBM 的治疗模式可能有助于改善患者生存。然而，对于术后是否采用长周期 TMZ 化疗、哪些人群适于长周期化疗仍未达成共识。该研究回顾性分析了本中心接受

胶质母细胞瘤手术和术后辅助治疗的 69 例患者，以评价长周期 TMZ 化疗的有效性、可行性及生存分析。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

本研究所选患者为 2019.1.1 至 2021.12.31 期间就诊于青岛大学附属医院并经病理学确诊的 69 例 GBM 患者。纳入标准：(1) 病理诊断为原发性 GBM；(2) 年龄  $\geq 18$  岁；(3) 未合并其他恶性肿瘤且无颅脑手术史；(4) 辅助治疗在术后 6 周内开始；(5) 生存资料完整。本研究为回顾性研究，经青岛大学附属医院伦理审查委员会批准。

### 2.1.1. IDH 突变状态分组

依据 WHO 2021 CNS 肿瘤分类标准，IDH 突变型患者按新分类应归为“星形细胞瘤，IDH 突变型，WHO 4 级”，其生物学行为和预后与 IDH 野生型 GBM 存在显著差异。因此，本研究主要分析对象为 IDH 野生型 GBM 患者，IDH 突变型患者作为对照亚组进行描述性分析。

### 2.2. 治疗方案

69 例患者均接受最大程度手术切除，且术后病理证实为胶质母细胞瘤。所有患者均在手术后 6 周内接受放疗联合 TMZ 同步化疗；计划靶区(PTV)为原瘤床外扩 1~2 cm，应用调强放疗技术，6Mv X 线，DT 60 Gy/30f，TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>，qd  $\times$  42 天，随后每 4 周开始 TMZ 150~200 mg/m<sup>2</sup>，5/28 d 的辅助化疗。在肿瘤进展后，根据患者状态、疾病情况等选择继续口服 TMZ 或接受再次手术或包括贝伐珠单抗在内的其他方案化疗中的一种或几种。

### 2.3. 观察指标

- 1) 无进展生存时间(progression free survival, PFS)以判定临床进展时为止或在无进展的情况下，以末次随访时间为止。如影像学表现可疑进展，继续给予 TMZ 化疗，如后期明确为真性进展，逆推至可疑时间为复发时间。总生存时间(overall survival, OS)，指已经死亡患者生存期；存活者，以末次随访时间为止。
- 2) 药物不良反应按 WHO 化疗不良事件评价标准(CACTE 5.0)。

### 2.4. 统计学分析

数据分析及作图使用 SPSS 26.0 软件进行。计数资料用例数(n)加百分比(%)表示。组间分类资料比较采用卡方检验。临床、影像资料及分子标志物与预后的关系采用 Kaplan-Meier 方法比较。单因素分析采用 Log-rank 检验，单因素分析结果  $P \leq 0.1$  的因素纳入多因素分析，采用 Cox 比例风险模型进行比较。 $P < 0.05$  被认为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 临床特征

根据纳入标准，本研究共纳入 69 例患者，其中 IDH 突变型 10 例，IDH 野生型 59 例。主要分析基于 IDH 野生型患者。患者发病年龄为 26~77 岁，中位年龄 57 岁，平均年龄 56.7 岁。所有患者均接受了放疗联合替莫唑胺同步化疗，后续替莫唑胺辅助化疗，其中长周期治疗组患者 33 例(47.8%)，标准治疗组患者 36 例(52.2%)。所有患者的中位随访时间为 24.6 个月，至本研究截止日期(2023 年 12 月 31 日)，共有死亡患者 40 例，存活患者 29 例。患者的中位 OS 为 19.5 个月，最长 50.0 个月；中位 PFS 为 16.5 个月，最长 40.1 个月。

### IDH 突变状态与临床病理特征

在 69 例患者中, IDH 野生型 51 例(73.9%), IDH 突变型 10 例(14.5%), IDH 状态未知 8 例(11.6%)。IDH 突变型患者中位年龄较低(年龄  $\geq 55$  岁占比 30.0% vs 68.6%,  $P = 0.021$ ), 其他临床病理特征与 IDH 野生型患者无显著差异。

### 3.2. 生存分析

将 69 例患者分为长周期治疗组和标准周期治疗组, 两组 PFS 比较长周期治疗组和标准周期治疗组 PFS 分别为 23.9 (16.6~31.2)个月和 10.3 (7.2~13.4)个月, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。两组 OS 比较长周期治疗组和标准周期治疗组 OS 分别为 37.6 (16.4~58.8)个月和 17.8 (13.1~22.5)个月, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ) (见图 1)。

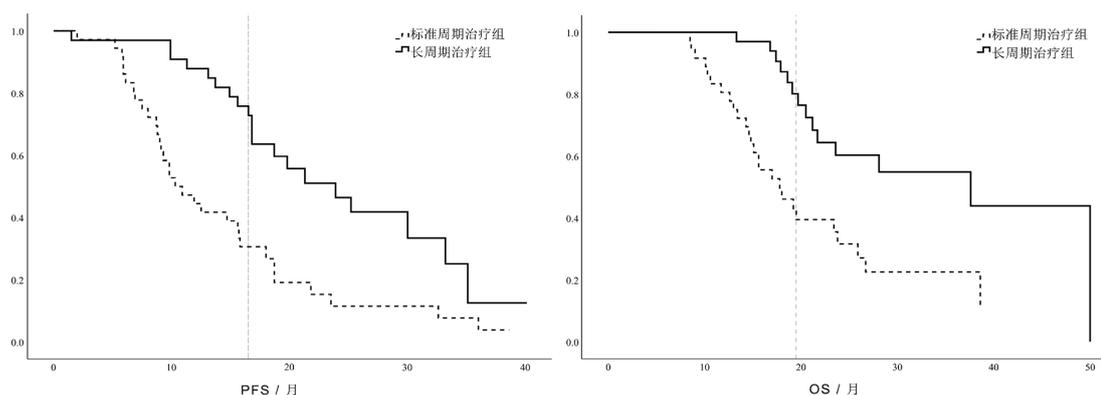


Figure 1. Survival analysis of patients between the two groups

图 1. 两组患者的生存分析

### 3.3. 单因素分析

单因素 Kaplan-Meier 分析结果显示病灶部位( $P = 0.031$ )、MGMT 启动子甲基化情况( $P = 0.021$ )、TMZ 化疗周期数( $P = 0.001$ )与患者 PFS 有关; MGMT 启动子甲基化情况( $P = 0.021$ )、TMZ 化疗周期数( $P = 0.001$ )与影响患者的 PFS。对 GBM 患者进行 OS 的单因素 Kaplan-Meier 分析, 结果显示 MGMT 启动子甲基化情况( $P = 0.021$ )、TMZ 化疗周期数( $P = 0.001$ )影响患者的 OS。此外, 在总体 69 例患者中, IDH 突变与 PFS 相关( $P = 0.036$ ), 但与 OS 无显著相关( $P = 0.106$ )。当仅分析 IDH 野生型患者( $n = 51$ )时, 病灶部位( $P = 0.028$ )、MGMT 启动子甲基化( $P = 0.018$ )、TMZ 化疗周期数( $P = 0.001$ )与 PFS 相关; MGMT 启动子甲基化( $P = 0.024$ )、TMZ 化疗周期数( $P = 0.001$ )与 OS 相关(见表 1)。

Table 1. Univariate analysis of survival for 69 GBM patients

表 1. 69 例 GBM 患者的预后单因素分析

Variables	n	Univariate analysis of PFS		Univariate analysis of OS	
		mPFS (m, 95%CI)	P	mOS (m, 95%CI)	P
Age (years)					
<55	27	16.8 (13.9~19.7)	0.936	21.2 (14.0~28.4)	0.783
$\geq 55$	42	16.5 (14.1~18.8)		25.9 (14.9~36.9)	
Sex					
Male	40	15.6 (11.6~19.6)	0.333	20.5 (11.5~29.5)	0.934
Female	29	18.7 (16.6~20.8)		23.4 (20.3~26.5)	

续表

Size of tumor (cm)					
<6	44	16.5 (13.4~19.7)	0.634	23.8 (18.5~29.1)	0.824
≥6	25	16.8 (14.9~18.7)		20.5 (17.6~23.4)	
Pre surgery KPS					
<80	14	15.8 (13.9~17.7)	0.599	21.7 (17.1~26.3)	0.383
≥80	55	18.7 (16.3~21.1)		23.4 (17.7~29.1)	
Brain lobes involved					
Single lobe	51	18.7 (16.5~20.9)	<b>0.031</b>	23.6 (18.6~28.6)	0.14
Multiple lobes	18	10.9 (8.2~13.0)		19.1 (12.5~25.7)	
MGMT promoter					
Unmethylated	31	12.5 (6.7~18.3)	<b>0.021</b>	19.2 (16.2~22.2)	<b>0.032</b>
Methylated	38	18.7 (16.4~21.0)		26.7 (13.1~40.3)	
IDH					
Wild-Type	51	15.8 (14.0~17.6)	<b>0.036</b>	21.2 (16.8~25.6)	0.106
Mutation	10	—		—	
TMZ therapeutic cycles					
6	36	10.3 (7.2~13.4)	<b>0.001</b>	17.8 (13.1~22.5)	<b>0.001</b>
>6	33	23.9 (16.6~31.2)		37.6 (16.4~58.8)	
TERT promoter					
Wild type	19	23.5 (12.4~34.6)	0.169	38.6 (15.3~61.9)	0.196
Mutated	32	15.7 (13.5~17.9)		21.7 (15.8~27.6)	
1p19q deletion					
Without deletion	49	16.5 (14.9~18.1)	0.259	21.2 (16.5~25.9)	0.661
Co-deleted	8	—		23.8 (9.5~38.1)	

\*注：本研究部分患者确诊时间为2021年前，根据WHO 2021 CNS分类标准，IDH突变型胶质母细胞瘤现被重新分类为“星形细胞瘤，IDH突变型，WHO 4级”。

### 3.4. 多因素分析

将单因素分析中数据完整、 $P \leq 0.1$  纳入多因素回归分析。结果显示MGMT启动子甲基化情况、TMZ化疗周期数为PFS、OS的独立影响因素(见图2)。

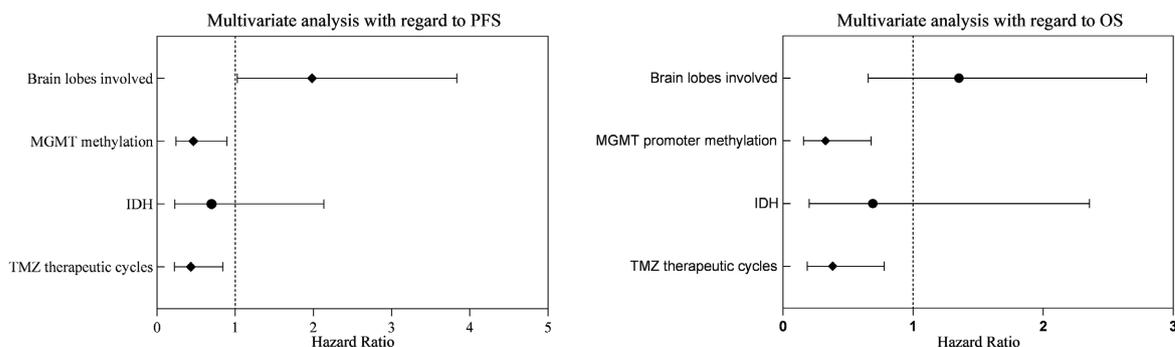


Figure 2. Multivariate analysis between the two groups

图2. 两组患者的多因素分析

### 3.5. 治疗相关不良反应

在本研究中, 最常见的治疗相关不良反应为胃肠道反应和骨髓抑制, 其中胃肠道反应以食欲减退、恶心为常见, 其他不良反应尚包括神经和精神症状如头痛、失眠等, 两治疗组  $\geq 2^\circ$  不良反应无统计学差异。未见有因治疗不耐受而终止治疗或死亡的患者(见表 2)。

**Table 2.** Treatment-related adverse reactions between the two groups

**表 2.** 两组患者的治疗相关不良反应比较

治疗相关不良反应	标准周期治疗组 (n = 33)	长周期治疗组 (n = 39)	$\chi^2$	P 值
$\geq 2^\circ$ 胃肠道反应	22 (66.7%)	17 (43.6%)	0.653	0.422
$\geq 2^\circ$ 血小板减少	5 (15.2%)	8 (20.5%)	1.216	0.278
$\geq 2^\circ$ 中性粒细胞减少	8 (24.2%)	7 (17.9%)	0.011	0.921
$\geq 2^\circ$ 贫血	3 (9.1%)	5 (12.8%)	0.782	0.382

## 4. 讨论

根据 2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类, 属于 WHO 4 级的 GBM 恶性程度最高, 预后最差[6], 占有原发性脑肿瘤和其他中枢神经系统的 14.2%, 占原发性脑肿瘤的 50.1%, 5 年生存率为 6.9% [7]。目前 GBM 的标准治疗方案是 Stupp 方案, 其中 TMZ 是一种甲基化药物, 通过诱导 DNA 烷基化损伤从而发挥抗肿瘤的作用; 该药物透过血脑屏障效果较好, 所以对 GBM 治疗起到很好的作用。目前标准 TMZ 辅助化、疗为 6 周期, 然而对于辅助 TMZ 化疗的最佳周期数, 以及更长周期的替莫唑胺是否有生存获益, 一直存在争议。Balana 等发现长周期 TMZ 没有带来生存获益[8]; 但是, 有一些研究表明, 在 6 周期化疗结束后继续周期应用 TMZ 可改善患者的预后[3]-[5], 这与本研究的结果一致。也为 GBM 长周期 TMZ 治疗增加依据。TMZ 在治疗 GBM 方面的毒副作用已被证实[9], TMZ 是一款高效低毒化疗药物, 一般患者都可耐受其不良反应。同样我们的研究中, 在使用 TMZ 治疗期间患者耐受情况可, 常见不良反应为胃肠道反应和血液学毒性, 未出现与治疗相关死亡。而且, 额外的辅助化疗并未增加不良反应, III 级及以上不良反应常发生在 TMZ 治疗的前 6 个周期内[10] [11], 且未见有长周期 TMZ 辅助治疗 5 级不良反应相关报道。对于 >6 周期的 TMZ 辅助化疗患者可耐受, 说明规范进行长周期 TMZ 化疗是安全可行的[12] [13], 这也和我们的研究结果一致, 无论是长周期 TMZ 还是标准周期 TMZ 化疗, 患者均有良好的耐受性; 另外, 从本中心经验来看, 在胃肠道不良反应方面, 接受长周期 TMZ 辅助治疗的患者较接受标准周期治疗的患者的恶心、呕吐的程度更轻。

本研究进一步分析了影响 GBM 患者 PFS 及 OS 的一些因素。在我们的研究中, 所有患者的中位无进展生存期为 16.5 个月, 中位总生存期为 19.5 个月, 长于其他研究统计的中位 PFS 和中位 OS 时间。这与长周期 TMZ 的应用有关, 而且患者的依从性高, 但也不除外单中心的偏倚。2016 年 WHO CNS 第 4 版修订版认为 GBM 诊断必须结合分子特征和病理学形态, 将 GBM 分为 IDH 野生型和 IDH 突变型[14]。其中, IDH 野生型 GBM 多为原发性, 病史更短预后更差; 而 IDH 突变型 GBM 常伴有低级别星形细胞瘤病史, 一般预后较好[15]。基于 IDH 突变型 GBM 与 IDH 野生型 GBM 具有不同的驱动基因、分子特征以及临床预后, 2021 年 WHO CNS 第 5 版对 GBM 又重新进行分类, 将 IDH 突变型 GBM 部分从中去除[6]。本研究结果显示, IDH 突变型患者中位年龄更低(P = 0.021), PFS 显著优于 IDH 野生型患者(P = 0.036), 与文献报道一致。因此, 在评估长周期 TMZ 化疗的疗效时, 必须将 IDH 突变型患者单独分析, 避免混杂偏倚。此外, MGMT 甲基化状态也已被证明与治疗效果及预后密切相关[16], MGMT 是一种

DNA 修复酶,可逆转 DNA 的损伤,当体内 MGMT 启动子甲基化时,DNA 修复能力下降,从而提升 TMZ 的杀伤效果[17][18],因此,MGMT 甲基化患者预后更好,这也和我们的研究结果一致。此外,TERT 启动子突变在 GBM 的增殖与进展中起着至关重要的作用,也是判断 GBM 患者预后的重要生物标志物[19],TERT 启动子突变患者往往预后更差,但遗憾的是我们的研究在单因素分析中并未做出统计学差异,可能是由于所纳入并进行完整检测的分子标志物数量有限,因而结果受到了一定程度的偏差。

本研究存在以下局限性:(1) 本研究数据为回顾性单一中心的数据,其结论需要通过大规模样本和多中心研究进行进一步验证。(2) PFS 的判断主要基于随访确认,个别可能存在偏差。(3) 分子标志物未能全面标准化检测,因此其结论还需依靠更大样本量来加以确认。我们的研究结果显示,胶质母细胞瘤患者,特别是 MGMT 启动子甲基化的患者,在完成术后同步放化疗及 6 个周期 TMZ 化疗后,若患者自身对辅助治疗耐受,推荐周期性、连续地口服 TMZ。在将来的临床实践中,我们不仅关注 GBM 治疗模式,也应重视不同基因表型对 GBM 治疗及生存的影响。这对积极开展及选择更个体化和精确的治疗决策、提高患者生存率具有重要价值。

综上所述,对于 IDH 野生型胶质母细胞瘤患者,同步放化疗后辅助长周期替莫唑胺化疗可显著延长无进展生存期和总生存期,且安全性良好。MGMT 启动子甲基化状态是预测长周期化疗获益的重要分子标志物。IDH 突变型患者预后显著优于 IDH 野生型,应按 WHO 2021 新分类标准进行独立管理。

## 声 明

本研究经青岛大学附属医院伦理委员会审查并批准(伦理审批号:QYFYWZLL 30684)。由于本研究为回顾性研究,仅使用匿名化数据进行分析,伦理委员会批准豁免患者知情同意。

## 参考文献

- [1] 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会,江涛,张伟,王政.中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J].中国肿瘤临床,2022,49(16):811-818.
- [2] Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J.B., *et al.* (2005) Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, **352**, 987-996. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043330>
- [3] Seiz, M., Krafft, U., Freyschlag, C.F., Weiss, C., Schmieder, K., Lohr, F., *et al.* (2010) Long-Term Adjuvant Administration of Temozolomide in Patients with Glioblastoma Multiforme: Experience of a Single Institution. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **136**, 1691-1695. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0827-6>
- [4] Quan, R., Zhang, H., Li, Z. and Li, X. (2020) Survival Analysis of Patients with Glioblastoma Treated by Long-Term Administration of Temozolomide. *Medicine*, **99**, e18591. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018591>
- [5] Huang, B., Yu, Z. and Liang, R. (2021) Effect of Long-Term Adjuvant Temozolomide Chemotherapy on Primary Glioblastoma Patient Survival. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 424. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02461-9>
- [6] Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., *et al.* (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology*, **23**, 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- [7] Ostrom, Q.T., Price, M., Neff, C., Cioffi, G., Waite, K.A., Kruchko, C., *et al.* (2022) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro-Oncology*, **24**, v1-v95. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>
- [8] Balana, C., Vaz, M.A., Manuel Sepúlveda, J., Mesia, C., del Barco, S., Pineda, E., *et al.* (2020) A Phase II Randomized, Multicenter, Open-Label Trial of Continuing Adjuvant Temozolomide Beyond 6 Cycles in Patients with Glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro-Oncology*, **22**, 1851-1861. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa107>
- [9] Villano, J.L., Seery, T.E. and Bressler, L.R. (2009) Temozolomide in Malignant Gliomas: Current Use and Future Targets. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **64**, 647-655. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1050-5>
- [10] Roldán Urgoiti, G.B., Singh, A.D. and Easaw, J.C. (2012) Extended Adjuvant Temozolomide for Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, **108**, 173-177. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0826-3>

- 
- [11] Darlix, A., Baumann, C., Lorgis, V., *et al.* (2013) Prolonged Administration of Adjuvant Temozolomide Improves Survival in Adult Patients with Glioblastoma. *Anticancer Research*, **33**, 3467-3474.
- [12] Khasraw, M., Bell, D. and Wheeler, H. (2009) Long-Term Use of Temozolomide: Could You Use Temozolomide Safely for Life in Gliomas? *Journal of Clinical Neuroscience*, **16**, 854-855. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.09.005>
- [13] Barbagallo, G.M.V., Paratore, S., Caltabiano, R., Palmucci, S., Parra, H.S., Privitera, G., *et al.* (2014) Long-Term Therapy with Temozolomide Is a Feasible Option for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Single-Institution Experience with as Many as 101 Temozolomide Cycles. *Neurosurgical Focus*, **37**, E4. <https://doi.org/10.3171/2014.9.focus14502>
- [14] Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., *et al.* (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathologica*, **131**, 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- [15] Verhaak, R.G.W., Hoadley, K.A., Purdom, E., Wang, V., Qi, Y., Wilkerson, M.D., *et al.* (2010) Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and Nf1. *Cancer Cell*, **17**, 98-110. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.020>
- [16] Binabaj, M.M., Bahrami, A., ShahidSales, S., Joodi, M., Joudi Mashhad, M., Hassanian, S.M., *et al.* (2018) The Prognostic Value of MGMT Promoter Methylation in Glioblastoma: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 378-386. <https://doi.org/10.1002/jcp.25896>
- [17] Rao, A.M., Quddusi, A. and Shamim, M.S. (2018) The Significance of MGMT Methylation in Glioblastoma Multiforme Prognosis. *Journal of the Pakistan Medical Association*, **68**, 1137-1139.
- [18] Hegi, M.E., Diserens, A., Gorlia, T., Hamou, M., de Tribolet, N., Weller, M., *et al.* (2005) MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, **352**, 997-1003. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043331>
- [19] Vuong, H.G., Altibi, A.M.A., Duong, U.N.P., Ngo, H.T.T., Pham, T.Q., Chan, A.K., *et al.* (2017) TERT Promoter Mutation and Its Interaction with IDH Mutations in Glioma: Combined TERT Promoter and IDH Mutations Stratifies Lower-Grade Glioma into Distinct Survival Subgroups—A Meta-Analysis of Aggregate Data. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **120**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.013>