



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

### Adjuvant uzatılmış temozolamid tedavisinin glioblastoma multiforme hastalarının sağkalımına etkisi

Effect of adjuvant extended temozolamide treatment in survival of patients with glioblastoma multiforme

Berna Akkuş Yıldırım<sup>1</sup>, Ahmet Taner Sümbül<sup>2</sup>, Erkan Topkan<sup>1</sup>, Yurday Özdemir<sup>1</sup>, Ali Ayberk Beşen<sup>2</sup>, Ozan Cem Güler<sup>3</sup>, Ali Murat Sedef<sup>4</sup>, Cem Önal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

<sup>3</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, Trabzon, Turkey

<sup>4</sup>Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2018;43(3):640-645*

#### Abstract

**Purpose:** The aim of this retrospective cohort study was to evaluate the prognostic effect extended temozolamide on survival outcomes of glioblastoma multiforme patients who were underwent surgery/biopsy followed treated with definitive chemo-radiotherapy.

**Materials and Methods:** We retrospectively analyzed the datas of 225 patients with glioblastoma multiforme whom admitted to our clinic All patients were completed concomitant chemoradiotherapy with temozolamide and adjuvant temozolamide therapy at least for six months or more. Patients were divided into two groups as standart and extended temozolamid therapy group as using temozolamide therapy for at least 6 months or more.

**Results:** The median follow-up of the whole patients 18 (range 2-125) months, 65 patients (56%) were alive. Extended temozolamide (>6) was associated with longer survival, but was not significantly with survival outcomes in the univariate analysis (49.0 vs 68.33 months;p=0.082). However, progression free survival analysis demonstrated that the patient in extended temozolamide group had paramount extended progression free survival (14 vs 9 months) than other group in standart cycle temozolamide.

**Conclusion:** Our study show that extended temozolamide is good tolerated and leads to a significantly increase in progression free survival and overall survival in newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme.

**Key words:** Glioblastoma multiforme, radiotherapy, chemotherapy.

#### Öz

**Amaç:** Retrospektif bu çalışmanın amacı cerrahi/biyopsi ile glioblastoma multiforme tanısı almış, kemoradyoterapi uygulanmış hastalarda uzatılmış temozolamid kullanımının genel ve progresyonsuz sağkalım etkisini araştırmak olarak belirlendi.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimize başvuran cerrahi/biyopsi ile glioblastoma multiforme tanısı almış 225 hastadan, temozolamid ile birlikte radyoterapi tedavisi uygulandıktan sonra, ≤6 ay ve >6 ay süreyle adjuvan temozolamid kemoterapisi uygulanmış 116 hastatedavi toleransı, genel ve progresyonsuz sağkalımları arasındaki farklar retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama takip süresi 18 ay (2-125 ay) olarak belirlenirken, 65(%56) hasta halen hayattadır. Uzatılmış temozolamid (>6 ay) olan grupta genel sağkalım daha uzun tespit edilirken istatistiksel bir fark tek değişkenli analizde tespit edilememiştir [sırasıyla 49.0 (≤6)vs 68.33 ay(>6)]. Ancak progresyonsuz sağkalım süresi uzatılmış temozolamid grubunda standart temozolamid alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda uzun saptanmıştır [14 (>6)vs 9 ay(≤6)]. Gruplar arasında anlamlı bir yan etki farklılığı görülmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda glioblastoma multiforme tanısı almış hastalarda uzatılmış temozolamid kullanımı hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımlarının belirgin oranda artmasına neden olur.

**Anahtar kelimeler:** Glioblastoma multiforme, radyoterapi, kemoterapi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Berna Akkuş Yıldırım, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr.Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana/Turkey E-mail: bernaakkus@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 21.08.2017 Kabul tarihi/Accepted: 25.09.2017

## GİRİŞ

Glioblastoma Multiforme (GBM) erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörüdür. Standart tedavisi güvenli maksimum cerrahi rezeksiyon sonrasında eş zamanlı temozolamid kemoterapisi ile beraber bölgesel radyoterapi (KRT) ve adjuvant 6 kür temozolamid (TMZ) kemoterapiden oluşan Stupp protokolüdür<sup>1</sup>. Ancak bu agresif tedavilere rağmen median ve iki yıllık ortalama yaşam süresi ve oranları sırasıyla 14.6 ay ve %26.5 olup prognozu oldukça kötüdür<sup>2</sup>. Prognozun kötü olması nedeniyle genel yaşam beklentisi artırmak amacı ile Stupp protokolü üzerinde çeşitli değişikliklerin etkinliği araştırılmıştır. RTOG 0525 çalışmasında standart RT sonrasında adjuvan 6 kür TMZ ile doz yoğun 12 kür TMZ karşılaştırılmış ancak sağkalımda herhangi bir istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır<sup>3</sup>. 273 GBM hastasının değerlendirildiği retrospektif bir diğer çalışmada 52 hastaya KRT sonrası ek TMZ tedavisi uygulanmış, bu hastalardan >6 ay TMZ uygulanan 29 hastanın ortalama sağkalım oranı ≤6 ay TMZ uygulanan hastaya göre anlamlı oranda uzun saptanmış [24.6 (>6) – 16.5 ay (≤6)]<sup>4</sup>. Başka bir retrospektif çalışmada ise yine 6 kür standart TMZ (S-TMZ) kemoterapisi ile benzer dozda uzatılmış adjuvan TMZ (U-TMZ) kemoterapinin etkinliği ve toleransı kıyaslanmış; buna göre U-TMZ tedavisi hastalıkta ilerleme veya toksisite görülme durumuna kadar güvenle uygulanabileceği, etkinliği için de ek prospektif çalışma yapılması önerilmiştir<sup>5</sup>. Bhandari M. ve arkadaşlarının 40 hastada uyguladığı benzer dizaynda prospektif çalışmada ise progresyonsuz sağkalımda gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmezken, genel sağkalım U-TMZ kolu istatistiksel olarak anlamlı oranda uzun saptanmıştır (15.4 – 23.8 ay)<sup>6</sup>.

Literatürde U-TMZ kullanımının GBM hastalarının genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımları üzerindeki etkisini gösteren çalışma sınırlıdır. Dolayısıyla da adjuvan kemoterapi uygulama süresi tam olarak bilinmemektedir. Bizde bu çalışmada kliniğimizde GBM tanısı nedeniyle tedavi görmüş hastalarda S-TMZ kemoterapi uygulanan hastalar ile U-TMZ kemoterapi uygulanan hastaların genel ve progresyonsuz sağkalım üzerinde etkilerini retrospektif olarak araştırılmasını planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Radyasyon

Onkolojisi AD kliniğine Kasım 2006- Aralık 2016 tarihleri arasında histopatolojik olarak GBM tanısı nedeniyle KRT uygulanan  $\geq 18$  yaş, yeterli kemik iliği rezervi olan (Hemoglobin  $\geq 10$ g/dl, lökosit  $\geq 4.000\mu\text{L}$ , trombosit  $\geq 100.000\mu\text{L}$ ), karaciğer (aspartate amino transferase oralanine aminotransferase seviyesi üst limitin altı <5), ve böbrek fonksiyonu (serum kreatinin <2 mg/dl) olan, ameliyat öncesi ve sonrası beyin magnetic resonance imaging (MRI) görüntülemeleri ve cerrahi sonrası cerrahi-KRT arası süresi 1 ay olan 215 hasta dahil edildi.

Bu hastalardan 92 hasta KRT sonrası uygulanan kemoterapisini dış merkezde alması, 7 hasta KRT sonrası kemoterapiyi kabul etmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakılarak, toplam 116 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalar performans durumları nedeniyle araştırma dışı bırakılmadı. Daha önce kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların retrospektif araştırmaları hastaların anamnez, radyoloji, patoloji ve kan değerlerinin kayıtlı olduğu Kasım 2011 yılına kadar avisenen, Kasım 2011 yılından sonrada nucleus bilgisayar sistemi ile Helsinki deklarasyonu kurallarına uygun olarak araştırıldı. Hastaların genel karakteristikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

## Tedavi

Kliniğimizdeki GBM tanılı hastalar için standart tedavi yaklaşımı maksimum güvenli cerrahi uygulandıktan 1 ay sonra bilgisayarlı tomografi (BT) simülasyonile üç boyutlu radyoterapi tedavi planlaması (RTP) yapılması şeklindedir. Tüm hastalarda görünebilir tümör hacmi (GTV) planlama BT'sinden veya diagnostik BT/MRI'nin planlama BT'sine füzyonu yoluyla belirlendi. GTV primer tümörün cerrahi girişim öncesi T1 kontrastlı MRI'da (ödem hariç) veya cerrahi tümör yatağına cerrahi sonrası rezidü tümörün eklenmesiyle elde edildi. Hastalarda ayrıca klinik tümör hacmi (CTV) tanımlanmadı. Planlanan tümör hacmi 1 (PTV1) GTV'ye 1cm eklenerek elde edildi. Ancak bu hacmin içerisinde optik sinir, kiasma ve beyin sapı gibi kritik yapılar kaldığında bu yapılar PTV1' den çıkartıldı. PTV2 ise GTV'ye 2cm eklenmesiyle elde edildi. PTV2'ye 40Gy 20 fraksiyon tedavi uygulandıktan sonra, PTV1'e kalan 20Gy 10 fraksiyonda uygulandı. Toplam kümülatif doz 60Gy olarak belirlendi. 70Gy radyoterapi uygulanan hastalarda ise GTV, PTV1 olarak belirlenerek 70Gy, PTV2 GTV'ye 1cm

eklenmesiyle 60Gy, PTV3 GTV'ye 2cm eklenmesiyle 50Gy olarak belirlenirken bu dozlar 30 fraksiyonda aynı anda farklı tedavi hacimlerine farklı dozların uygulanmasıyla elde edilen simultaneous integrated boost (SIB) tekniği ile uygulandı. 7 hasta S-TMZ, 3 hasta U-TMZ kolundan olmak üzere toplam 10 hastaya tümörün büyüklüğü ve/veya hastanın performansı nedeniyle tüm beyine yönelik 36Gy 12 fraksiyonda uygulandı.

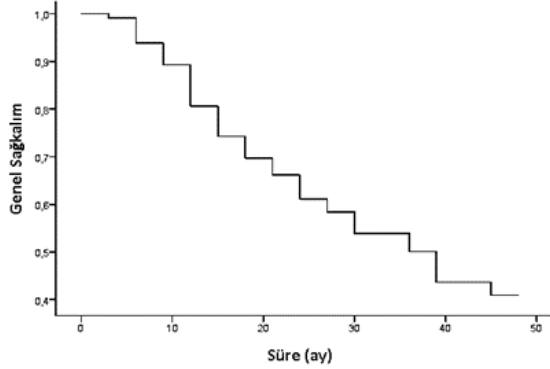
Herbir hastaya eş zamanlı kemoterapi TMZ 75mg/m<sup>2</sup> haftada 7 gün radyoterapinin birinci gününden son gününe kadar uygulandı.

Pneumocystis carini profilaksisi için trimetoprim-sulfamethoxazole KRT boyunca kullanıldı<sup>7</sup>. Tüm hastalara KRT tamamlandıktan 10 gün sonra 150-200mg/m<sup>2</sup>/gün TMZ 28 günde bir 5 gün uygulandı. 6 ay ve dahakısa süre (≤6 ay) TMZ tedavisi uygulanan hastalar standart TMZ (S-TMZ) olarak; 6 aydan daha uzun süre (>6 ay) TMZ tedavisi uygulanan hastalarda uzatılmış TMZ (U-TMZ) olarak gruplandırıldı. Hastalarda tedavi sırasında haftada bir, takiplerde de 3 ayda bir RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) kriterlerine göre yan etki değerlendirilmesi, cevap değerlendirmesi MRI ile yapıldı.

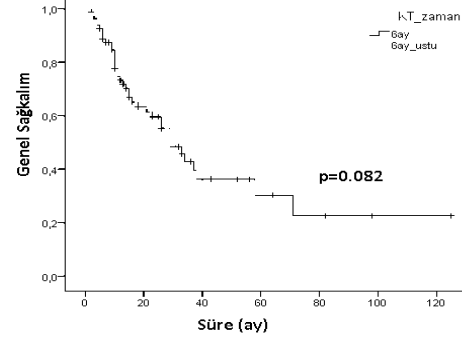
**Tablo1. Genel hasta ve hastalık özellikleri**

Özellik	Sayı (%)
Yaş Ortalama (aralık)	57 (17-79)
≤50	22
>50	39
Cinsiyet	
<b>Erkek</b>	76 (65.5)
<b>Kadın</b>	40 (34.5)
KPS	
<70	11 (9.5)
70-80	59 (50.9)
90-100	46 (39.6)
RTOG RPA Sınıflaması	
III-IV	66 (56.9)
V-VI	50 (43.1)
Cerrahi	
<b>Gross total</b>	29 (25)
<b>Parsiyel</b>	64 (55.2)
<b>Biyopsi</b>	23 (19.8)
Semptom Süresi	
<3 ay	93 (80.2)
≥3 ay	23 (19.8)
RT doz	
<b>36Gy</b>	10 (8.6)
<b>60Gy</b>	47 (40.5)
<b>70Gy</b>	59 (50.9)
TMZ kür sayısı	
<b>&gt;6 kür</b>	82 (70.7)
<b>≤6 kür</b>	34 (29.3)
GS (medyan)	
<b>&gt;6 kür</b>	44 ay
<b>≤6 kür</b>	29 ay
<b>PFS (medyan)</b>	
<b>&gt;6 kür</b>	14 ay
<b>≤6 kür</b>	9 ay

RTOG indicates Radiation Therapy Oncology Group; KPS, Karnofsky Performance Score; RPA, recursive partitioning analysis; GS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım; TMZ, temozolamid.



Şekil 1. Grubun genel sağkalımı



Şekil 2. Sağkalım ile kemoterapi süresi ilişkisi

### İstatistiksel analiz

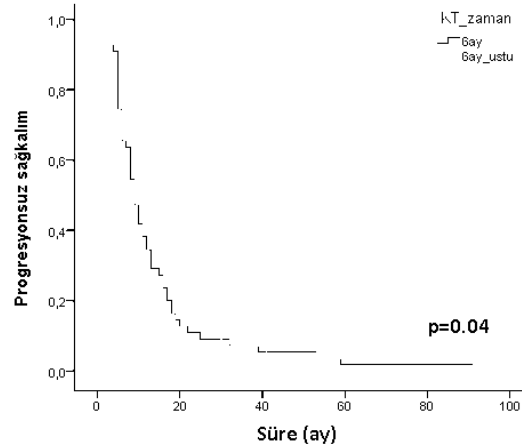
Birincil sonlanım noktası U-TMZ uygulamasının S-TMZ uygulanan hastalara göre genel sağkalım üzerindeki etkisi olarak belirlendi. Genel sağkalım hastalığın tespit edildiği günden son kontrol zamanına kadar olan zaman olarak tanımlandı. İkincil sonlanım noktası U-TMZ'nin progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmesi olarak hedeflendi. Genel sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu kullanılarak ve sağkalım alt grupları long-rank testi ile değerlendirildi. Farklı değişkenlerin genel sağkalıma etkisi Cox proportional hazard modeli kullanılarak değerlendirildi ve  $p \leq 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Toplam 116 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama takip süresi 18 ay (2-125 ay), 65 (% 56) hasta halen hayattadır. Analiz zamanında tüm gruptaki ortalama, 2 yıllık ve 4 yıllık genel sağkalım(GS) oranları sırasıyla %58 ve %30'dur (Şekil-1).

S-TMZ ( $\leq 6$  ay) ve U-TMZ'ye ( $>6$  ay) gruplarına göre GS değerlendirildiğinde U-TMZ kolunda S-TMZ koluna göre GS'nin daha uzun olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü [49.0 ay( $\leq 6$ ) vs 68.33 ay( $>6$ )  $p=0.082$ ] (Şekil-2). U-TMZ'nin lokal progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde ise PFS'nin U-TMZ kolu lehine belirgin olarak daha uzun olduğu saptandı [14( $>6$ ) vs 9ay( $\leq 6$ ) $p=0.04$ ]. GBM'in potansiyel risk faktörleri değerlendirildiğinde ise:

$<50$  yaş,  $\geq 80$  Karnofsky performans skoru, RTOG RPA sınıflaması, semptom süresi  $\geq 3$  ay, cerrahi tipi (gross total rezeksiyon) olanlarda PFS istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun saptandı [14( $>6$ ) vs 9 ay( $\leq 6$ )  $p=0.04$ ].



Şekil 3. Progresyonsuz sağkalım ile kemoterapi süresi arasındaki ilişki

Hastaların KRT ve adjuvan tedavi sırasında kemoterapi ve/veya radyoterapiye bağlı herhangi grade 3-4 toksisiteye rastlanmadı. Sadece 3 hastada KRT uygulaması sırasında grade2 trombositopeni gelişti. Her iki grup arasında tedavi esnasında ve sonrasında toksisite yönünden herhangi bir farklılık gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda cerrahi girişim sonrası KRT uygulanan GBM hastalarında adjuvan kemoterapi süresi hastaların GS ve PFS'si üzerinde olumlu etkisi görülmüştür. Buna göre U-TMZ uygulanan hastalarda S-TMZ uygulanan hastalara göre GS [49.0(≤6) vs 68.33 ay(>6) p=0.082]; PFS [14(>6) vs 9 ay(≤6) p=0.04] süresi daha uzun saptanmıştır.

Yoğun tedavilere rağmen GBM hastalarının %85 inden fazlasında tedavi alanında lokal rekürrens görülmektedir<sup>9,10</sup>. Bu nedenle halen ek tedavi arayışları devam etmektedir. EORTC 26981/22981-NCIC faz III çalışmasında TMZ eşliğinde KRT sonrasında 6 kür TMZ uygulanan hastalarda GS tek başına RT'ye göre üstün olduğu gösterildi<sup>3</sup>. Ancak optimal adjuvan kemoterapi uygulama süresi bilinmemektedir. Genellikle GBM hastalarına hastalığın yerleşim yeri ve infiltratif karakterde olması nedeniyle gross total kitle eksizyonu yapılamamakta, bu nedenle bazı kılavuzlar KRT sonrası geride rezidü tümörü olan hastalarda 6 aydan fazla TMZ kullanımını önermektedir<sup>10</sup>. Ancak bu uygulamanın etkinliği ve toksisitesi ile ilgili literatürde veri oldukça kısıtlıdır. Bizim çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiş olsadaliteratürden bulabildiğimiz kadarıyla bu konudaki yayınlarla kıyaslandığında yeterli hasta sayısını içermektedir.

Malkaun N ve arkadaşlarının yaptığı 46 hastalık çalışmada 60Gy KRT sonrası hastaların tamamına hastalık progresyonu veya toksisite olmazsa 24 kür TMZ uygulanmış. Sadece 1 hasta toksisite nedeniyle tedavi tamamlanamazken, 37 hastaplanlanan tedaviyi alabilmiş. Sonuç olarak yazar TMZ'nin uygulanabilir bir tedavi olduğunu belirtmiştir<sup>5</sup>. Roldan UGB ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer retrospektif çalışmada ise toplam 273 hasta incelenmiş, bunlardan 159 hastaya adjuvan TMZ kullanılmış. Bu hastalardan da 6 kür veya daha fazla TMZ uygulanan 52 (23 hasta 6 kür; 29 hasta >6 kür) hasta değerlendirmeye alınmış. Çalışmanın sonunda TMZ kemoterapisi güvenli bir ajan ve >6 kür uygulanmasının PFS ve GS de 6 kür uygulanmasına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda uzun olduğu saptanmıştır [p=0.014 (PFS); p=0.031(GS)]<sup>4</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TMZ yan etkisi açısından uygulanabilir bir ajan olup, biz S-TMZ ve U-TMZ grupları arasında GS açısından istatistiksel bir farklılık saptamazken (p=0.082), U-TMZ kolunda PFS'nin belirgin olarak uzun olduğu saptadık (p=0.04). Ancak Roldan UGB ve ark. çalışmasında sadece KPS'si ≥70 olup adjuvan

TMZ tedavi uygulanan hastalar değerlendirmeye alınmış. Bizim çalışmamızda ise KPS tedavi dışı bırakma kriteri olarak alınmadı. Bu nedenle bizim çalışmamızda GS'de istatistiksel bir farklılık saptanmamış olabileceği düşünüldü.

Prospektif randomize faz II 59 GBM tanılı hastalık bir diğer çalışmada 6 kür adjuvan TMZ (29 hasta) uygulanan hastalarla >6 kür adjuvan TMZ uygulanan (30 hasta) hastanın GS ve PFS değerleri karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucu olarak hem GS (p=0.048), hem de PFS süresinin (p=0.015) >6 kür adjuvan TMZ kemoterapisi uygulanan hasta lehine uzun olduğu saptanmış<sup>11</sup>. Literatürde GBM hastalarında adjuvan U-TMZ tedavisi ile ilgili çalışmalarda ortanca GS süreleri 24-31 ay arasında değişirken; bu süre S-TMZ kullanan hastalarda ortanca 8-16.5 ay arasında değişmektedir<sup>4,5,11-14</sup>. Bizim çalışmamızda da literatürdeki vakalardan uzun olup; ortanca sağkalım S-TMZ kullanan hastalarda 48 ay iken; U-TMZ süre TMZ uygulananlar da 68.3 ay olarak saptanmıştır.

Son zamanlarda yayınlanan bir diğer prospektif KPS'si ≥70 olan, 40 hastalık GBM çalışma da ise; ≤6 kür TMZ uygulanan hastalar ile 12 kür TMZ uygulanan hastalar karşılaştırıldığında 2 yıllık PFS de istatistiksel anlamlılık saptanmamış; TMZ'nin güvenli kullanılabildiği ve GS de belirgin uzun olduğu saptanmıştır (p=0.044)<sup>6</sup>. Bu çalışma prospektif randomize çalışma olması nedeniyle değerli olmasına rağmen, çalışmanın hasta sayısı ve takip süresinin az oluşu bu çalışmanın kısıtlılığıdır. Bizim çalışmamızın farkı, her ne kadar retrospektif olsa da bu çalışmadan hasta sayısı daha fazla ve takip süresi daha uzun olmasıdır. Ancak GS da gruplar arasında farklılığa rastlanmazken (p=0.082), PFS de her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur (p=0.04).

Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları vardır: Bunlar retrospektif olması, tek merkez verilerini içermesi, hastalara uygulanan radyoterapi dozları farklılık göstermesidir. Ayrıca hastaların operasyon sonrası rezidü volümleriyle KT uygulama süreleri arasındaki ilişkiye bakılmamıştır. Son olarak hastalarda O-methylguanin-DNA methyltransferase (MGMT) metilasyon durumu ve buna bağlı yanıtdeğerlendirmeye alınmamıştır. Ancak Stupp R'nin çalışmasında MGMT promotermethylation olmayan hastalarında da TMZ'den fayda gördüğü belirtilmiştir. Ayrıca Rodan UGB ve ark çalışmasında TMZ kullanım süresi ile MGMT metilasyonu arasında ilişki olmadığının göstermiştir.

Sonuç itibarıyla GBM hastalarında temozolamid kullanımının uzatılması, uzamış kullanıma bağlı artmış yan etki göstermeksizin sağ kalım üzerinde pozitif etkiye neden olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96.
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459–66.
3. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4085-91.
4. Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2012;108:173-77.
5. Malkoun N, Chargari C, Forest F, Fotso MJ, Cartier L, Auberdiac P, et al. Prolonged temozolomide for treatment of glioblastoma: preliminary clinical results and prognostic value of p53 overexpression. *J Neurooncol.* 2012;106:127-33.
6. Bhandari M, Gandhi AK, Devnani B, Kumar P, Sharma DN, Julka PK. comparative study of adjuvant temozolomide six cycles versus extended 12 cycles in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:XC04-8.
7. Stupp R, Dietrich P-Y, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol.* 2002;20:1375-82.
8. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2007;25:2601-6.
9. Wu W, Lamborn KR, Buckner JC, Novotny PJ, Chang SM, O'Fallon JR et al. Joint NCCTG and NABTC prognostic factors analysis for high-grade recurrent glioma. *Neuro-Oncology.* 2010;12:164–72.
10. Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperrière N et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme.; Canadian GBM Recommendations Committee. *Curr Oncol.* 2007;14:110-7.
11. Refae AA, Ezzat A, Salem DA, Mahrous M. Protracted adjuvant temozolomide in glioblastoma multiforme. *J Cancer Ther.* 2015;6:748.
12. Hau P, Koch D, Hundsberger T, Marg E, Bauer B, Rudolph R et al. Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology.* 2007;68:688-90.
13. Barbagallo GMV, Paratore S, Caltabiano R, Palmucci S, Parra HS, Privitera G et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: a single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. *Neurosurg Focus.* 2014;37(6):E4.
14. Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF, Weiss C, Schmieder K, Lohr F et al. Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:1691-5.