

INNOVATIONS EN NEUROCHIRURGIE QUE RETENIR DE 2017 ?

Le glioblastome (GBM) est la tumeur primitive la plus agressive du SNC. Nous avons analysé les caractéristiques des patients ayant une survie prolongée (LS). Nous avons revu les dossiers de 127 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie pour un GBM entre janvier 2002 et novembre 2011 dans notre centre. Nous avons identifié les patients de LS (>3 ans). Les caractéristiques des patients et de leur tumeur ont été analysées et le diagnostic anatomo-pathologique a été revu par un deuxième anatomo-pathologiste. Sur les 127 patients, 101 (79.6%) ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse. Parmi eux 12 ont survécu plus de 36 mois. Le diagnostic de GBM a été confirmé chez 11 (11%) patients (F/M : 4.5, âge moyen : 50 ans (31-68), Karnofsky préopératoire moyen : 82%). La moyenne de survie de ces onze cas est de 74 mois (36-150). 7 patients (63.6%) ont eu une résection complète, 3 (27.3%) une exérèse quasi complète, 1 (9.1%) a eu une résection partielle. Dix patients (10.9%) présentaient une tumeur avec une méthylation du promoteur du gène de la methyl-guanine methyltransferase. Seulement 2 (18.8%) patients présentaient une mutation IDH1. Sept (63.6%) patients ont bénéficié d'un protocole Stupp complet. Huit de ces patients avaient des mauvais facteurs pronostiques pour une survie prolongée (Age, Score Karnofsky faible, IDH non muté). Il reste donc un espoir de survie prolongée pour chaque patient qui développe un glioblastome.

Emmanuel Costa, Tevi Morel Lawson, Julie Lelotte, Edward Fomekong, Geraldo Vaz, Nicolas Whenham, Laurette Renard, Christian Raftopoulos

MOTS-CLÉS ► Glioblastomes, Survie, prolongée, mauvais pronostique

Glioblastoma with prolonged survival despite poor prognosticators

Glioblastoma (GBM) is the most aggressive primary tumor of the central nervous system (CNS), and our study sought to identify the characteristics of patients with prolonged overall survival (OS). To this end, we reviewed the records of 127 patients who underwent surgery in our center for GBM between January 2002 and November 2011. We then identified those patients with prolonged survival (>3years). The characteristics of all these patients and their tumors were analyzed, and the anatomic pathological diagnosis was reviewed by a second anatomical pathologist. Of these 127 patients, 101 (79.6%) underwent excisional surgery, with 12 of these surviving longer than 36 months. The GBM diagnosis was confirmed in 11 (11%) patients (F/M: 4.5; mean age: 50 years (31-68); mean Karnofsky preoperative: 82%). The average survival of these 11 patients was 74 months (36-150); seven patients (63.6%) underwent complete resection, three (27.3%) almost complete resection, and the last one (9.1%) partial resection. Only two (18.8%) patients exhibited an IDH1 mutation. Seven (63.6%) patients benefited from a complete Stupp protocol. Eight of these patients had poor prognostic factors regarding prolonged survival (age, low Karnofsky score, or unmutated IDH). In conclusion, for any patient who develops a GBM, there is some hope that survival may be prolonged, even in the presence of poor prognosticators.

KEY WORDS

glioblastoma, prolonged survival, poor prognosis

SOMMAIRE

Glioblastome de survie prolongée malgré des facteurs de mauvais pronostique

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Neurochirurgie
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. Christian Raftopoulos
Christian.raftopoulos@uclouvain.be

GLIOMASTOME DE SURVIE PROLONGÉE MALGRÉ DES FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIQUE

INTRODUCTION

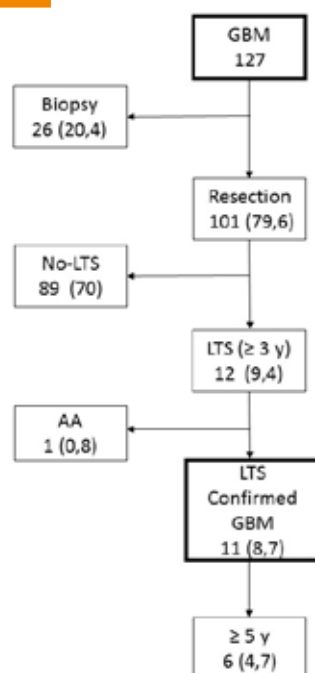
Le glioblastome (GBM) est la tumeur primitive agressive la plus fréquente dans le cerveau adulte. La durée médiane de survie est de 15 mois, si elle est traitée avec au moins une résection quasi totale (RQC) et suivie du protocole Stupp (PS) (1). Avant l'introduction du PS, le taux de survie à long terme (LS, survie d'au moins trois ans) après résection du GBM n'était que de 2,2% (19).

Des études antérieures ont déjà suggéré que l'âge, le score de Karnofsky (KPS), la localisation de la tumeur et la qualité de la résection (QR) peuvent affecter la durée de survie (2-4). Une étude réalisée par le Professeur De Vleeschouwer (5) avait montré que les patients avec des facteurs de mauvais pronostique ne survivaient quasi jamais après une récurrence. Nous avons analysé nos résultats par la suite parce que nous avons observé que quelques patients avec des facteurs de mauvais pronostique avaient survécu plus de 2 ans après des récurrences.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cent vingt-sept patients ont été opérés d'un GBM dans notre service entre janvier 2003 et décembre 2011. 101 (79,6%) ont subi une résection chirurgicale guidée par neuro-navigation et, si la résection complète (RC) semblait possible et en fonction de l'expérience du neurochirurgien, nous avons réalisé une IRM peropératoire 3 Tesla (IRMio). Vingt-six patients (20,4%) ont eu une biopsie (Figure 1).

Figure 1



Tous les cas sont discutés lors d'une réunion multidisciplinaire avant la chirurgie. Les caractéristiques du patient et de la tumeur (l'âge, le KPS et la localisation) ont été analysées. Après la confirmation du diagnostic par l'anatomopathologiste, le dossier est à nouveau discuté en concertation multidisciplinaire afin de décider du meilleur traitement. Si le patient présente une récurrence, le dossier est à nouveau discuté.

Nous avons réparti les patients dans quatre groupes selon une classification proposée par De Vleeschouwer [5]. Les caractéristiques qui permettent de définir les groupes sont les suivantes : l'âge (avec un seuil à 50 ans), la classification de l'OMS, le score de Karnofsky et le statut mental. Les classes III et IV comprennent les patients ayant le plus mauvais pronostique. Tous les patients étudiés par De Vleeschouwer ont eu au moins deux chirurgies pour un GBM et ont survécu 2 ans après la deuxième chirurgie.

Deux Anatomopathologistes différents ont examiné les prélèvements pour confirmer que chaque patient avec une survie prolongée avait effectivement un GBM. En outre, le KI67, la mutation P53, l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) et la méthylation du promoteur du gène de la méthyl-guanine méthyltransférase (MGMT) ont été analysés.

Le test de Fisher a été utilisé pour les analyses statistiques.

RÉSULTATS

Les caractéristiques des 100 patients opérés d'un GBM sont reprises dans le tableau 1. Dix-neuf patients (19%) ont survécu moins de six mois, 70 (70%) ont survécu entre six mois et trois ans et 11 (11%) ont présenté une LS. Le taux de survie à cinq ans était de 6% (Figure 2). Le ratio femmes / hommes était de 0,46 chez les patients ayant survécu moins de six mois, 0,7 chez les patients ayant survécu entre six mois et trois ans, 4,5 chez les patients ayant survécu au moins trois ans et 5 chez ceux ayant survécu cinq ans et plus. L'âge moyen était de 50 ans chez les patients LS et de 60 ans chez les patients n'ayant pas atteint la LS (Non-LS). Le KPS préopératoire moyen était supérieur à 80 pour les patients LS et inférieur à 80 pour les patients Non-LS. Dans le groupe LS, le taux de résection complète (RC) était de 63,6% (66,7% pour ceux qui ont survécu au moins cinq ans) et le taux RQC était de 27,3% (tableau 1).

Parmi les 12 patients ayant une LS, 11 patients ont été confirmés comme étant des GBMs par les deux anatomopathologistes. La tumeur était localisée en frontal dans 36,3%, dans le lobe temporal dans 27,2% ou dans le lobe pariétal dans 27,2% des cas. Le GBM était multilobaire chez 9% des patients. La localisation n'est pas associée à une longue survie ($P = 0,3626$). Nous avons réalisé une RC dans 63,6% des patients avec longue survie (A deux reprises

l'exérèse a pu être complète en réalisant une IRMio). Huit patients (72,7%) ont eu une récurrence en moyenne 27 mois après la première chirurgie. Une deuxième intervention chirurgicale a été réalisée chez six patients (54,4%), et un patient (9%) a eu une troisième intervention chirurgicale. Le protocole de Stupp n'a pas été réalisé ou était incomplet chez trois (27,2%) de nos 11 patients LS.

Le tableau 2 montre les détails pour les 11 patients LS. La durée de survie la plus longue est de 150 mois pour le patient n° 1 qui avait un GBM dans le lobe frontal. Il a reçu une radiothérapie (60 Gy en 30 fractions) et aucune chimiothérapie. L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de GBM avec un Ki67 de 20% et une mutation IDH1. Au total, quatre patients du groupe

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avec un glioblastome opéré (N=100, 78.7% des 127* patients)

caractéristiques (%)	< 6 m	6 m > - <3 a	≥ 3a	≥ 5 a	Valeur P**
N. de patients	19 (19)	70 (70)	11 (11)	6 (6)	
Durée de survie (m), Moyenne	33 (0.1-5.5)	16 (6.3-48.4)	74 (36-150)	100 (67-150)	
F/H ratio	0.46	0.7	4.5	5	P=0.0098
Age (année), moyenne	60.8 (19-81)	60.4 (13-81)	50 (31-68)	50 (31-68)	P=0.029
Préop KPS, moyenne	79 (60-90)	78 (30-100)	82 (40-90)	80 (40-90)	
3-mois postop KPS, moyenne	62 (0-90)	77 (40-100)	85 (40-100)	82 (40-100)	
LOCALISATION					
Coté droit	10 (52.7)	40(57.2)	6 (54.4)	4 (66.6)	
Frontal	2 (10.5)	14 (20)	4 (36.3)	3 (50)	
Temporal	4 (21)	25 (35)	2 (18.2)	2 (33.4)	
Pariétal	3 (15.7)	10 (14.2)	3 (27.2)	1 (16.6)	P=0.3626
Multiple	8 (42.1)	15 (21.4)	2 (18.2)	0	
QR					
RC	4 (21)	36 (51.4)	7 (63.6)	4 (66.7)	
RQC	3 (15.7)	15 (21.4)	3 (27.3)	2 (33.3)	P=0.1664
RST	8 (42.1)	9 (12.8)	0	0	
RPR	4 (21)	10(14.2)	1 (9.1)	0	

QR: qualité de la résection ; RC: résection complète ; KPS: Karnofsky performance status ; LS: longue survie ; RQC: résection quasi totale ; RPR: résection partielle ; RST: résection subtotalaire
 * 1 patient est exclu (Astrocytome anaplasique après relecture anatomopathologique)
 ** <3 ans vs >3 ans

Figure 2 : Kaplan-Meier survival curve for all 100 resected GBM

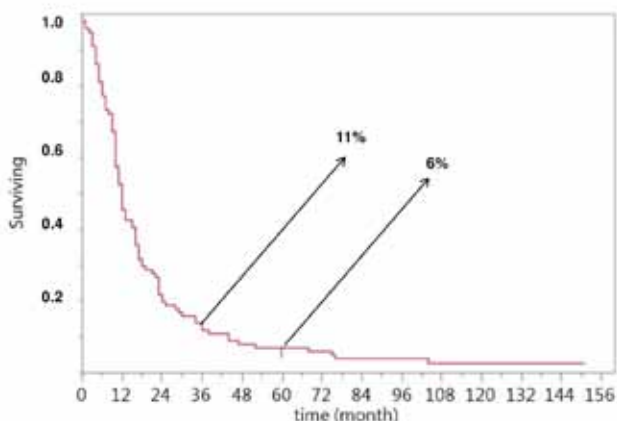


Tableau 2 : Caractéristiques des patients avec glioblastome confirmé et de longue survie ≥ 3 ans (%)

CARACTÉRISTIQUES	
N de patients	11 (11)
Durée de survie (m), moyenne	74 (36-150)
F/H ratio	4.5
Age (a), moyenne	50 (31-68)
Préop KPS, moyenne	82 (40-90)
3 mois postop KPS, moyenne	85 (40-100)
Localisation	
Frontal	4 (36.3)
Temporal	2 (18.2)
Pariétal	3 (27,2)
Multiple	2 (18.2)
QR	
RC	7 (63.6)
RQC	3 (27.3)
RST	0
RPR	1 (9.1)
IRMi	5 (45.4)
Coté droit	6 (54.4)
IDH1 muté	2 (18.2)
MGMT méthylé	10 (91)
Protocole Stupp complet	7 (63.6)
Protocole Stupp incomplet ou absent	3 (27.2)
Récidive	8 (72.7)
Seconde chirurgie	
class III	8 (72.7)
class IV	0 (0)
Troisième chirurgie	1 (9)
Dendritic cell vaccination	1 (9)
Avastin	1 (9)
Postop infection	0

QR : qualité de la résection ; RC : résection complète ; KPS : Karnofsky performance status ; LS : longue survie ; RQC : résection quasi complète ; RPR : résection partielle ; RST : résection subtotalaire

*** tous les glioblastomes avec une longue survie ont eu une relecture des lames par 2 anatomopathologistes pour confirmer le diagnostic.**

LS sont toujours en vie à 50, 90, 115 et 150 mois après le diagnostic. Seulement deux des 11 patients LS ont montré une mutation IDH1, alors que le MGMT était méthylé chez 10 patients (90,9%).

DISCUSSION

La survie à trois ans a été choisie comme notre définition de base de LS pour comparer facilement nos résultats avec la plupart des données rapportées dans la littérature.

La résection chirurgicale est le premier traitement pour les GBM. D'autres études ont démontré l'importance d'obtenir une RC ou au moins une RQC pour les GBMs (2, 6, 7, 8). En 2006, nous avons développé dans notre institution une salle d'opération hybride avec la possibilité de réaliser une IRMio afin d'augmenter nos taux d'exérèse complète pour les patients atteints de gliomes et de métastases (9-13). En ce qui concerne le GBMs, nous avons rapporté une augmentation du taux de R QC/C de 8,9%, sans morbidité supplémentaire (6). Nous pouvons également confirmer que le taux R QC/C était associé à une augmentation de la survie ($P = 0,1664$). Suite à ces résultats, nous continuons à utiliser l'IRMio pour améliorer la QR chez les patients atteints de GBM. Dans la population de 100 patients avec un GBM réséqué, 90,9% des patients LS avaient un R QC/C alors que cela n'était atteint que dans 57,4% dans le groupe Non-LS (Figure 3). Chez les 11 patients LS, nous avons réalisé un IRMio dans cinq (45,5%) des procédures et avons augmenté la QR dans 2 cas.

Si l'on compte l'ensemble des 126 patients (biopsies incluses) pris en charge dans notre service pour un GBM, les taux de survie à 3 et 5 ans sont de 8,7% et 4,7%. Le pourcentage de patients avec LS de plus de 3 ans oscille entre 2,2 et 13,5% (1,8,14,15) et lorsque le cut-off de la LS est de 5 ans, le pourcentage fluctue entre 2 et 6% (4,16,17). Certaines différences sont probablement liées au taux de R

QC/C et à l'utilisation du témozolomide. Scott, McLendon et Deb ont commencé leur recrutement avant le PS (8,16,17), mais dans les autres études la plupart des patients ont été traités avec le PS (11,12). (tableau 3)

Certaines études montrent un taux élevé de LS, par exemple l'étude de Deb *et al.* (16) et ses 13,5% de LS à trois ans. Cependant, dans cette étude, aucune révision des lames n'a été faite. Il pourrait donc y avoir, parmi ces patients, des patients avec une tumeur de grade inférieur, ce qui donne un biais de sélection. McLendon *et al.* ont également souligné l'importance de confirmer l'histologie. En effet, ils ont rapporté que seulement 53,12% des patients LS avec un GBM enregistré comme tel dans le registre des tumeurs du Duke University Medical Center étaient vraiment des GBMs (17).

La littérature (14,18) montre que les LS sont souvent associées à un âge jeune, à un bon score KPS et au sexe féminin. Nous retrouvons également cela dans notre étude pour l'âge ($P = 0,029$) et pour le sexe féminin ($P=0,0098$). Un ou plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs situés sur le chromosome X pourraient en être la cause (19, 20).

En ce qui concerne les facteurs moléculaires contribuant à la LS (Tableau 2), seuls deux patients (18,1%) ont eu une mutation IDH1 (les deux patients sont toujours en vie). Millward *et al.* (14) ont rapporté un taux (5%) encore plus faible dans leur population. Sarmiento *et al.* ont rapporté un taux de 22,9%, plus proche du nôtre, mais sans impact significatif sur la progression de la survie (15). Inversement, le promoteur de MGMT méthylé, présent chez 90,9% de nos patients LS (Tableau 4), a déjà été rapporté comme facteur de pronostic positif par plusieurs auteurs (1,14,21, 22). Krex *et al.* (22) ont observé que 76% de leurs patients LS présentaient un promoteur MGMT méthylé, tandis que les patients LS de Millward *et al.* étaient méthylés mais avec une faible expression (22,2%) (14).

Figure 3 : EOR for No-LTS and LTS

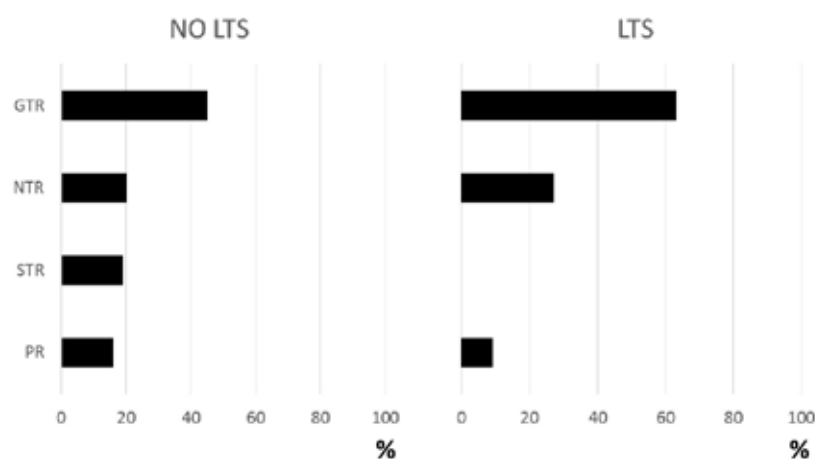


Tableau 3 : Détails des patients avec glioblastome confirmé et de longue survie ≥ 3 ans (%)

Pt	Sexe	Age	symptomes	KPS	Localisation	QR (IRMi/r)	KI 67	IDH1 Mut	MGMT meth	Stupp	TP (m)	2 ^{ème} chir (m/EOR)	2 ^{ème} Rec (m)	3 ^{ème} chir (m/EOR)	Autres Tmt	Temps de survie (m)
1	F	32	Epilepsie	100	L (Fr)	RC	20	+	+	-	-	-	-	-	Rxth	150
2	F	62	Céphalée	80	R (Fr)	RST*	35	-	+	-	5	5 RC	12	-	Rxth BCNU	104 †
3	M	68	aphasie	90	L (Tp)	RQC	<5	-	+	+**	41	43 RC	61	-	TMZ	77 †
4	F	64	Hémi-parésie	40	R (Pr)	RC	<5	-	+	+	-	-	-	-	-	115
5	F	53	Céphalée	90	R (Pr)	RC +/-	<5	-	+	-***	29	-	-	-	-	36 †
6	M	35	Epilepsie	80	L (Tp-occ)	PR +/-	15	-	+	+	23	32 PR	35	-	Rxth TMZ Vth Avastin	44 †
7	F	31	Céphalée	90	R (Fr)	RQC +/-	5	+	ND	+	-	-	-	-	-	90
8	F	48	Parésie Pied	80	R (Pr-Fr)	RC +/-	35	-	+	+	55	57 PR	-	-	TMZ Rxth	67 †
9	F	55	Epilepsie	100	L (Tp)	RC +/-	15	-	+	+	1	1 RC	31	-	-	38 †
10	F	55	Céphalée	90	L (Pr)	RQC	25	-	+	+	30	31 RQC	41	43 NTR	TMZ	45 †
11	F	51	Céphalée	80	R (Fr)	RC	40	-	+	+	3	-	-	-	TMZ	50

QR: qualité de la résection ; RC: résection complète ; KPS: Karnofsky performance status; LS: longue survie ; RQC: résection quasi complète; RPR: résection partielle ; RST: résection subtotale ; Vth: vaccinothérapie ; IRMi /r : IRM intraopératoire / reprise chirurgicale post IRMi. TP: Temps avant la progression. ND: Non disponible

* Devrait être considéré directement comme complet car repris après 5 mois et exérèse complète

** Premier patient après 2005 avec protocole Stupp .

*** Protocol Stupp interrompu à cause d'une thrombopénie

Tableau 4 : Revue de la littérature pour les patients de survie prolongée ayant un GBM(%)

	Type	Patient*	Biopsie	S ≥ 3a	S ≥ 5a
Scott et al, 1999	Multi	689	Na	15 (2.2)	-
Mclendon et al, 2003	Mono	766	Na	-	17 (2)
Deb et al, 2005	Mono	1296	Na	-	6 (0.5)
<i>Avec protocole Stupp</i>					
Stupp et al, 2009	Multi	287	48 (17)	39(13.5)	14 (4.8)
Smoll et al, 2012	Multi	11189	2997 (27)	-	189 (1.6)
Sarmiento et al 2016	Mono	453	Na	40 (8.8)	-
Millward et al, 2016	Mono	100	25 (25)	(9)	(6)
UCL Saint-Luc, 2017	Mono	126	26 (20)	11 (8.7)	6 (4.7)

* Biopsie incluse

Six (54,5%) patients LS ont subi une deuxième intervention chirurgicale au cours du suivi. Deux étaient déjà LS au moment de la récurrence. Le fait que plus de 50% des patients du groupe LS aient eu plusieurs chirurgies montre l'importance potentielle de résections supplémentaires, comme le suggère régulièrement la littérature, mais cela est toujours controversé (23, 24).

Dans l'introduction, nous avons mentionné que dans l'étude réalisée par De Vleeschouwer *et al.* (5) il n'y avait pas de patients LS dans la classe IV et un seul dans la classe III. Après avoir analysé nos patients LS et leurs caractéristiques (Tableau 4), nous avons identifié huit patients appartenant à la classe III et aucun dans la classe IV. Trois patients de la

classe III ont survécu au moins 24 mois après la deuxième intervention chirurgicale. Cela démontre que même les patients ayant un mauvais pronostic peuvent atteindre une LS (les caractéristiques des patients de la classe III sont visibles dans le tableau 5). Cette observation est probablement liée à notre taux élevé de R QC/C (90,9%).

Tableau 5 : Caractéristiques de la classe III

Pt	Age			KPS		MMSE		Temps de survie (m)	
	<50	≥50	<70	70-89	90- 100	<27	≥28	Après récidive	Total
2	-	+	-	+	-	-	+	92	104 †
3	-	+	-	-	+	-	+	34	77 †
5	-	+	-	+	-	-	+	7	36 †
6	+	-	-	+	-	-	+	11	44 †
8	+	-	-	+	-	-	+	12	67 †
9	-	+	-	-	+	-	+	37	38 †
10	-	+	-	-	+	-	+	15	45 †
11	-	+	-	+	-	-	+	47	50

KPS : Karnofsky performance status; **MMSE** : Mini mental state examination

CONCLUSION

Parmi les 100 patients qui ont eu une chirurgie d'exérèse d'un GBM, onze (11%) patients ont une LS. 90 % de ces patients avaient une R QC/C et un MGMT méthylé. Seulement 18% avaient une mutation IDH1. Ces résultats nous confortent dans l'importance de maximiser l'exérèse des GBMs. La présence de LS dans les sous-groupes de mauvais pronostic (classe de pronostic médiocre ou PS incomplète) donne de l'espoir à ces patients.

RÉFÉRENCES

1. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC *et al*; for, European Organisation for R, Treatment of Cancer Brain T, Radiation Oncology G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G. 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;10:459-466.
2. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol*. 2004;6:227-235.
3. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, *et al*. Glioma Outcomes I. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg*. 2003;99:467-473.
4. Smoll NR, Schaller K, Gautschi OP. Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM). *J Clin Neurosci*. 2013;20:670-675.
5. De Vleeschouwer S, Ardon H, Van Calenbergh F, Sciot R, Wilms G, van Loon J, *et al*. Stratification according to HGG-IMMUNO RPA model predicts outcome in a large group of patients with relapsed malignant glioma treated by adjuvant postoperative dendritic cell vaccination. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61:2105-2112.
6. Napolitano M, Vaz G, Lawson TM, Docquier MA, van Maanen A, Duprez T, Raftopoulos C. Glioblastoma surgery with and without intraoperative MRI at 3.0T. *Neurochirurgie*. 2014;60:143-150.
7. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115:3-8.
8. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, *et al*. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol*. 1999;46:183-188.
9. Duprez TP, Jankovski A, Grandin C, Hermoye L, Cosnard G, Raftopoulos C. Intraoperative 3T MR imaging for spinal cord tumor resection: feasibility, timing, and image quality using a "twin" MR-operating room suite. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1991-1994.
10. Fomekong E, Duprez T, Docquier MA, Ntsambi G, Maiter D, Raftopoulos C. Intraoperative 3T MRI for pituitary macroadenoma resection: Initial experience in 73 consecutive patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;126:143-149.
11. Jankovski A, Francotte F, Vaz G, Fomekong E, Duprez T, Van Boven M *et al*. Intraoperative magnetic resonance imaging at 3-T using a dual independent operating room-magnetic resonance imaging suite: development, feasibility, safety, and preliminary experience. *Neurosurgery*. 2008;63:412-424; discussion 424-416.
12. Jankovski A, Raftopoulos C, Vaz G, Hermoye L, Cosnard G, Francotte F, Duprez T. Intra-operative MRI at 3T: short report. *JBR-BTR*. 2007;90:249-251.

13. Martin XP, Vaz G, Fomekong E, Cosnard G, Raftopoulos C. Intra-operative 3.0 T magnetic resonance imaging using a dual-independent room: long-term evaluation of time-cost, problems, and learning-curve effect. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;109:139-144.
14. Millward CP, Brodbelt AR, Haylock B, Zakaria R, Baborie A, Crooks D, *et al.* The impact of MGMT methylation and IDH-1 mutation on long-term outcome for glioblastoma treated with chemoradiotherapy. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158:1943-1953.
15. Sarmiento JM, Mukherjee D, Black KL, Fan X, Hu JL, Nuno MA, Patil CG. Do Long-Term Survivor Primary Glioblastoma Patients Harbor IDH1 Mutations? *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2016;77:195-200.
16. Deb P, Sharma MC, Mahapatra AK, Agarwal D, Sarkar C. Glioblastoma multiforme with long term survival. *Neurol India.* 2005;53:329-332.
17. McLendon RE, Halperin EC. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer.* 2003;98:1745-1748.
18. Shinojima N, Kochi M, Hamada J, Nakamura H, Yano S, Makino K, *et al.* The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2004;101:219-226.
19. Plunkett RJ, Lis A, Barone TA, Fronckowiak MD, Greenberg SJ. Hormonal effects on glioblastoma multiforme in the nude rat model. *J Neurosurg.* 1999;90:1072-1077.
20. Seki Y, Suico MA, Uto A, Hisatsune A, Shuto T, Isohama Y, Kai H. The ETS transcription factor MEF is a candidate tumor suppressor gene on the X chromosome. *Cancer Res.* 2002;62:6579-6586.
21. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, *et al.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.
22. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, *et al.* Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain.* 2007;130:2596-2606.
23. Robin AM, Lee I, Kalkanis SN. Reoperation for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Neurosurg Clin N Am.* 2017;28:407-428.
24. Zolal A, Juratli TA, Linn J, Podlesek D, Sitoci Ficici KH, Kitzler HH, *et al.* Enhancing tumor apparent diffusion coefficient histogram skewness stratifies the postoperative survival in recurrent glioblastoma multiforme patients undergoing salvage surgery. *J Neurooncol.* 2016;127:551-557.