



**HAL**  
open science

# Analyse radiomique de TEP-TDM à la 18F-DOPA pour différencier la progression tumorale vraie de lésions radio-induites chez des patients atteints de glioblastomes traités par radio-chimiothérapie

Anne-Capucine Rollet

## ► To cite this version:

Anne-Capucine Rollet. Analyse radiomique de TEP-TDM à la 18F-DOPA pour différencier la progression tumorale vraie de lésions radio-induites chez des patients atteints de glioblastomes traités par radio-chimiothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03111936

**HAL Id: dumas-03111936**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03111936>**

Submitted on 15 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS**

**Faculté de Médecine**

**THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE**

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Par

**Anne-Capucine ROLLET**

Née le 08/10/1992 à Lyon

**DISCIPLINE : MÉDECINE NUCLÉAIRE**

**ANALYSE RADIOMIQUE DE TEP-TDM À LA <sup>18</sup>F-DOPA POUR  
DIFFÉRENCIER LA PROGRESSION TUMORALE VRAIE DE LÉSIONS  
RADIO-INDUITES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE  
GLIOBLASTOME TRAITÉS PAR RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE.**

Soutenue et présentée publiquement le 20 novembre 2020

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Jacques DARCOURT

Président du jury

Monsieur le Docteur Olivier HUMBERT

Directeur de thèse

Madame le Docteur Fanny ORLHAC

Assesseur

Madame le Docteur Marie PAQUET

Assesseur

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie  
Recherche  
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA jean  
M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE**

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)  
Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



**Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Constitution du jury en qualité de 4ème membre**

**Professeurs Honoraires**

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## **Remerciements**

### **Monsieur le Professeur Jacques Darcourt**

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et de m'avoir accompagnée pendant tout mon internat. Merci pour votre écoute, votre bienveillance et votre pédagogie qui m'ont permis d'apprendre énormément à vos côtés.

### **Monsieur le Docteur Olivier Humbert**

Merci d'avoir dirigé ce travail de thèse durant ces deux années, d'y avoir apporté ton dynamisme, ta volonté et ton expertise. Merci pour le temps que tu as consacré à m'encadrer et m'accompagner dans l'écriture de ce manuscrit et de m'avoir partagé tes conseils.

### **Madame le Docteur Fanny Orlhac**

Un grand merci pour ton encadrement solide et bienveillant dans ce projet de thèse, pour ta confiance, ta disponibilité et ton expertise. Merci pour ce compagnonnage qui m'a été précieux dans ma première expérience de recherche, au cours de laquelle tu m'as partagé ton savoir avec beaucoup de pédagogie. Je suis heureuse et honorée d'avoir pu travailler avec toi sur ce projet.

### **Madame le Docteur Marie Paquet**

Merci pour ton soutien constant et tes encouragements sincères dans toute cette période intense de préparation de thèse. Merci d'incarner un modèle de médecin nucléaire pour moi, par ton savoir, ton travail rigoureux, ta douceur et ta gentillesse. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour nos vacances postées ensemble, nos discussions autour d'un café et surtout pour ton amitié.

Je remercie le **Docteur Lydiane Mondot** et le **Docteur Véronique Bourg** pour m'avoir apporté leur aide et leur expertise, et le **Docteur Eve Denis** pour nos échanges autour de ce projet.

Je dédie ce travail à ma famille qui m'a toujours entourée et soutenue sur le plan moral et matériel durant ces longues études de médecine.

Merci à ma **Mère** pour ta présence, ton amour, ton attention et ton éducation, qui m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

Merci à mon **Père** pour ton affection, ton soutien, la valeur du travail et l'ambition que tu m'as transmises.

Merci à mes frères adorés, **Marc, Paul et Charles** pour votre soutien, nos rires, notre fraternité, notre solidarité et notre amitié.

Merci à ma **famille Perrotto**, à Bonne Maman, Sylvie, Pierre, Jean-Luc et mes cousines pour tout leur amour. J'adresse une pensée particulière à mon Grand Père Georges qui a toujours veillé sur moi et qui m'a transmis des valeurs de travail et d'accomplissement.

Merci à ma grande **famille Rollet**, particulièrement à mon Grand Père Bernard et mes cousines Nelly et Katharina.

À mes meilleurs amis, **Caroline et Mickael**, merci pour votre soutien et votre amitié infaillible malgré la distance. J'espère pouvoir vous retrouver vite pour fêter cette thèse comme on l'avait imaginé !

À **Fiona, Agathe, Delphine, Robin, Théo, Alexandra, Benoit, Héléna, Eden, Victoire**, mes plus chers amis de l'externat.

À mes cheffes et amies les **Docteurs Danielle Benisvy, Aurélie Schiazza et Colette Zwarthoed**, la team thyroïde ! Merci pour votre bienveillance, votre bonne humeur, votre accompagnement et votre accueil dans l'équipe de thérapie nucléaire du CAL que je souhaite tant intégrer. Une pensée particulière pour **Danielle**, ma mère spirituelle, ma référence de femme forte, brillante et spontanée. Merci infiniment pour le temps que tu passes à me former en me partageant ton savoir et ton expérience. Je garde un beau souvenir de mon semestre passé sous ton aile.

Aux médecins nucléaires qui m'ont formée, le **Docteur Matthieu-John Ouvrier**, le **Docteur Micheline Razzouk**, le **Docteur Philippe Viau**, le **Docteur Guillaume Nivaggioni** et aux équipes Lilloises de Salengro et de Huriez : au **Professeur Huglo**, au **Professeur Semah**, aux **Docteurs Gauthier Delabie, Maxime Morelle, Florent Hives, Karima Sadoune, Héléna Lahousse, Alice Jaillard, Clio Baillet, Georges Lion, Amandine Beron et Laurent Delcroix**.

Aux oncologues du Centre Antoine Lacassagne qui m'ont accueillie dans leur service pour un semestre inoubliable. Une pensée particulière pour le **Docteur Claire Wadoux**, le **Docteur Caroline Astier**, le **Docteur Anthony Muggeo**, le **Docteur Ludovic Evesque**, le **Docteur Philippe Follana**, le **Docteur Eric François** et le **Docteur Agnès Ducoulombier**.

Aux radiologues du service de l'Archet qui m'ont encadrée et formée le temps d'un semestre, un grand merci au **Professeur Patrick Chevallier**, au **Docteur Madleen Chassang**, au **Docteur Patricia Leal**, au **Docteur Fabrice Lam**, au **Docteur Andra Mitoceanu**, au **Docteur Christine Tran** et au **Docteur Lucia Coco**.

Aux **manipulateurs radio, radio physiciens, radio pharmaciens, infirmières et secrétaires** qui m'ont aidée et accompagnée tout au long de mon internat. Mention spéciale pour **l'équipe de médecine nucléaire du Centre Antoine Lacassagne** avec qui j'ai le plaisir de travailler depuis trois ans.

Au Docteur **Claire Bournaud** qui m'a fait découvrir la médecine nucléaire à Lyon pendant mon externat et qui m'a inspiré cette vocation.

A mes co-internes **Nour, David C., Navid, Victor, Pierre, Sandra, Chloé, Albert, Paul-Alexis et les Alexandre de Lille.**

Enfin et surtout, à **David**, mon amour, merci pour ton immense soutien, ta patience, ton aide, ton écoute et ta présence qui m'ont permis d'aboutir ce travail de thèse.

## Résumé

**Objectif :** Dans le suivi des gliomes de haut grade ayant reçu un traitement de première ligne par radio-chimiothérapie, la différenciation entre une progression tumorale vraie et une lésion radio-induite est souvent difficile. Dans les cas litigieux en IRM, la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est une aide diagnostique. Son interprétation sur la base de l'échelle visuelle de Lizarraza affiche une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative mais est pénalisée par un manque de spécificité et de valeur prédictive positive dans l'identification des radio-lésions. Dans cette étude, nous avons étudié la pertinence des caractéristiques radiomiques extraites à partir d'images TEP-Dopa acquises 20 minutes après injection du radiopharmaceutique, en utilisant des algorithmes de *machine learning* pour séparer ces deux diagnostics différentiels. Nous avons également cherché à identifier les paramètres cliniques influençant la valeur des index radiomiques, qui peuvent agir comme des facteurs confondants et perturber l'algorithme diagnostique.

**Méthode :** 87 patients suivis pour un glioblastome initialement traité par radio-chimiothérapie pour lesquels il y avait un doute entre progression tumorale et lésion radio-induite ont été inclus rétrospectivement. Un total de 96 examens TEP-TDM ont été acquis 20 minutes après l'injection de 2 MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Sur ces images, nous avons segmenté le striatum controlatéral (VOI-S) en utilisant un seuil égal à 50% du SUVmax. Nous avons utilisé le même seuil pour segmenter la lésion suspecte (VOI-L). Les lésions non fixantes, impossibles à segmenter, ont été exclues. Pour chaque VOI et pour le ratio VOI-L/VOI-S, nous avons calculé 56 caractéristiques radiomiques à l'aide du logiciel LIFEx<sup>®</sup> : 21 index conventionnels, 4 index de forme et 31 index de texture. Le diagnostic final était basé sur les données anatomopathologiques quand le patient avait été réopéré ou à défaut, sur un suivi clinique et radiologique pendant 3 mois. Nous avons étudié l'influence de paramètres cliniques sur la valeur des index, tels que l'âge, le sexe, le délai par rapport à la radiothérapie, le traitement par Témazolomide lors de l'évaluation, le statut MGMT et le Ki67 de la tumeur initiale, grâce à un test de Wilcoxon ( $p < 0.05$ ). Parmi toutes les caractéristiques radiomiques significativement différentes entre les lésions tumorales vraies et les lésions radio-induites (valeur  $p$  du test univarié de Wilcoxon inférieure à 5%), nous avons sélectionné les quatre index les plus pertinents extraits à partir du ratio VOI-L/VOI-S par la méthode de Spearman (seuil de 0,8), et avons étudié leur variation en fonction de la question clinique.

**Résultats :** 69 lésions correspondaient à une progression tumorale vraie et 27 lésions étaient radio-induites. L'interprétation visuelle conduisait à un indice de Youden égal à 0,30 ( $Se=100\%$ ,  $Sp=30\%$ ). Les index extraits de la VOI-Lésion étaient principalement influencés par le sexe et le délai depuis la fin du protocole d'irradiation. Dans la VOI-Striatum, l'âge et le sexe exerçaient une influence sur la valeur des index extraits. Les index extraits du ratio VOI-L/VOI-S étaient surtout influencés par l'âge et le délai depuis la radiothérapie. La question clinique influençait significativement la valeur de 37 caractéristiques radiomiques du ratio VOI-L/VOI-S. Parmi eux, l'homogénéité, le SUVmax, le ZLNU et la *Correlation* ont été sélectionnés pour leur pertinence par la méthode de Spearman. L'homogénéité était augmentée dans les lésions radio-induites ; le SUVmax, le ZLNU et Correlation étaient plus élevés dans les lésions tumorales vraies. Concernant les facteurs potentiellement confondants, l'homogénéité était plus élevée chez les patients plus âgés ( $\geq 60$  ans) ; les lésions survenues précocement par rapport à la radiothérapie ( $< 3$  mois) affichaient des valeurs d'homogénéité et de ZLNU plus élevées.

**Conclusions :** Dans le glioblastome, nous avons montré que les valeurs quantitatives de plusieurs index de radiomiques, extraits de l'image TEP-Dopa cérébrale, étaient significativement différentes entre les lésions radio-induites et les lésions de progression tumorale, et pourraient donc être utiles pour distinguer ces deux entités pathologiques. Cependant, nous avons montré que ces index devaient être analysés avec précaution, du fait de l'influence d'autres paramètres cliniques, pouvant agir comme des facteurs confondants et perturber la valeur diagnostique de l'algorithme.

## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>I. Le glioblastome : une maladie rare mais grave</b>	<b>3</b>
A) Epidémiologie	3
B) Histologie	4
1) Classification histologique	4
2) Le potentiel invasif et la néo angiogenèse	6
C) Diagnostic	7
D) Traitement	9
1) Traitement de première ligne	9
2) Chirurgie d'exérèse	9
3) Radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp	10
4) Chimiothérapie adjuvante par Témzolomide	12
5) Traitement des récurrences	13
E) Suivi	14
1) Pseudo réponse	14
2) Lésions radio-induites	15
a. Pseudoprogression	15
b. Radionécrose	16
<b>II. Apport de la médecine nucléaire dans l'évaluation des glioblastomes</b>	<b>19</b>
A) TEP-TDM au <sup>18</sup> F-FDG	20
B) Radiopharmaceutiques dérivés des acides aminés	21
1) L-[methyl- <sup>11</sup> C]-Méthionine ou <sup>11</sup> C-MET	22
2) O-(2-[ <sup>18</sup> F] fluoroethyl)-L-tyrosine ou <sup>18</sup> F-FET	22
3) 3,4-Dihydroxy-6-[ <sup>18</sup> F]fluoro-L-phenylalanine ou <sup>18</sup> F-DOPA	23
c. Généralités sur le radiopharmaceutique	23
d. Protocole	24
e. Cinétique de fixation des gliomes	25
f. Analyse visuelle versus semi-quantitative	26
g. Intérêt de la TEP-TDM à la <sup>18</sup> F-DOPA	28
h. Limites de la TEP-Dopa	30
<b>III. Un nouvel outil pour l'analyse des images : la radiomique</b>	<b>30</b>
A) Introduction du concept de radiomique	30
B) Protocole de calcul	32
C) L'apport de la radiomique dans le glioblastome	34
1) Prédiction du grade tumoral	34
2) Prédiction du statut IDH1	34
3) Prédiction du statut MGMT	35
4) Evaluation des marqueurs de prolifération tumorale	35
5) Différencier une progression tumorale de lésions post-thérapeutiques	36
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>37</b>
<b>I. Patients</b>	<b>37</b>
<b>II. Acquisition des images TEP</b>	<b>37</b>
<b>III. Analyse visuelle des images TEP <sup>18</sup>F-DOPA</b>	<b>38</b>
<b>IV. Diagnostic final (gold standard)</b>	<b>39</b>
<b>V. Analyse de texture</b>	<b>39</b>

1) Segmentation des lésions	40
2) Echantillonnage spatial et discrétisation	40
3) Extraction des index de texture	40
4) Analyse statistique de la variabilité des index de texture	40
<b>RESULTATS</b>	<b>42</b>
<b>I. Caractéristiques de la population</b>	<b>42</b>
<b>II. Etude de l'indépendance des caractéristiques des patients et de leur tumeur initiale en fonction du diagnostic final</b>	<b>45</b>
<b>III. Index radiomique</b>	<b>46</b>
A) Paramètres influençant les index radiomiques	46
1) Dans la VOI-lésion	46
2) Dans la VOI-Striatum	47
3) Ratio Lésion/Striatum	48
B) Variabilité des index en fonction de la classification visuelle des lésions selon l'échelle de Lizarraga	49
C) Variabilité des index entre progression tumorale et radionécrose	49
1) Étude de la totalité des index	49
2) Étude approfondie des index extraits à partir du ratio Lésion/Striatum sur les images TEP-Dopa à 20 minutes	50
a. Variabilité du ratio en fonction du diagnostic final	52
b. Variabilité du ratio en fonction de l'âge et du délai post-radiothérapie	53
<b>DISCUSSION</b>	<b>55</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>61</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>72</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>74</b>

## INTRODUCTION

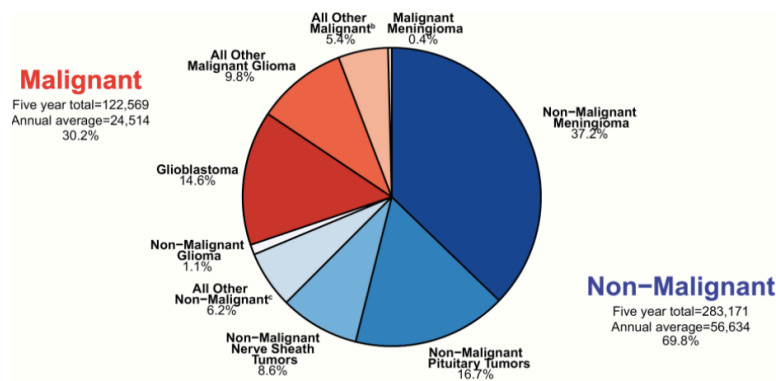
### I. Le glioblastome : une maladie rare mais grave

#### A) Epidémiologie

Le glioblastome est la tumeur intracérébrale primitive maligne la plus fréquente (cf. *Figure 1*). Elle appartient à la classe histologique des gliomes, qui représentent 27% des tumeurs intracrâniennes primitives.

Selon les études, il s'agit du deuxième ou du troisième type histologique le plus fréquent après le méningiome et les tumeurs pituitaires (1–3).

Le glioblastome est la tumeur intracrânienne la plus grave, affichant un pronostic particulièrement sombre, avec une médiane de survie globale estimée à 10 mois (4).



*Figure 1 : Epidémiologie des tumeurs cérébrales primitives selon The Central Brain Tumor Registry of the United States (3).*

L'incidence annuelle du glioblastome est estimée entre 3,22 et 4,96/100 000 personnes (3,5). Elle augmente avec l'âge et touche préférentiellement les adultes entre 75 et 84 ans. L'âge médian lors du diagnostic est de 65 ans (3). Les hommes sont plus touchés que les femmes avec un sex ratio de 1,58 (3).



Les facteurs de risque de survenue des glioblastomes ne sont pas clairement établis. Il semble que l'âge, le sexe masculin, certaines ethnies, certains polymorphismes génétiques et l'exposition aux radiations ionisantes, surtout dans l'enfance, constituent des facteurs favorisants (3,5,6).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'incidence du glioblastome dans le monde serait en augmentation et pourrait augmenter de +47% d'ici 2040 (cf. *Figure 2*). On pourrait même observer un doublement de l'incidence du glioblastome dans le monde chez les sujets de plus de 70 ans (7). Ce phénomène s'explique en partie par le vieillissement de la population et l'amélioration des outils diagnostiques.

		2018	2040 ▾			
		Number	Number	Demographic change	Change in risk	Overall change
World	Males (APC 0%)	162 534	238 217	75 683 (+46.6%)	0	75 683 (+46.6%)
World	Females (APC 0%)	134 317	197 337	63 020 (+46.9%)	0	63 020 (+46.9%)
World	Both sexes	296 851	435 554	138 703 (+46.7%)	0	138 703 (+46.7%)

*Figure 2 : Estimation de l'augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales du système nerveux central entre 2018 et 2040, tous âges confondus selon l'OMS (7).*

C'est pourquoi le glioblastome risque de progressivement s'imposer comme un problème de santé publique.

## **B) Histologie**

### *1) Classification histologique*

La classification histologique des gliomes diffus s'est construite autour de deux concepts : la théorie des restes embryonnaires (8) et la théorie de la dédifférenciation de cellules gliales matures (9). Elle se faisait initialement en fonction du type histologique prédominant (astrocytome, oligodendrogliome, mixte) et du grade (reflétant des marqueurs d'agressivité).

Récemment, la découverte de mutations du gène IDH1 a permis de différencier deux entités cliniques et génétiques différentes : les glioblastomes primaires, qui proviendraient de la transformation maligne de cellules souches ; et les glioblastomes secondaires, qui proviendraient de la transformation maligne de précurseurs gliaux (10,11).

En effet, une mutation du gène IDH1, qui code pour l'isocitrate déshydrogénase, une enzyme impliquée dans la régénération du NADPH au cours du cycle de Krebs, serait commune aux astrocytomes, oligodendrogliomes, gliomes mixtes de grade II et III et aux glioblastomes secondaires, laissant suspecter une transformation secondaire des gliomes diffus en glioblastome (11). Par ailleurs, elle serait un facteur indépendant de bon pronostic quel que soit le grade (12,13).

C'est pourquoi la révision de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2016 intègre de façon centrale cette mutation en distinguant (cf. Figure 3) (13) :

- Les glioblastomes IDH non mutés (*wild-type*) ou glioblastomes primaires : il s'agit du type histologique le plus fréquent (90%), qui touche préférentiellement les sujets âgés de plus de 60 ans, et affiche un pronostic plus sombre avec une médiane de survie avec traitement estimée entre 9 et 15 mois.
- Les glioblastomes IDH mutés ou glioblastomes secondaires : moins fréquents, ils représentent 10% des glioblastomes, touchent des sujets plus jeunes, en moyenne de 40 ans, et sont associés à un meilleur pronostic avec une médiane de survie après traitement estimée entre 24 et 31 mois.
- Les glioblastomes classés NOS (*non otherwise specified*) : concernent les tumeurs pour lesquelles une évaluation complète du statut IDH1 n'a pas pu être réalisée.

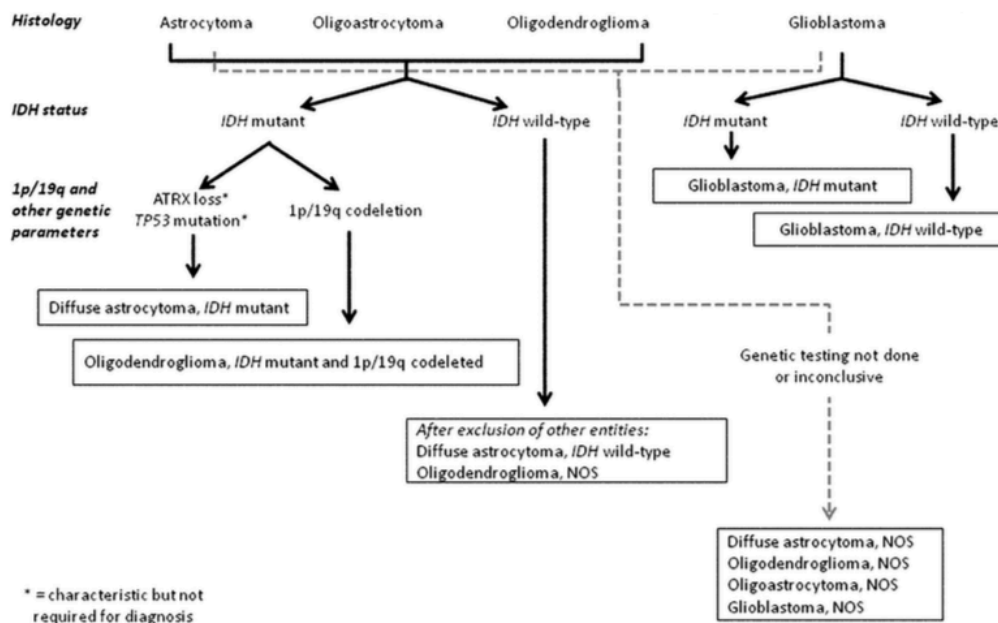


Figure 3 : Classification de 2016 des tumeurs cérébrales du système nerveux central selon l'Organisation Mondiale de la Santé (13).

D'autres analyses génétiques peuvent être réalisées sur le prélèvement tumoral afin d'affiner le diagnostic histologique, d'apporter des informations pronostiques ou d'évaluer a priori la sensibilité de la tumeur à certains traitements.

Parmi les mutations analysées en routine, l'analyse du statut de méthylation du précurseur de la O6-méthylguanine-DNA methyl transferase (MGMT) semble particulièrement intéressante. Il s'agit d'une enzyme de réparation de l'ADN après action des agents alkylants notamment du Témazolomide. La méthylation du précurseur de la MGMT serait un facteur de bon pronostic : une étude randomisée de phase III de l'EORTC a montré que l'hyperméthylation de ce gène était associée à une meilleure réponse à la chimiothérapie pour les glioblastomes, et à une meilleure survie, estimée à 21,7 mois vs 12,7 mois (14,15).

## 2) Le potentiel invasif et la néo angiogénèse

L'angiogénèse et le potentiel invasif des glioblastomes sont deux facteurs essentiels de la prolifération tumorale. Le micro environnement tumoral jouerait un rôle important dans ces deux processus (11,16–18).

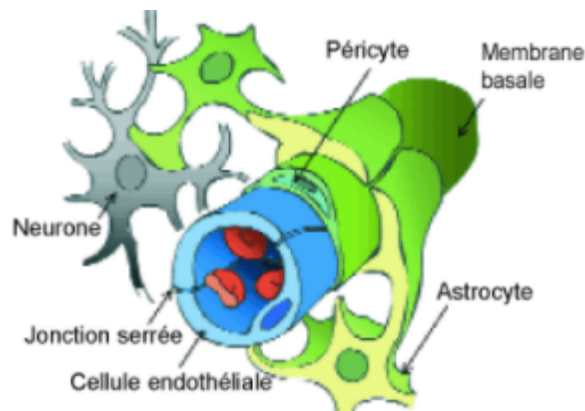
L'invasion cellulaire par le glioblastome est difficile à évaluer en IRM et serait un facteur essentiel de l'inefficacité thérapeutique (19).

La croissance tumorale anarchique des gliomes de haut grade est responsable de l'apparition de zones d'hypoxie au sein de la tumeur, où l'apport en oxygène et en nutriments par le réseau sanguin est insuffisant. L'hypoxie est un facteur limitant la croissance tumorale, mais aussi un paramètre favorisant l'invasion tumorale. Les cellules hypoxiques vont stimuler le gène de l'*hypoxemia inducible factor* (HIF) qui va activer plusieurs voies de signalisation régulant des processus cellulaires comme l'angiogénèse, le métabolisme, la prolifération cellulaire, l'apoptose et le remodelage tissulaire (17,18). Dans le contexte tumoral, les cellules endothéliales vont être stimulées par des facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF, conduisant à une activité proliférative, et à la synthèse d'enzyme protéolytique provoquant la dégradation de la membrane basale endothéliale pré existante. Les bourgeons endothéliaux à la surface des vaisseaux vont migrer vers le site tumoral puis se creuser d'une lumière afin d'assurer l'apport en sang. (17,18,20).

Ces différents phénomènes vont provoquer la rupture de la barrière hémato-encéphalique, qui est la barrière physiologique qui sépare le compartiment sanguin des compartiments extracellulaires du

système nerveux central et assure un environnement stable au sein du cerveau. Il s'agit d'un endothélium non fenêtré formé de phospholipides empêchant le passage de substances hydrosolubles, dont les cellules sont unies par des jonctions serrées. Il est enserré dans les prolongements des astrocytes, qui sont capables d'induire des modifications sur le tissu endothélial (21)(cf. *Figure 4*).

Il assure les échanges avec le milieu extra-cérébral par diffusion passive pour les petites molécules lipophiles, diffusion facilitée en utilisant des transporteurs spécifiques, comme c'est le cas pour certains acides aminés, ou par transport actif.



*Figure 4 : Représentation schématique des composants de la barrière hémato-encéphalique (22)*

La rupture de la barrière hémato encéphalique est une caractéristique des glioblastomes détectable en imagerie médicale grâce à l'injection de produit de contraste iodé, qui ne passe pas cette barrière en condition physiologique.

### **C) Diagnostic**

Le diagnostic puis le traitement du glioblastome s'inscrit dans l'urgence, à cause de l'évolution rapide de la maladie et du risque de déficits neurologiques irréversibles.

L'examen paraclinique de référence est l'IRM cérébrale.

Selon les recommandations de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) (6), le protocole d'acquisition doit comporter au minimum :

- des séquences T1 avant puis après injection de produit de contraste (gadolinium) ;
- des séquences T2 Flair et/ou Fat-Sat T2, T2\* ;
- des séquences multimodales (diffusion, ADC, perfusion).

L'analyse spectro-IRM peut apporter une aide précieuse dans les lésions difficiles à caractériser.

Le glioblastome en IRM conventionnelle se traduit par une lésion intra axiale, mal limitée, se rehaussant de manière hétérogène après injection de Gadolinium, traduisant la rupture de la barrière hémato-encéphalique (cf *Figure 5*). Elle s'associe à des plages d'œdème et d'infiltration tumorale apparaissant en hyposignal T1 et hypersignal T2.

En IRM de diffusion, on observe une diminution de l'ADC dans la zone lésionnelle.

En spectro-IRM, la mesure des métabolites cellulaires montre une augmentation de la Choline, une diminution du NAA et de la créatinine, et une augmentation du ratio Choline/NAA.

L'ajout de séquences de perfusion permettrait d'identifier les zones actives tumorales et aurait une valeur pronostique.

Il est nécessaire d'obtenir une imagerie de référence préopératoire.

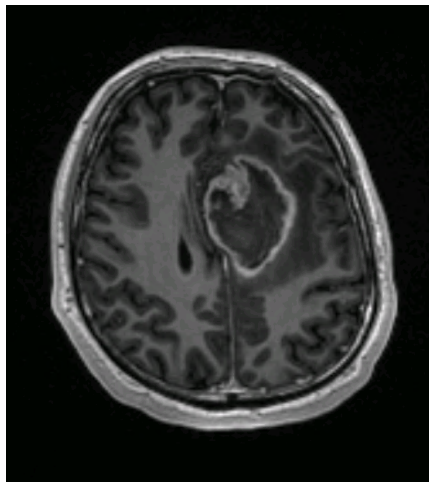


Figure 5 : IRM séquence T1-Gadolinium en coupe axiale : glioblastome fronto-cingulo-calleux gauche.

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomo-pathologique et l'analyse en biologie moléculaire du matériel tumoral (13). Il est donc nécessaire d'obtenir un prélèvement histologique lors de la résection tumorale chirurgicale si elle est possible, ou lors de biopsies si une chirurgie d'exérèse n'est pas envisageable. Dans ce cas, il est conseillé de réaliser des prélèvements multiples et étagés dans la zone de prise de contraste et dans la portion nécrotique, visibles sur l'IRM cérébrale initiale (6).

Il est nécessaire de procéder à différentes analyses immunohistochimiques, dont la recherche du statut IDH1 et à des analyses de biologie moléculaire comprenant la recherche de mutation BRAF et d'amplification c-Met. Il est également conseillé de rechercher le statut de méthylation du promoteur du MGMT chez le sujet âgé (6).

## **D) Traitement :**

Le planning thérapeutique doit être validé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, à laquelle la participation d'au moins trois médecins spécialistes en neurochirurgie, neuro-oncologie et radiothérapie est requise (6,23).

### *1) Traitement de première ligne :*

Le traitement standard de première ligne, recommandé chez les patients âgés de moins de 70 ans, en bon état général (score OMS  $\leq 2$ ) et sans comorbidité grave, comporte une exérèse chirurgicale, une radio-chimiothérapie adjuvante et une chimiothérapie adjuvante (6) :

### *2) Chirurgie d'exérèse :*

L'exérèse doit être la plus large possible tout en préservant les fonctions neurologiques (24–27). Si la résection chirurgicale n'est pas possible, il est recommandé d'obtenir une preuve histologique par biopsie.

Le résidu post-opératoire est un facteur pronostique majeur influençant directement sur la survie. Bien que la résection soit toujours incomplète à l'échelle cellulaire en raison du caractère infiltrant de la tumeur et du risque de séquelles neurologiques lourdes, l'évaluation de la qualité de la résection est indispensable.

L'aspect macroscopique de la résection doit être décrit dans le compte-rendu opératoire.

La réalisation d'une IRM cérébrale précoce est recommandée dans les 48 heures post-opératoires afin d'apprécier le volume tumoral résiduel (28,29).

Dans certains cas, des implants de Gliadel® peuvent être posés en peropératoire. Ce sont des pastilles de polymères biodégradables imprégnés de Carmustine, une chimiothérapie nitroso-urée, placées dans la cavité opératoire (cf *Figure 6*). Bien qu'un essai de phase III ait prouvé que la chimiothérapie peropératoire apportait un bénéfice en terme de survie, sa place n'est pas clairement définie dans le traitement de première ligne (30,31). Le Gliadel® a l'AMM dans le traitement des gliomes de haut grade en première ligne et pour les récidives.

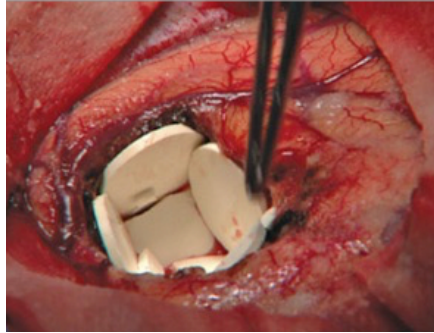


Figure 6 : *Implant de Gliadel. Arbor Pharmacauticals, 2013 – Source : cours*

### 3) Radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp

La radiothérapie consiste à irradier la tumeur par un faisceau de rayons X. Les rayons vont interagir avec la matière et provoquer des dégâts au niveau de l'ADN cellulaire, soit directement par effet photo électrique, soit de manière beaucoup plus fréquente par le biais de radicaux libres. Dans ce deuxième cas, les électrons incidents vont interagir avec les molécules d'eau qui constituent majoritairement le corps humain et provoquer un phénomène de radiolyse de l'eau pour former des radicaux libres.

On distingue différentes cassures radio-induites de l'ADN :

- des lésions simples qui pourront être réparées ;
- des lésions complexes qui conduiront à la mort cellulaire.

Le Témzolomide est un agent alkylant qui passe la barrière hémato-encéphalique et qui produit des lésions cytotoxiques de l'ADN par alkylation de la guanine. En méthylant l'ADN, il inhibe l'enzyme de réparation O6-méthylguanine-ADN méthyltransférase, la rendant inefficace. Ce traitement serait donc plus efficace chez les patients dont les tumeurs possèdent une mutation du promoteur de la MGMT. Les cellules traitées ne sont alors plus capables de se réparer et de se diviser et rentrent en apoptose. En association avec la radiothérapie, il empêche la réparation des lésions radio-induites de l'ADN cellulaire et favorise donc l'apoptose des cellules tumorales (32).

C'est un traitement globalement bien toléré. Parmi ses effets indésirables, on note une hématotoxicité, une hépatotoxicité et une toxicité cutanée.

L'essai randomisé multicentrique piloté par *Stupp* et son équipe en 2005 a étudié une population de 573 patients atteints de glioblastome âgés de 18 à 70 ans, ayant bénéficié d'une chirurgie de résection tumorale (14,33).

Tous les patients ont bénéficié d'une irradiation focale fractionnée en fractions quotidiennes de 2 Gy administrées 5 jours par semaine pendant 6 semaines, pour un total de 60 Gy.

Dans un des deux bras de l'étude, un traitement par Témzolomide a été introduit selon le protocole suivant (Figure 8) :

- Témzolomide quotidien continu (75 mg par mètre carré de surface corporelle par jour, 7 jours par semaine du premier au dernier jour de radiothérapie),
- suivi de six cycles de Témzolomide adjuvant (150 à 200 mg par mètre carré pendant 5 jours pendant chaque cycle de 28 jours).

Cette étude a montré une amélioration significative de la survie dans le groupe traité par radio-chimiothérapie (cf. Figure 7).

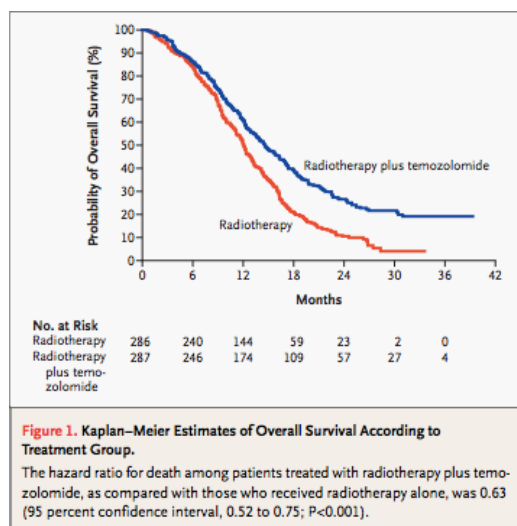


Figure 7 : Estimation de la survie globale par Kaplan-Meier chez les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante et par radiothérapie seule (33).

Elle a permis la généralisation du protocole Stupp en première ligne de traitement chez les patients âgés de 18 à 70 ans.

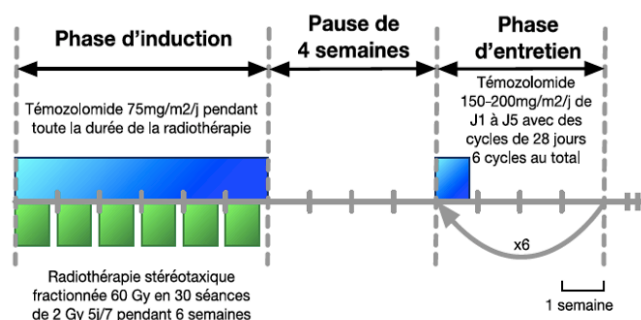




Figure 8 : *Protocole Stupp* – Source : *cours de neuro-oncologie – Docteur Marc Bertaux - INSTN*

Le protocole d'irradiation recommandé en pratique est le même que celui de l'étude. Il est conseillé de réaliser la radiothérapie 2 à 6 semaines après la chirurgie d'exérèse sous réserve de la bonne cicatrisation du scalp (34). Une IRM cérébrale de centrage doit être réalisée au maximum dans les 10 jours précédents le début de la radiothérapie.

#### 4) Chimiothérapie adjuvante par Témzolomide.

Comme défini par l'essai randomisé de *Stupp et al.*, il est recommandé de poursuivre le Témzolomide en entretien au moins 6 mois, à la posologie de 150 à 200 mg par mètre carré pendant 5 jours, tous les 28 jours. Il est possible de maintenir cette chimiothérapie adjuvante au-delà de 6 cycles en fonction de la réponse tumorale selon les critères RANO observée sur les IRM cérébrales de suivi, bien qu'aucun bénéfice sur la survie globale n'ait été retrouvé dans une méta-analyse sur 2214 patients (35).

Récemment, l'essai de phase III *StrateGlio* cherche à évaluer le bénéfice d'une intensification du traitement par Témzolomide pour les glioblastomes de l'adulte. Dans un bras, les patients sont traités selon le protocole Stupp classique. Dans le deuxième bras, les patients reçoivent un traitement précoce par Témzolomide 150mg/m<sup>2</sup> deux à 15 jours après la chirurgie, puis une radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole Stupp, suivie d'un traitement par Témzolomide en entretien au long cours, jusqu'à ce que l'arrêt soit nécessaire (progression tumorale, intolérance, volonté du patient) (20).

Pour les sujets âgés de plus de 70 ans, il n'y a pas de consensus défini sur le traitement à proposer en première ligne. En fonction de l'état général, on peut proposer un traitement standard associant chirurgie, radio-chimiothérapie et chimiothérapie d'entretien.

Il est également possible d'adapter les doses de radiothérapie chez les sujets âgés (6,34), plusieurs protocoles ont été proposés :

- une dose de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy, 5 jours par semaine (36) ;
- une dose de 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy, 5 jours par semaine (37) ;
- une dose de 50,4Gy en 28 fractions de 1,8 Gy, 5 jours par semaines (38).

Si l'état général le permet, l'association de la radiothérapie hypofractionnée à un traitement par Témzolomide a montré une amélioration de la survie sans progression, particulièrement sur les tumeurs présentant une hyperméthylation du précurseur de la MGMT (15,39).

### 5) Traitement des récurrences

L'histoire naturelle du glioblastome rend la récurrence quasi-inévitable.

La prise en charge des récurrences tumorales n'est à ce jour pas clairement définie.

Les guidelines proposent différentes options thérapeutiques :

- une reprise neurochirurgicale, qui est à privilégier si elle est possible, avec éventuel implant de Carmustine (40,41) ;
- une ré-irradiation : soit stéréotaxique (42,43), soit conformationnelle ;
- une chimiothérapie de deuxième ligne : différentes molécules sont disponibles, parmi elles, on peut citer la reprise du Témzolomide, ou différentes chimiothérapies nitroso-urée comme la Bélustine, la Carmustine ou la Fotémustine, le Carboplatine seul ou en association avec l'Étoposide, ou enfin le Bévacicumab.

La plupart des patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'un traitement de seconde ligne par Fotémustine et/ou Bévacicumab.

La Fotémustine appartient à la famille des nitroso-urées. Son efficacité dans le traitement des tumeurs cérébrales réside dans son effet alkylant et dans ses propriétés lipophiles qui lui permettent de passer la barrière hémato-encéphalique.

Certaines études ont montré un impact de ce traitement en terme de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale (44–46).

Le Bévacicumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le VEGF circulant. Il permet d'inhiber la néo-angiogenèse et de limiter la croissance tumorale. La posologie est de 10mg/kg IV sur 90 minutes tous les 15 jours. Différents essais ont testé l'efficacité du Bévacicumab seul ou associé à d'autres traitements. Aucun n'a montré d'impact sur la survie globale, mais certains trouvaient une amélioration de la survie sans progression (47–49). Le Bévacicumab agirait en grande partie sur l'œdème et pourrait permettre une épargne en corticothérapie.

## **E) Suivi**

Le suivi repose essentiellement sur l'examen clinique et l'imagerie morphologique.

Il est conseillé de réaliser une IRM cérébrale :

- Dans les 48 heures post-opératoires : comme nous l'avons vu l'évaluation du résidu tumoral constitue un facteur pronostique majeur ;
- Dans les 10 jours précédents le début de la radiothérapie : dans le but de planifier le traitement ;
- Dans les 3 mois après la fin de la radiothérapie ;
- Une fois tous les 3 mois durant la première année post-opératoire ; une fois tous les 4 mois durant la deuxième année post-opératoire ; puis éventuellement tous les 6 mois en fonction de l'évolution tumorale.

Idéalement, le suivi par IRM doit être réalisé sur la même machine, afin d'être le plus reproductible.

L'évaluation de la réponse tumorale doit se faire selon les critères RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) (Figure 9) (50–52) :

Criterion	CR	PR	SD	PD
T1 gadolinium enhancing disease	None	≥ 50% ↓	< 50% ↓ but < 25% ↑	≥ 25% ↑*
T2/FLAIR	Stable or ↓	Stable or ↓	Stable or ↓	↑*
New lesion	None	None	None	Present*
Corticosteroids	None	Stable or ↓	Stable or ↓	NA†
Clinical status	Stable or ↑	Stable or ↑	Stable or ↑	↓*
Requirement for response	All	All	All	Any*

Abbreviations: RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; NA, not applicable.  
 \*Progression occurs when this criterion is present.  
 †Increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression in the absence of persistent clinical deterioration.

**Figure 9 :** Critères d'interprétation selon le groupe de travail RANO (50)

Certains effets de la chimiothérapie ou de la radiothérapie peuvent provoquer une modification lésionnelle pouvant perturber le suivi par IRM cérébrale.

### **1) Pseudo réponse :**

Le phénomène de pseudoréponse consiste en la diminution rapide de la prise de contraste après introduction d'un traitement anti-angiogénique comme le Bévacizumab ou le Cédiranib.

L'évaluation thérapeutique de la réponse sous Bévacizumab est difficile et la réponse clinique n'est

pas toujours corrélée à la réponse observée en imagerie. L'IRM peut sous-estimer l'infiltration tumorale qui n'est pas le siège d'une néo angiogenèse. Dans certains cas, on peut observer une diminution voire une disparition de la prise de contraste lésionnelle, alors que la tumeur progresse sous la forme d'une extension de l'infiltration visible en T2 ou FLAIR. Ce phénomène est expliqué par l'effet anti-angiogénique des anticorps anti-VEGF, qui modifient la perméabilité vasculaire tumorale et stabilisent la barrière hémato-encéphalique (53,54). Une pseudoréponse pourrait toutefois traduire un bénéfice clinique (55).

Ce phénomène survient environ 4 semaines après le début du traitement, et nécessite un contrôle 4 semaines plus tard.

## 2) Lésions radio-induites

Les cellules endothéliales de la néo vascularisation tumorale sont particulièrement sensibles aux lésions induites par les radiations ionisantes et leur mort cellulaire peut provoquer une augmentation de la perméabilité vasculaire, produisant des modifications lésionnelles en IRM conventionnelle telles que la majoration de l'œdème ou de la prise de contraste en T1 avec injection de Gadolinium. Ces lésions radio-induites posent le problème de diagnostic différentiel avec une réelle progression tumorale (56–58).

Les lésions radio-induites peuvent être classées selon leur délai d'apparition :

- aiguës : pendant ou immédiatement après l'irradiation (encéphalopathie aiguë), très rare de nos jours en raison de l'adaptation des doses en radiothérapie ;
- subaiguës ou retardées précoces : de quelques semaines à quelques mois après l'irradiation, on parle alors de pseudoprogession ;
- tardives : plusieurs mois ou plusieurs années après l'irradiation, on parle alors de radionécrose.

### a. Pseudoprogession :

La pseudoprogession apparaît comme une majoration de la prise de contraste sur les séquences T1 Gadolinium, mimant une progression tumorale, qui s'améliore ou se stabilise sans intervention thérapeutique.

Sur le plan histologique, la pseudoprogression se traduirait par de la gliose et des stigmates d'inflammation réactionnelle, associant œdème et augmentation de la perméabilité vasculaire, sans signe de tumeur viable.

Elle se produirait chez 20 à 50% des patients traités par radio-chimiothérapie concomitante, et serait plus fréquente en présence d'une méthylation du promoteur de la MGMT dans les cellules tumorales (59,60). Certaines études émettent l'hypothèse que la pseudoprogression pourrait être témoin d'une bonne réponse à la radio-chimiothérapie et serait donc de bon pronostic (56,60).

Afin de ne pas confondre une pseudoprogression avec une progression tumorale vraie, et éviter un changement de traitement précoce inutile voire délétère, le groupe de travail RANO conseille de surseoir à une évaluation morphologique par IRM cérébrale dans les 3 mois qui suivent la radiothérapie. Si une IRM est réalisée dans les 12 semaines post-irradiation, il est recommandé de ne pas considérer les modifications de prises de contraste comme une évolution tumorale, sauf si l'on observe l'apparition de nouvelles lésions en dehors des zones correspondant à 80% de l'isodose de la radiothérapie (50).

#### b. Radionécrose :

La radionécrose s'observe généralement plus tardivement, 6 mois voire plusieurs années après l'irradiation. 80% des lésions de radionécrose s'observeraient dans les 3 premières années post-thérapeutiques (61).

Il s'agit d'une complication relativement fréquente de la radiothérapie : elle s'observerait chez 3 à 24% des patients irradiés pour une tumeur cérébrale (61). L'incidence de ces lésions radio-induites risque d'augmenter en raison des irradiations successives et de l'avènement de la radiothérapie stéréotaxique ; elle est probablement sous-estimée en raison de son intrication possible avec des phénomènes de pseudoprogression et l'association d'une réelle progression tumorale (62).

La physiopathologie n'est pas clairement élucidée, plusieurs théories sont proposées :

- la théorie vasculaire ou vascularite radique : l'irradiation serait responsable de lésions des cellules endothéliales, d'augmentation de la perméabilité capillaires et d'œdème vasogénique ; la démyélinisation serait secondaire à l'atteinte des vaisseaux de petit et moyen calibre, ce qui provoquerait par la suite une nécrose tissulaire par ischémie.
- La théorie gliale : la démyélinisation serait secondaire à la destruction des cellules gliales. La nécrose serait due à l'atteinte gliale directe par les radiations ionisantes en particulier des oligodendrocytes qui seraient très radiosensibles.

- L'association d'une réaction immunologique, impliquant des facteurs en lien avec l'angiogénèse comme le VEGF ou le HIF1 alpha.

Elle se décomposerait en plusieurs phases (63):

- La phase aigüe : on observerait une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'un œdème vasogénique, puis l'apparition d'épaississements des parois vasculaires par hyalinisation, nécrose fibrinoïde pariétale, thrombi pariétaux et endoluminaux qui conduiraient à des infarctus et une nécrose tissulaire.
- La phase chronique : les remaniements architecturaux vasculaires produiraient des téléangiectasies évolutives. Le caractère particulièrement radiosensible des oligodendrocytes favoriserait leur destruction ce qui induirait des lésions de démyélinisation observées au pourtour des cavités nécrotiques. Les lésions parenchymateuses toucheraient essentiellement la substance blanche et la couche laminaire sus-jacente du cortex, en raison d'un apport sanguin plus faible que le cortex.
- La phase séquelle : on observerait alors une gliose, une atrophie parenchymateuse, des kystes et des calcifications dystrophiques.

Sur le plan histologique, la radionécrose se traduit par un infiltrat non spécifique associant œdème, démyélinisation, lésions endothéliales, nécrose de coagulation et kystes.

Plusieurs facteurs de risque ont été établis quant à la survenue de la radionécrose, on peut citer :

- Une dose d'irradiation totale > 60 Gy ;
- Une dose d'irradiation par fraction > 2 Gy ;
- Un faible nombre de fraction ;
- L'importance du volume irradié ;
- L'association à une chimiothérapie neurotoxique (Cisplatine, Carboplatine, Doxorubicine, Méthotrexate, Témzolomide) ;
- Des facteurs de risque vasculaires.

Concernant l'aspect en imagerie, la radionécrose est peu spécifique sur les séquences conventionnelles : elle apparaît comme une lésion hypo-intense en T1, se rehaussant après injection de gadolinium de manière hétérogène (nodulaire, linéaire, curviligne, annulaire) avec une zone centrale nécrotique, associée à un effet de masse dû à un œdème vasogénique hyper-intense en T2-FLAIR. Elle survient habituellement sur le site ayant reçu la dose maximale d'irradiation, c'est à dire au voisinage immédiat de la tumeur irradiée, et prédomine dans la substance blanche.

La présence de spots de prise de contraste après injection de gadolinium dans la zone irradiée mais à distance de la zone tumorale évoquerait une radionécrose.

L'évolution de ces lésions est variable : on peut observer une régression partielle mais aussi une progression, notamment des portions kystiques.

La prise en charge thérapeutique de la radionécrose est mal codifiée. Elle peut comporter un traitement systémique par corticoïdes, par oxygénation hyperbare, et même dans de rares cas une intervention chirurgicale. Certaines études plaident également en faveur de l'efficacité du Bévacizumab dans le traitement des lésions radio-induites (64–67).

Le suivi par IRM cérébrale des lésions irradiées comporte donc des limites, et différencier une progression tumorale vraie d'une lésion radio-induite est un réel challenge (62,68) : en effet ces deux entités ne relèvent pas du même traitement ni du même pronostic. Alors qu'une progression tumorale doit être traitée par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie, le traitement des radionécroses exclue toute ré irradiation qui pourrait aggraver la lésion, et peut reposer sur l'abstention thérapeutique, une corticothérapie ou une thérapie ciblée anti-angiogénique (64,65,67,69). De plus, nous avons vu que la reprise chirurgicale était recommandée autant que possible pour la prise en charge des récurrences tumorales. Alors qu'elle aurait un impact significatif sur le pronostic des glioblastomes récidivants, opérer à tort un patient pour une radionécrose l'exposerait à des risques liés à l'anesthésie et au geste chirurgical, sans bénéfice significatif.

Enfin, une étude médico-économique a montré que les dépenses de santé dans la prise en charge du glioblastome étaient principalement liées aux frais d'hospitalisation, notamment lors de la chirurgie, de la radiothérapie ou encore de la chimiothérapie (70). Eliminer une progression tumorale vraie dans le cas d'une radionécrose permettrait de retarder la mise en place d'une prise en charge lourde et coûteuse tant sur le plan économique que pour la qualité de vie du patient.

L'ajout de nouvelles séquences IRM à l'évaluation conventionnelle permettrait d'aider au diagnostic, par exemple (71,72) :

- En séquence de perfusion : on observe une diminution du rCBV dans la radionécrose alors qu'il est augmenté en présence de tumeur active. Cette séquence a de bonnes performances pour la détection de radionécrose (Sensibilité 85-100% et Spécificité 92-100%) (73,74). Elle est limitée dans l'analyse de lésions de petite taille, hémorragiques, ou situées près des vaisseaux normaux ou près de la substance grise.
- En séquence de diffusion : le coefficient apparent de diffusion (ADC) est plus faible dans

le cas d'une tumeur qu'en présence de radionécrose. L'augmentation de l'ADC serait secondaire à la mort cellulaire dans la radionécrose. Cette modalité IRM trouve ses limites dans sa grande variabilité ainsi que dans la coexistence de gliose et d'œdème vasogénique (74,75).

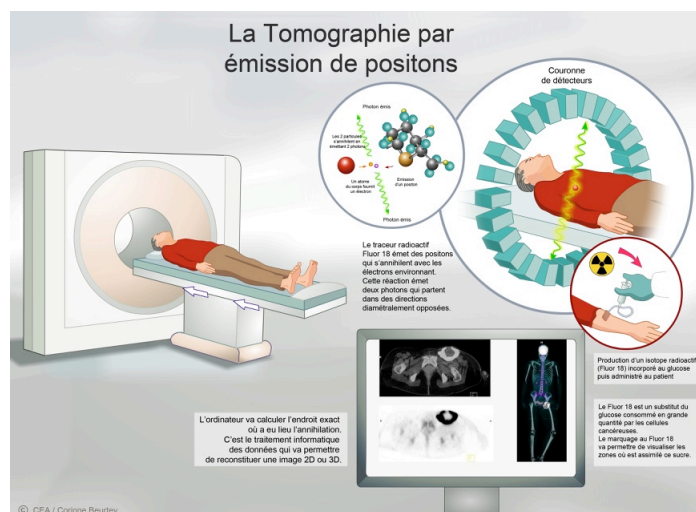
- En spectro-IRM : alors que l'élévation du rapport Choline/Créatinine et Choline/NAA serait en faveur d'une activité tumorale, une Choline basse, un ratio Choline/NAA  $\leq 1,4$  et une augmentation des pics de lipides et de lactates orienteraient vers une radionécrose. Cette modalité est cependant limitée dans certains cas comme lors de lésions hémorragiques, à proximité de structures osseuses ou aériennes. L'analyse manque de reproductibilité et serait perturbée par l'injection de Gadolinium (74,75).

## **II. Apport de la médecine nucléaire dans l'évaluation des glioblastomes**

Face aux limites de l'IRM, le groupe de travail RANO a proposé en 2016 des recommandations sur l'utilisation de la TEP-TDM dans l'exploration des gliomes (76).

La Tomographie par Emission de Positron couplée au scanner ou TEP-TDM est une technique d'imagerie fonctionnelle de plus en plus utilisée en oncologie. L'injection d'un radiopharmaceutique faiblement radioactif va permettre de cibler et étudier voire quantifier une fonction biologique in vivo. Le radiopharmaceutique est composé d'une molécule traceuse de la fonction biologique d'intérêt et d'un isotope radioactif. Il est injecté par voie veineuse au patient et va s'accumuler dans les zones ciblées. L'atome radioactif va se désintégrer en émettant une particule  $\beta^+$ , qui va s'annihiler avec un électron environnant. Ce phénomène va engendrer deux photons  $\gamma$  de 511 keV de sens opposé, qui vont être détectés par la couronne de détection de la machine TEP (*Figure 10*). Les images vont ensuite être reconstruites et couplées au scanner pour permettre de localiser le signal dans les différentes structures anatomiques.





**Figure 10 :** principe de fonctionnement de la tomographie par émission de positons. © CEA/ Corinne Beurtey.

L'étude des glioblastomes en imagerie fonctionnelle a montré un intérêt à plusieurs stades de la maladie : lors du diagnostic primaire pour aider à établir le grade de la lésion, pour la planification du traitement par chirurgie ou radiothérapie, pour le pronostic ou encore le suivi thérapeutique (76–79).

En particulier, l'évaluation par TEP-TDM peut apporter une aide précieuse dans les cas litigieux où l'IRM cérébrale ne permettrait pas de différencier une progression tumorale d'une lésion radio-induite.

Plusieurs radiopharmaceutiques ont été étudiés dans cette indication, mais ce sont les dérivés des acides aminés qui semblent les plus utiles.

### A) **TEP-TDM au $^{18}\text{F}$ -FDG**

Le 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose est un analogue du glucose qui entre activement dans les cellules par le biais du transporteur GLUT, puis est phosphorylé dès la première étape du cycle de Krebs, empêchant sa sortie de la cellule. C'est le radiopharmaceutique le plus communément utilisé en oncologie. Classiquement, les tumeurs présentent un hypermétabolisme glucidique en lien avec leurs propriétés prolifératives se reflétant par une augmentation de la captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG. En revanche son utilisation est limitée en neurologie par la captation physiologique intense du parenchyme cérébral. Bien qu'on puisse observer en règle général une diminution de la captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG au niveau de la lésion en lien avec l'efficacité d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie, les fluctuations de la fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG ne sont pas spécifiques (80,81). On peut même observer une

augmentation de l'activité métabolique dans un contexte inflammatoire, comme c'est souvent le cas dans les lésions post-radiques (82,83).

Les performances du  $^{18}\text{F}$ -FDG pour détecter la nécrose radio-induite restent limitées, notamment à cause d'une sensibilité médiocre (81-86%) et d'une spécificité extrêmement variable entre les études (de 40 à 94%) (84).

Certaines études montrent également que la TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG serait moins performante que l'IRM cérébrale dans cette indication (85).

### **B) Radiopharmaceutiques dérivés des acides aminés**

D'autres radiopharmaceutiques ont été étudiés pour l'évaluation des tumeurs cérébrales et les analogues des acides aminés ont montré de nombreux avantages : ils seraient plus spécifiques de la physiopathologie tumorale, plus sensibles aux effets des traitements, et la très faible captation par le parenchyme cérébral évite la présence d'un bruit de fond gênant l'interprétation.

L'augmentation de leur captation par les cellules tumorales par rapport aux cellules saines est principalement due à leur surexpression du transporteur LAT (*L-type amino acid transporteur*), qui permet le passage intracellulaire des acides aminés nécessaires à la vie de la cellule (*Figure 11*). Il s'agit d'un transport facilité, spécifique, catalysé par certaines enzymes et saturable (21).

L'hyperfixation des analogues des acides aminés serait un marqueur de la prolifération tumorale, du nombre de cellules tumorales et de l'angiogenèse. Leur fixation ne dépend donc pas de la rupture de la barrière hémato-encéphalique, ce qui permet également d'étudier les gliomes de bas grade. Elle n'est pas non plus corrélée à la synthèse protéique (86).

L'évaluation des gliomes par TEP-TDM utilisant les analogues des acides aminés présente de nombreux atouts (87,88), dont une meilleure différenciation des lésions équivoques à l'IRM, d'éviter les biopsies non contributives, d'améliorer la planification du traitement par radiothérapie et chirurgie, d'aider au diagnostic différentiel entre la progression tumorale et les modifications post thérapeutiques pour éviter un surtraitement, d'identifier précocement la réponse thérapeutique pour éviter des effets indésirables inutiles.

Si l'évaluation tumorale par TEP aux analogues des acides aminés affiche de bonnes performances dans l'étude des gliomes, sa force réside surtout dans son excellente valeur prédictive négative (89).

Il faut néanmoins souligner certaines fixations trompeuses, pourvoyeuses de faux positifs comme dans le cas des abcès, des lésions inflammatoires (telles que les granulomes inflammatoires, le

neuro-Behçet, la neuro-sarcoïdose ou l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)), ou encore suites à des crises d'épilepsies (88,90).

Aussi, la captation de lésions de petite taille peut être sous-estimée en raison de la résolution de l'imagerie et peut créer de faux négatifs.

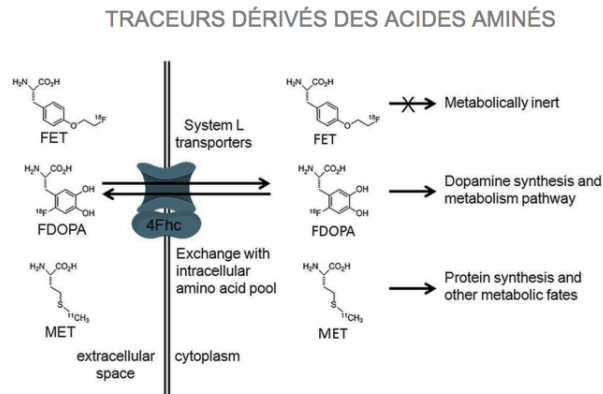


Figure 11 : Radiopharmaceutiques dérivés des acides aminés. Source : cours INSTN DES de médecine nucléaire – Pr Darcourt et Pr Le Jeune.

### 1) L-[methyl-<sup>11</sup>C]-Méthionine ou <sup>11</sup>C-MET

La L-[methyl-<sup>11</sup>C]-Méthionine est le premier analogue des acides aminés étudié dans l'évaluation des tumeurs cérébrales.

Pour détecter la progression tumorale dans les gliomes de haut grades, la sensibilité et la spécificité de <sup>11</sup>C-méthionine seraient de 70% et 93%. Ses performances seraient équivalentes à celles de la spectro-IRM (89).

Son utilisation en pratique courante est limitée aux centres TEP équipés d'un cyclotron à cause de la courte demi-vie du Carbone-11 (de 20 minutes contre 110 minutes pour les radiopharmaceutiques fluorés).

### 2) O-(2-[<sup>18</sup>F] fluoroethyl)-L-tyrosine ou <sup>18</sup>F-FET

Afin de pallier aux limites d'utilisation de la <sup>11</sup>C-Méthionine, d'autres analogues d'acides aminés dont la <sup>18</sup>F-FET ont été développés. Il s'agit d'un analogue de la Tyrosine, qui présente de nombreux avantages dans l'études des tumeurs cérébrales : une grande stabilité in vivo, une cinétique de captation rapide les tumeurs, une absence de fixation dans les cellules cérébrales saines et une

facilité de production (91,92). La  $^{18}\text{F}$ -FET entre dans la cellule par le transporteur LAT, et n'est pas incorporé ni métabolisé en protéine.

La  $^{18}\text{F}$ -FET a montré de bonnes performances pour détecter une récurrence tumorale, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 83% et 81%. Elle serait plus performante que le  $^{18}\text{F}$ -FDG et le  $^{11}\text{C}$ -MET (89).

### 3) 3,4-Dihydroxy-6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-phenylalanine ou $^{18}\text{F}$ -DOPA

La  $^{18}\text{F}$ -DOPA était initialement indiquée dans l'exploration des mouvements anormaux, en cas de suspicion de syndrome Parkinsonien. Son intérêt dans l'étude des tumeurs cérébrales primitives découle de la découverte fortuite d'un oligo-astrocytome de grade II sur les images TEP d'une patiente de 57 ans suivie pour des mouvements anormaux (93).

#### c. Généralités sur le radiopharmaceutique

La 3,4-Dihydroxy-6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-phenylalanine ou  $^{18}\text{F}$ -DOPA) est un substrat des transporteurs d'acides aminés LAT1 (*L-type amino acid transporter 1*) (88).

C'est le radiopharmaceutique dérivé des acides aminés plus couramment utilisé en France en raison de sa commercialisation par de nombreux laboratoires pharmaceutiques, le rendant disponible en pratique courante.

En France, il a l'AMM pour le diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence tumorale.

In vivo, la  $^{18}\text{F}$ -Dopa peut être métabolisée par deux enzymes (21,94,95) (cf. Figure 12).

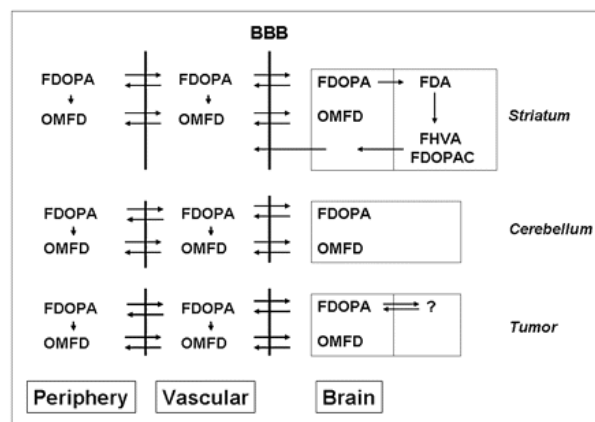


Figure 12 : Métabolisme de la  $^{18}\text{F}$ -Dopa. FDA = 6-fluorodopamine; FDOPAC = 6-fluoro-3,4-dihydroxyphenylacetic acid ; FHVA = 6-fluorohomovanillic acid ; OMFD = L-3,4-dihydroxy-6-fluoro-3-

*O-methyl- phenylalanine*. (95).

***Métabolisme par l'aromatic amino-acid decarboxylase (AAAD) :***

La  $^{18}\text{F}$ -DOPA est un précurseur de neurotransmetteur. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique et entre dans les neurones dopaminergiques. Elle est ensuite décarboxylée par l'AAAD en  $^{18}\text{F}$ -fluorodopamine, qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. La  $^{18}\text{F}$ -fluorodopamine est stockée et concentrée dans les vésicules pré-synaptiques des neurones nigro-striés, expliquant la fixation des striata. Comme la dopamine, elle peut être libérée dans la fente synaptique, puis recaptée par les terminaisons nerveuses. Elle pourra aussi être métabolisée en *6- $^{18}\text{F}$  fluoro-3, 4-dihydroxyphenylacetic acid* (FDOPAC) et en *6- $^{18}\text{F}$  fluorohomovanillic acid* (FHVA), qui peuvent passer la barrière hémato-encéphalique et être éliminés.

***Métabolisme périphérique par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) :***

La  $^{18}\text{F}$ -DOPA plasmatique peut également être métabolisée par la COMT en *L-3,4-dihydroxy-6-fluoro-3-O-methyl- phenylalanine* (OMFD) dans le sang, le foie et les reins et peut traverser la barrière hémato-encéphalique de manière bidirectionnelle, comme la  $^{18}\text{F}$ -DOPA, mais probablement avec une perméabilité différente. Elle contribue au bruit de fond cérébral. Il est supposé qu'elle ne participe à aucune réaction biochimique dans le cerveau et qu'elle se trouve en quantité négligeable dans les striata.

Le métabolisme de la  $^{18}\text{F}$ -Dopa dans la tumeur n'est pas bien défini mais il semblerait qu'elle ne participe pas au métabolisme protéique intra tumoral (86).

d. Protocole

La préparation à l'examen nécessite un jeûne d'au moins 4 heures avant l'injection.

Une prémédication par 100 mg de Carbidopa 1 heure à 1 heure 30 avant l'injection est possible mais non obligatoire. Elle permettrait d'augmenter la biodisponibilité de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA d'un facteur deux en inhibant la décarboxylase périphérique et en réduisant son métabolisme périphérique en de 3-O-méthyl-6-fluoro-  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA.

Une dose de 185 à 200 MBq est injectée au patient par voie intraveineuse.

L'acquisition cérébrale, associée à un scanner faible dose pour la correction d'atténuation, peut être réalisée :

- soit en mode statique entre la 10<sup>ème</sup> et la 30<sup>ème</sup> minutes après l'injection.
- soit en mode dynamique de 0 à 30-45 minutes après l'injection.

La reconstruction des images se fait par reconstruction itérative, avec correction de l'atténuation et correction des diffusés. La correction du temps de vol est optionnelle, et la reconstruction PSF n'est pas recommandée.

L'objectif est d'obtenir un Voxel de 1 à 2 mm<sup>3</sup> et une résolution spatiale avec une largeur à mi-hauteur inférieure à 6 mm.

Pour l'analyse des images, il est conseillé de fusionner les images TEP obtenues avec les séquences IRM T1-Gado et T2-FLAIR les plus récentes. L'échelle de couleur peut être adaptée en fixant l'activité du bruit de fond cérébral au tiers inférieur de l'échelle (88).

e. Cinétique de fixation des gliomes :

En 2006, *Chen* et son équipe (96) ont comparé les performances du <sup>18</sup>F-FDG et de la <sup>18</sup>F-DOPA dans l'étude des gliomes. 30 patients suivis pour des tumeurs cérébrales primitives ont bénéficié d'une imagerie par TEP-TDM <sup>18</sup>F-FDG et TEP-TDM <sup>18</sup>F-DOPA dans la même semaine. Parmi eux, 23 patients étaient en récurrence tumorale et 7 en évaluation initiale. L'étude de la cinétique de fixation de la <sup>18</sup>F-DOPA a été réalisée grâce à une acquisition dynamique sur 75 minutes.

On retrouvait différents pics de fixation de la <sup>18</sup>F-DOPA en fonction de la structure analysée (*Figure 13*):

- Pour les tumeurs : on observait un pic de SUV précoce (10 minutes), puis un *wash out* quel que soit le grade.
- Pour les striata : on observait un pic de SUV à 50 minutes puis une phase de plateau.
- Pour le parenchyme cérébral : on observait un pic de SUV à 20 minutes puis phase de plateau ou légère décroissance.

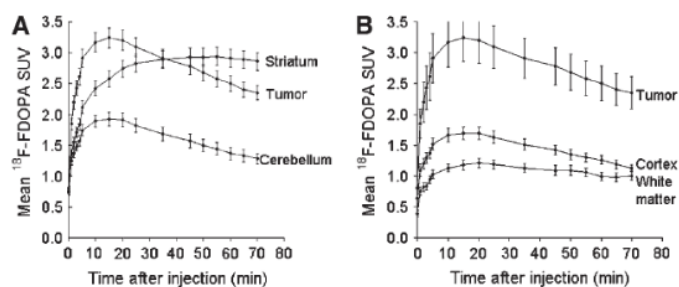


Figure 13 : Cinétique de fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA dans les tumeurs cérébrales, les striata et le parenchyme cérébral (95).

Un an plus tard, Schiepers et son équipe (95) ont publié une étude centrée sur l'analyse de la cinétique de fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA dans les tumeurs cérébrales. 37 lésions ont été analysées, dont 20 gliomes de haut grade, 13 gliomes de bas grade, deux métastases et deux lésions bénignes. 73% étaient des récives tumorales. On retrouvait alors le même profil de cinétique de captation que précédemment (Figure 14).

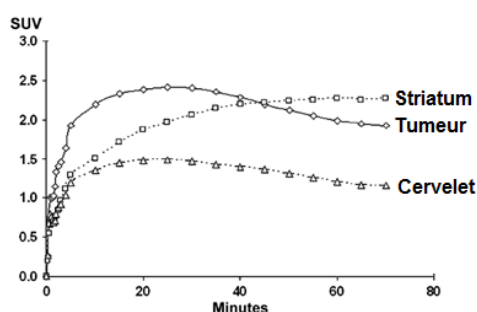


Figure 14 : Cinétique de fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA dans la tumeur, le striatum et le parenchyme cérébral (95).

C'est cette cinétique de fixation qui justifie d'étudier en particulier les images précoces, réalisées dans les 10 à 30 minutes après l'injection.

#### f. Analyse visuelle versus semi-quantitative :

Plusieurs critères ont été proposés pour analyser la fixation tumorale. Le caractère hyperfixant peut être affirmé par comparaison à la fixation physiologique du striatum controlatéral ou du bruit de fond cérébral controlatéral.

En 2013, Lizarraga et son équipe (97) ont étudié les paramètres visuels et semi-quantitatifs pour différencier la récive de la radionécrose de 83 métastases tumorales irradiées chez 32 patients.

L'analyse visuelle était le paramètre le plus intéressant, en utilisant une échelle visuelle à quatre

grades dont les deux premiers étaient en faveur de radionécrose et les deux derniers de récurrence (Figure 15).

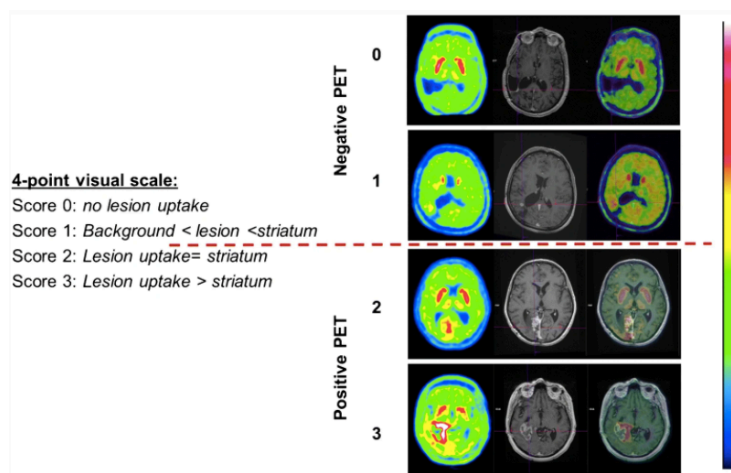


Figure 15 : Echelle de Lizarra (98).

En 2014, Herrmann et son équipe (99) ont publié une étude comparant l'analyse visuelle et l'analyse semi-quantitative des images TEP-Dopa dans l'évaluation de 110 patients suivis pour un gliome de haut grade, suspect de récurrence.

Le score visuel était défini selon une échelle de cinq scores, et l'examen était considéré comme positif si la fixation lésionnelle était supérieure ou égale à la fixation striatale.

Plusieurs analyses semi-quantitatives ont été réalisées :

- le ratio entre le SUVmax tumoral/ SUVmax du striatum controlatéral : SUVmax (TSR) ;
- le ratio entre le SUVmean tumoral/ SUVmean du striatum controlatéral : SUVmean (TSR) ;
- le ratio entre le SUVmax tumoral/ SUVmax du bruit de fond cérébral controlatéral : SUVmax (TBR) ;
- le ratio entre le SUVmean tumoral/ SUVmean du bruit de fond cérébral controlatéral : SUVmean (TBR).

La référence était basée sur l'évolution clinique et le suivi IRM.

L'analyse visuelle était la méthode la plus performante bien que moyennement sensible et spécifique, avec une Sensibilité de 85,2%, une Spécificité de 72,4%, une Valeur Prédicative Positive de 89,6%, une Valeur Prédicative Négative de 63,4% et une précision de 81,8%. De plus, un score négatif était associé à une meilleure survie sans progression (23,8 vs 10 mois). Les examens positifs étaient



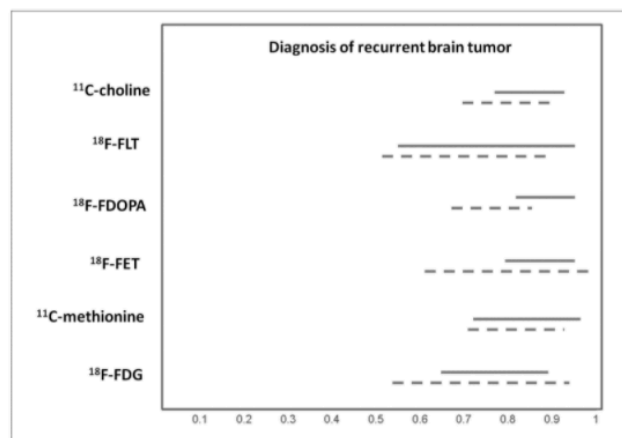
associés à une diminution de la survie globale.

D'après d'autres études, le cut-off de ratio de fixation entre la tumeur et le tissu sain permettant d'atteindre les meilleures performances serait un  $TSR \geq 1$  (sensibilité 100%, spécificité 85,7%) (100).

g. Intérêt de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA

Dans les cas litigieux où il est difficile de différencier la progression tumorale de lésions radio-induites, la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA apparaît comme un examen de choix pour aider au diagnostic.

Une revue de la littérature a récemment été publiée prenant en compte les différentes données des méta-analyses qui ont évalué les performances de différents radiopharmaceutiques TEP dans l'étude des tumeurs cérébrales primitives (*Figure 16*) (81).



*Figure 16 : intervalles de confiance à 95% de la sensibilité (ligne continue) et de la spécificité (ligne pointillée) de la TEP avec différents radiopharmaceutiques pour le diagnostic de tumeur cérébrale récurrente, selon des méta-analyses publiées (81).*

Etant donné sa meilleure sensibilité et le meilleur contraste entre la fixation de la lésion et du bruit de fond cérébral sur les images TEP-TDM  $^{18}\text{F}$ -DOPA, ce radiopharmaceutique affiche de meilleures performances que le  $^{18}\text{F}$ -FDG (96).

Contrairement à la  $^{11}\text{C}$ -Méthionine, la  $^{18}\text{F}$ -DOPA est un marqueur fluoré et ne requiert pas d'un cyclotron dans le centre TEP.

Dans une étude comparant la  $^{18}\text{F}$ -FET et la  $^{18}\text{F}$ -DOPA, les images montraient un meilleur contraste entre la tumeur et le tissu sain sur les images  $^{18}\text{F}$ -DOPA (101). De plus, la  $^{18}\text{F}$ -FET n'est pas disponible dans tous les pays.

Contrairement aux autres analogues des acides aminés, la  $^{18}\text{F}$ -DOPA est également utilisée pour étudier d'autres pathologies comme l'insulinome, le paragangliome, le phéochromocytome, le cancer médullaire de la thyroïde ou les tumeurs neuroendocrines bien différenciées du tube digestif. Sa polyvalence est un véritable atout pour son utilisation en routine clinique.

Enfin plusieurs études ont montré l'intérêt de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA en complément de l'IRM cérébrale dans les cas litigieux où une récurrence tumorale est suspectée (102).

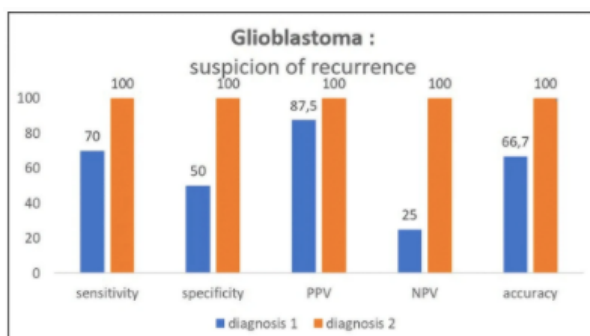
Dans une étude prospective basée sur 35 patients suivis pour des gliomes en suspicion de récurrence, la TEP-Dopa a montré de meilleures performances que l'IRM cérébrale avec injection de gadolinium pour détecter une progression tumorale, avec une sensibilité, spécificité et précision respectivement de 100%, 88,9% et 97,1% vs 92,3%, 44,4% et 80% (100) .

Par rapport à l'IRM de perfusion, la TEP-Dopa serait plus facile d'interprétation et plus précise quant à l'évaluation de l'extension tumorale (103).

Dans certains cas, la récurrence tumorale pourrait être détectée précocement sur la TEP-Dopa que sur l'IRM (104).

De façon plus concrète, l'évaluation par TEP-Dopa pourrait avoir un réel impact sur la prise en charge thérapeutique des gliomes en suspicion de récurrence : dans une première étude sur 58 patients suivis pour une tumeur cérébrale publiée en 2012, la réalisation d'une TEP-Dopa a montré un changement de prise en charge chez 41% des patients.

Plus récemment, l'équipe Niçoise de *Humbert* et al. a étudié l'impact de l'évaluation de tumeurs cérébrales par  $^{18}\text{F}$ -DOPA sur les décisions de prise en charge faites en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (98). Les dossiers de 53 patients suivis pour des glioblastomes en suspicion de récurrence ont été étudiés. La prise en compte des résultats de la TEP-Dopa chez ces patients a changé la prise en charge dans 33,3% des cas et permettait d'augmenter significativement les performances diagnostiques par rapport à l'évaluation clinique et IRM seule (*Figure 17*).



*Figure 17 : performances diagnostiques de l'IRM cérébrale et de la clinique seuls puis avec analyse de la TEP-Dopa (98).*

#### h. Limites de la TEP-Dopa

Une des limites de la TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA reste le coût du radiopharmaceutique et sa disponibilité (78).

Bien que la TEP-Dopa ait prouvé un intérêt significatif par rapport aux autres modalités d'examen pour différencier une progression tumorale d'une lésion radio-induite, ses performances restent limitées par sa spécificité estimée entre 76 et 89% (89).

La force de cet examen réside dans une sensibilité (estimée entre 92 et 94%) et une VPN (estimée entre 63 et 100%) élevées, rendant le risque de faux négatif faible : une TEP-Dopa considérée comme négative est fortement en faveur de l'absence de tumeur active.

En revanche, sa spécificité et sa VPP moyennes exposent à un risque de faux positif non négligeable estimé entre 30 et 40%.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à de nouvelles modalités de traitement d'image, impliquant la radiomique, afin d'améliorer les performances diagnostiques de la TEP-Dopa dans le diagnostic différentiel entre progression tumorale et lésion radio-induite.

### **III. Un nouvel outil pour l'analyse des images : la radiomique**

#### **A) Introduction du concept de radiomique**

En oncologie, le concept d'hétérogénéité tumorale est central (105) :

- on observe une hétérogénéité inter-patient : les patients qui présentent le même type histologique de cancer n'ont en réalité pas la même tumeur ;
- on observe une hétérogénéité intra-tumorale : une tumeur ne peut pas être vue comme un amas de cellules homogène mais comme une multitudes de cellules présentant des caractéristiques génomiques, moléculaires et phénotypiques différentes. Il en résulte une hétérogénéité tissulaire (par exemple l'association de zones d'angiogenèse, de zones d'infiltration) et macroscopique (par exemple des plages de nécroses ou des plages hypercellulaires).

Caractériser précisément l'hétérogénéité tumorale constitue un enjeu majeur en cancérologie, afin de personnaliser et d'optimiser la prise en charge de chaque patient.

En effet, la présence de certaines populations tumorales conditionne le comportement de la tumeur, sa capacité à se développer, à envahir les tissus environnants, son potentiel métastatique. Aussi, l'expression ou l'inhibition de certains gènes par les cellules tumorales sont des cibles potentielles de traitement, et comprendre la génomique de la tumeur permettrait de prédire la réponse tumorale à certaines thérapies ciblées.

L'étude anatomopathologique de tissu tumoral est aujourd'hui le « gold standard » pour déterminer les caractéristiques cellulaires, moléculaires et génétiques d'une tumeur. Outre le caractère invasif et potentiellement iatrogène du prélèvement tissulaire, son caractère local risque de ne pas rendre compte de toute l'hétérogénéité de la tumeur.

L'interprétation des images médicales reflète bien cette hétérogénéité tumorale : visuellement, on observe sur les images IRM, TDM ou TEP-TDM des variations d'intensité, de densité ou de fixation au sein d'une même tumeur.

Caractériser l'hétérogénéité tumorale à partir des données d'imagerie présenterait de nombreux avantages : c'est une technique non-invasive, répétable, ne nécessitant pas d'examen supplémentaire et qui permet de caractériser la tumeur toute entière et ses éventuelles métastases, à la différence des biopsies (106).

C'est pourquoi de nombreuses équipes se sont intéressées à l'analyse de texture au sein des images médicales.

En 2012, *Lambin* et son équipe introduisent le concept de radiomique, né de l'hypothèse que les données contenues dans les images médicales seraient actuellement sous-exploitées (107). Quel que soit le mode d'imagerie, l'analyse est aujourd'hui principalement visuelle. Il existe quelques paramètres quantitatifs comme la mesure du SUVmax en TEP-TDM qui permettent d'affiner l'analyse des données d'imagerie et d'augmenter leur reproductibilité.

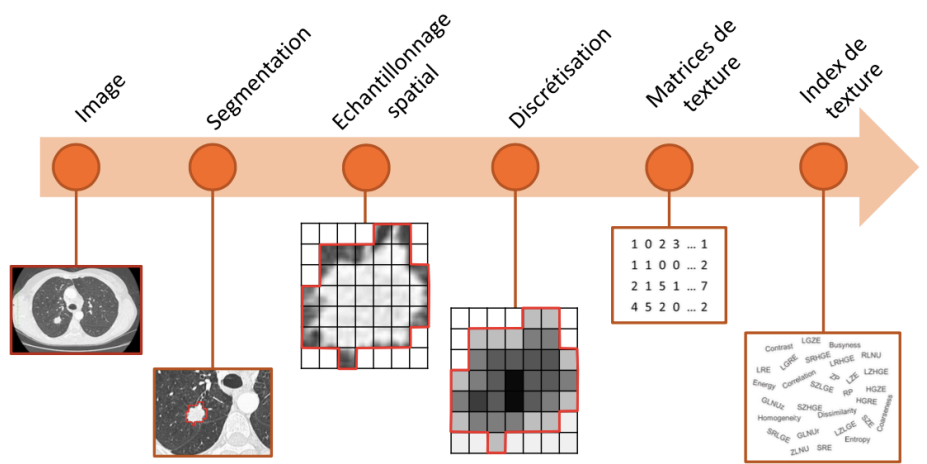
Outre la variabilité inter-observateur, l'analyse visuelle se heurte aux limites de l'œil humain : une image médicale est constituée d'une multitude de pixels ou de voxels de différents niveaux de gris ou de différentes couleurs, avec des variations trop subtiles pour une analyse visuelle.

Ainsi, réussir à quantifier les paramètres d'une image médicale en se basant sur l'analyse de l'intensité, de la forme, de la taille, du volume ou de la texture d'une tumeur permettrait d'obtenir des informations sur le phénotype voire le génotype de la tumeur et sur son micro environnement, indépendamment des données cliniques, biologiques, histologiques ou génétiques (108).

Pour ce faire, l'utilisation de techniques informatiques dont des algorithmes d'apprentissage automatique pour assister le médecin imageur permettrait d'extraire et d'analyser ces multitudes de données quantitatives afin de créer un modèle prédictif (107,109) : c'est ce qu'on appelle la radiomique.

## B) Protocole de calcul

Pour extraire des index de texture à partir d'une image médicale, un *workflow* précis doit être réalisé (106) (Figure 18).



**Figure 18 :** *Protocole de calcul des index de texture - Source : cours Innovations Technologiques en médecine nucléaire, INSTN, F. Orhac (110).*

1. Acquisition des images : à partir d'un TDM, IRM ou d'une TEP-TDM, selon le protocole recommandé par les guidelines.
2. Segmentation de la tumeur : cette étape essentielle vise à délimiter la tumeur du tissu environnant et à créer une ou plusieurs régions d'intérêt à partir desquelles on va extraire les caractéristiques radiomiques. La segmentation peut être manuelle, semi-automatique ou automatique. Elle peut parfois être fastidieuse en raison des limites floues de la tumeur et peut poser le problème de reproductibilité inter-observateur dans le cas des méthodes manuelles. Sur les images TEP-TDM, la délinéation des tumeurs se fait classiquement en distinguant les régions métaboliquement actives, hyperfixantes et considérées comme tumorales, du bruit de fond environnant.

3. Echantillonnage spatial : les algorithmes sont construits pour des voxels isotropes. Toutes les images des patients d'une même cohorte doivent avoir la même taille de voxels. La taille des voxels influençant les valeurs des index, il est nécessaire de trouver le meilleur compromis possible.
4. Discrétisation : cette étape est indispensable pour calculer certains index. Elle permet de regrouper des voxels ayant des intensités similaires pour produire des zones homogènes, de réduire le bruit dans les images et de limiter la taille des matrices à calculer. Elle peut se faire de manière relative ou absolue.
5. Calcul des matrices de textures : quatre matrices de texture sont couramment utilisées en imagerie TEP pour quantifier l'hétérogénéité tumorale : la matrice de co-occurrence (*Gray Level Co-occurrence Matrix* ou GLCM), la matrice de différence de niveaux de gris (*Neighborhood Gray-Level Difference Matrix* ou NGLDM) et les matrices des longueurs des séries ou des zones homogènes (*Gray Level Run-Lenght Matrix* ou GLRLM et *Gray Level Size-Zone Matrix* ou GLSZM) (Figure 19).

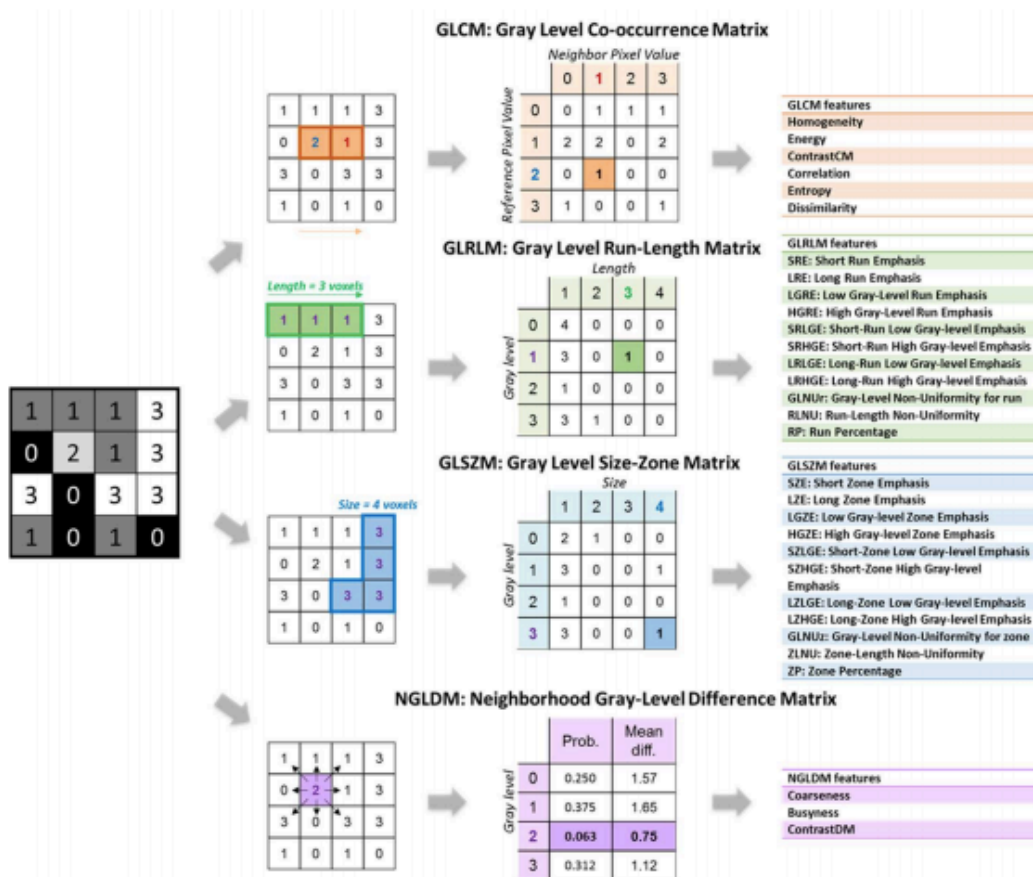


Figure 19 : Calcul des matrices de textures et extraction des index (111).

6. Calcul des indices radiomiques : à partir des matrices de texture ou du volume segmenté. Une multitude d'index peut être calculée, comme par exemple l'homogénéité, le contraste, la sphéricité ou encore l'entropie (*Figure 19*).

### **C) L'apport de la radiomique dans le glioblastome**

En neuro-oncologie, l'analyse radiomique des images IRM et TEP-TDM a été étudiée pour grader la tumeur, déterminer de façon non-invasive certains marqueurs moléculaires comme le statut MGMT, le génotype IDH1 ou la co-délétion 1p/19q, prédire la réponse à certains traitements, différencier une progression tumorale de modifications liées aux traitements et évaluer le pronostic du patient (112,113).

#### *1) Prédiction du grade tumoral*

En 2018, *Cho* et son équipe se sont intéressés à l'apport de la radiomique dans la détermination du grade tumoral selon la classification OMS, de gliomes nouvellement diagnostiqués. 285 cas issus du *Brain Tumor Segmentation 2017 Challenge* ont été analysés, dont 210 gliomes de hauts grades et 75 gliomes de bas grades. L'analyse radiomique s'est portée sur des images d'IRM multimodales comprenant des séquences T1 sans puis avec injection de gadolinium, des séquences T2 et des séquences FLAIR. Parmi les 468 index radiomiques retrouvés, les cinq index les plus pertinents ont été étudiés. Cette étude a trouvé des résultats encourageants pour l'analyse radiomique avec une aire sous la courbe ROC de 0,94 pour la cohorte d'entraînement et de 0,90 pour la cohorte de validation (114).

D'autres études se sont intéressées à la gradation tumorale en utilisant des images TEP-TDM à la 18F-FET, dont celle de *Pyka* (115) : chez 113 patients inclus rétrospectivement, l'analyse de l'hétérogénéité de la fixation tumorale sur des images TEP-FET pré-thérapeutiques a montré une précision de 85% pour différencier les gliomes de grade III des gliomes de grade IV.

#### *2) Prédiction du statut IDH1*

Plusieurs études ont montré l'intérêt de la radiomique dans la prédiction de l'analyse génomique des gliomes.

Par exemple, *Zhou* et son équipe ont montré de bonnes performances de l'analyse radiomique des images IRM conventionnelle en étudiant la texture sur des séquences T1-Gadolinium et T2-FLAIR à partir d'une grande cohorte de 538 patients : on retrouvait une aire sous la courbe ROC de 0,92 pour la cohorte d'entraînement et pour la cohorte de validation (116).

*Lu et al.* ont trouvé une précision diagnostique de 90% pour établir le statut IDH1 chez 214 patients atteints de gliomes malins, dans une étude radiomique basée sur des séquences d'IRM T1-Gadolinium, T2-FLAIR et diffusion.

L'analyse de texture d'images TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FET semble également prometteuse pour prédire le statut IDH1 de gliomes nouvellement diagnostiqués avec une performance de 80% dans une étude sur 84 patients (117).

### 3) Prédiction du statut MGMT

Prédire de façon non invasive le statut MGMT permettrait de mieux sélectionner les patients susceptibles de mieux répondre au traitement par radio-chimiothérapie, notamment chez les patients âgés ou fragiles ne pouvant pas être opérés et dont la prise en charge est aujourd'hui mal codifiée.

Sur des séquences d'IRM conventionnelles, l'analyse radiomique a montré de bonnes performances pour prédire la méthylation du promoteur de la MGMT avec une aire sous la courbe ROC de 0,88 et une précision de 80% dans une étude portant sur 193 patients atteints de glioblastome (118). Des résultats similaires ont été retrouvés sur une autre étude portant sur 98 patients (119).

L'équipe de *Kong* a étudié plus de 1500 caractéristiques radiomiques sur des images TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG acquises chez 107 patients atteints de gliomes primaires afin de prédire leur statut MGMT. Un modèle basé sur les cinq caractéristiques les plus pertinentes a montré une aire sous la courbe ROC de 0,96 pour la cohorte d'entraînement et 0,86 sur la cohorte test (120).

Plus récemment, l'équipe de *Jing Qian* a proposé une signature basée sur trois index radiomiques permettant de prédire le statut MGMT de glioblastomes nouvellement diagnostiqués sur des images TEP-Dopa (121).

### 4) Evaluation des marqueurs de prolifération tumorale

*Kong* et son équipe se sont également intéressés à l'analyse radiomique des images TEP-FDG chez 123 patients pour prédire le Ki-67, un marqueur de prolifération tumoral, classiquement obtenu par immunohistochimie sur la pièce histologique. Une précision modérée de 70% a été retrouvée sur la cohorte de validation (122).



### 5) Différencier une progression tumorale de lésions post-thérapeutiques

Pour différencier la progression tumorale de lésions radio-induites chez des patients atteints de gliomes, l'analyse radiomique semble prometteuse pour augmenter la précision diagnostique. Un modèle radiomique a été proposé par *Kim* et son équipe, basé sur l'étude de plus de 6000 index extraits de séquences IRM T1-Gado, diffusion et de perfusion chez 61 patients atteints de glioblastomes. Une signature basée sur 12 index a montré une aire sous la courbe ROC de 0,85 sur une cohorte de validation de 34 patients pour différencier la pseudoprogession de la progression tumorale vraie (123).

En 2019, *Lohmann* et son équipe ont étudié l'apport de l'analyse radiomique sur des images TEP-FET pour diagnostiquer la pseudo progression et la distinguer d'une véritable progression chez 35 patients atteints de glioblastome *wild-type*, dans les 12 semaines après radio-chimiothérapie : 18 patients présentaient une progression et 17 patients une pseudoprogession. Après avoir utilisé deux méthodes de segmentation différentes pour augmenter artificiellement leur cohorte, le modèle de régression logistique basé sur trois index de texture a atteint une précision diagnostique de 92% sur la cohorte d'apprentissage et 86% sur la cohorte de validation (112,124).

Dans notre étude, nous avons cherché à utiliser la radiomique pour distinguer une progression tumorale de lésions radio-induites chez des patients suivis pour un glioblastome traités par radio chimiothérapie, en extrayant des index radiomiques à partir d'images TEP-Dopa et en étudiant leur variabilité en fonction de différents paramètres liés au patient et à la tumeur. A notre connaissance, aucune étude radiomique n'a été réalisée sur ce type d'imagerie dans cette indication.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **I. Patients**

La population source provient d'une cohorte rétrospective de patients suivis pour un glioblastome et ayant bénéficié d'une TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA dans le service de médecine nucléaire du Centre Antoine Lacassagne de Nice, en France, entre le 1<sup>er</sup> août 2012 et le 1<sup>er</sup> novembre 2019.

Les critères d'inclusion étaient :

- Une histologie prouvée de glioblastome
- Un traitement préalable par radio-chimiothérapie adjuvante
- Une IRM cérébrale de suivi avec un doute entre progression tumorale et lésion radio-induite
- Une TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA réalisée dans le service de médecine nucléaire du Centre Antoine Lacassagne pour cette suspicion de récurrence, dans un délai de 3 mois par rapport à l'IRM cérébrale
- Un suivi clinique d'au minimum 3 mois.

Les critères d'exclusion étaient :

- Un traitement par anti-VEGF au moment de l'acquisition TEP-Dopa
- Un suivi clinico-radiologique ne permettant pas de trancher entre progression tumorale et lésion radio-induite, en l'absence de preuve histologique.
- L'absence de fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA dans la lésion, rendant sa segmentation semi-automatique impossible.

Nous avons inclus plusieurs examens TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA acquis chez un même patient quand il s'agissait d'épisodes indépendants de récurrence ou de radionécrose. Les examens TEP-Dopa devaient être séparés d'au moins 6 mois.

### **II. Acquisition des images TEP**

Chaque patient ayant bénéficié d'une TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA a respecté un jeûne protéique d'au moins quatre heures avant l'injection du radiopharmaceutique. Une prémédication par 100mg de Carbidopa a été réalisée en l'absence de contre-indication, une heure avant l'injection.

Une activité de 2 MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ -DOPA était ensuite injectée par voie veineuse.

Pour chaque patient, deux acquisitions TEP centrées sur l'encéphale ont été réalisées sur la même machine TEP-TDM Biograph mCT (Siemens Healthineers, Erkrangen, Germany) (Figure 20) :

- une acquisition précoce 20 minutes après injection du radiopharmaceutique ;
- une acquisition tardive 90 minutes après injection du radiopharmaceutique.

Pour chaque acquisition TEP, une tomодensitométrie a été réalisée pour appliquer la correction d'atténuation, avec une énergie de photons de 120kV et une intensité de 80mA.

Les images ont été reconstruites selon le protocole OSEM (24 subsets, 5 itérations), avec correction d'atténuation, des diffusés et fortuits, sans correction de la réponse impulsionnelle ni correction du temps de vol.

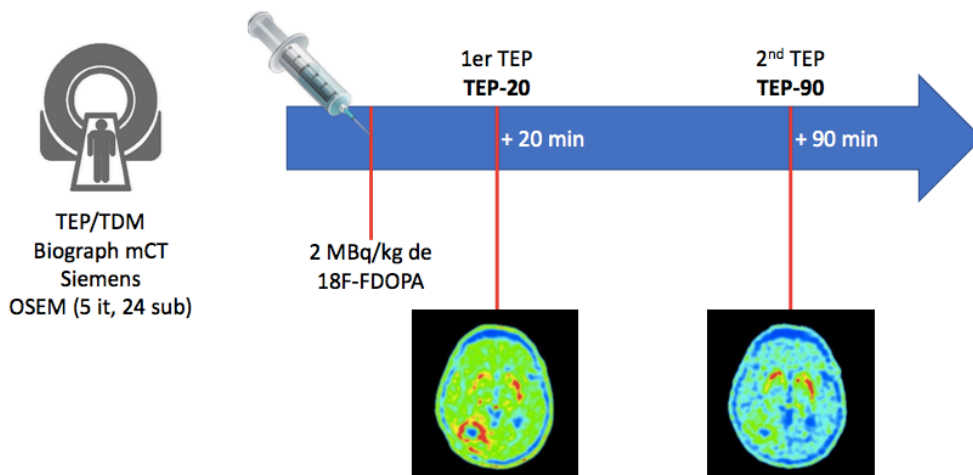


Figure 20 : Protocole d'acquisition des images TEP-Dopa.

### III. Analyse visuelle des images TEP $^{18}\text{F}$ -DOPA

L'analyse visuelle des images TEP- $^{18}\text{F}$ -DOPA a été réalisée sur la console SyngoVia (Siemens Healthineers, Erkrangen, Germany), à partir des images acquises 20 minutes après injection du radiopharmaceutique, en prenant pour critère diagnostique l'échelle de Lizarraga (Figure 15)(97) :

- les lésions ayant une fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA supérieure ou égale à celle du striatum controlatéral étaient considérées en progression tumorale ;
- les lésions ayant une fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA inférieure à celle du striatum controlatéral étaient considérées comme radio-induites.

Pour améliorer la précision diagnostique, les images TEP ont été fusionnées aux images de l'IRM cérébrale la plus récente réalisée au cours du suivi.

#### **IV. Diagnostic final (gold standard)**

- 1) Pour les patients ré opérés, la référence diagnostique reposait sur l'analyse anatomopathologique : la mise en évidence d'anomalies cytologiques, immunohistochimiques ou moléculaires typiques du glioblastome signait une progression tumorale vraie. La mise en évidence de remaniements inflammatoires et nécrotiques en l'absence d'atypie cellulaire ou de marqueur moléculaire de glioblastome signait une lésion radio-induite.
- 2) Pour les patients non opérés, la référence diagnostique était basée sur les données du suivi clinique et radiologique dans les trois mois suivant la TEP-Dopa. Les patients qui présentaient une évolution clinique, l'apparition d'une lésion cible sur l'IRM cérébrale de contrôle ou une progression métabolique sur une TEP-Dopa de contrôle dans les 3 mois après la TEP-Dopa étaient classés en progression tumorale. Un changement thérapeutique (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) acté en RCP suite aux différentes imageries renforçait le diagnostic de progression tumorale vraie. Au contraire, la stabilité voire la régression des symptômes cliniques, des lésions radiologiques en IRM et des anomalies de fixation en TEP-Dopa dans les 3 mois suivant la TEP-Dopa en l'absence d'intervention thérapeutique était en faveur de lésions radio-induites. Parmi ces lésions, celles survenant précocement, dans les trois mois par rapport à l'irradiation thérapeutique étaient en faveur d'une pseudoprogession, alors que les lésions plus tardives étaient en faveur d'une radionécrose.

#### **V. Analyse de texture**

L'analyse de texture a été réalisée grâce au logiciel LIFEx® (Local Image Features Extraction, [www.lifexsoft.org](http://www.lifexsoft.org)) (125).

### 1) Segmentation des lésions

Sur les images TEP précoces réalisées 20 minutes après l'injection de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA, deux volumes d'intérêt (VOI) ont été délimités par une segmentation semi-automatique définie par un seuil relatif de 50% du SUVmax du striatum controlatéral à la lésion (Figure 21) :

- VOI-S : segmentation du striatum controlatéral
- VOI-L : segmentation de la lésion.

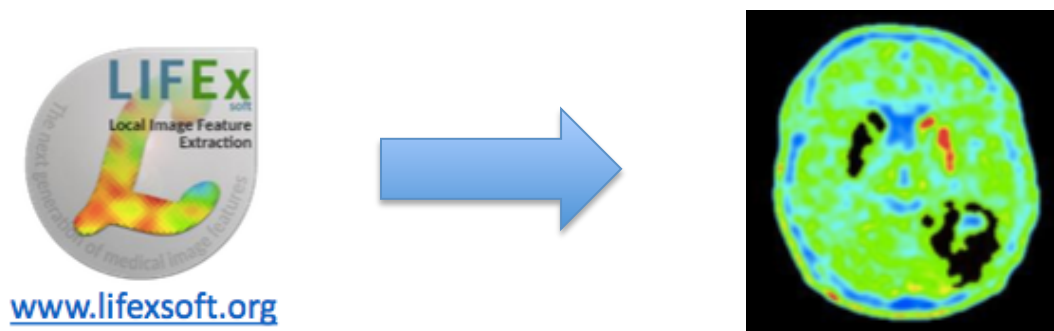


Figure 21 : Segmentation de la lésion et du striatum controlatéral grâce au logiciel LIFEx®.

### 2) Echantillonnage spatial et discrétisation

La taille des voxels reconstruite était de 1 x 1 x 1 mm.

Une étape de discrétisation absolue a été obtenue avec 201 niveaux de gris entre 0 et 20 unités SUV, et une taille de bin fixe de 0,1.

### 3) Extraction des index de texture

Pour chaque VOI-Striatum et chaque VOI-Lésion 56 index radiomiques ont été extraits grâce au logiciel LIFEx® (125) :

- 21 index conventionnels dont le *SUVmax*, *SUVmin*, *SUVmean* et *TLG* ;
- 4 index de forme : *Volume*, *Sphericity*, *Surface* et *Compacity* ;
- 31 index de texture à partir du calcul de quatre matrices de texture : GLCM, GLRLM, NGLDM et GLZLM.

Les 56 ratios VOI-Lésion/ VOI Striatum des index radiomiques ont été calculés.

Un total de 168 index radiomiques a donc été extrait des images TEP-Dopa.

### 4) Analyse statistique de la variabilité des index de texture

La variabilité des index a été évaluée grâce aux p-values des tests de Wilcoxon sans correction des comparaisons multiples.

Un test de Chi-2 a été appliqué aux variables sexe, âge, temps post-radiothérapie, traitement lors de l'acquisition TEP, statut MGMT et valeur du Ki-67 afin de s'assurer de leur indépendance par rapport au statut progression ou lésion radio-induite.

Dans un premier temps, nous avons analysé la variabilité des index en fonction de différents paramètres intrinsèques au patient et à sa tumeur comme l'âge, le sexe, l'expression tumorale de certaines mutations.

Dans un second temps, nous avons étudié la variabilité des index en fonction du diagnostic posé par l'analyse visuelle des images : progression tumorale versus lésion radio-induite en fonction de l'échelle de Lizarraga.

Enfin, nous avons étudié la capacité des index à distinguer les progressions tumorales vraies des lésions radio-induites, en calculant la p-value associée à chaque index.

Un résultat significatif était défini par une p-value < 5%.

Nous avons étudié la corrélation entre les différents ratios d'index Lésion/Striatum extraits à partir des images TEP à 20 minutes par la méthode de Spearman, sélectionné les 4 index les plus pertinents pour répondre à notre question clinique, et analysé leur variation en fonction du diagnostic final.

## RESULTATS

### I. Caractéristiques de la population

118 patients, soit un total de 136 examens TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA remplissaient les critères d'inclusion de notre étude. Les examens TEP  $^{18}\text{F}$ -DOPA ont été réalisés dans le service de médecine nucléaire du Centre Antoine Lacassagne entre le 1<sup>er</sup> aout 2012 et le 1<sup>er</sup> novembre 2019 (Figure 22).

Sur ces 136 examens :

- Cinq examens ont été exclus faute de suivi insuffisant
- 16 examens ont été exclus en raison d'un traitement par Bévacicumab en cours
- 7 examens ont été exclus en raison de l'introduction de Bévacicumab dans les 3 mois après la TEP-Dopa, conduisant à une réponse clinico-radiologique
- 12 examens ont été exclus en raison d'une segmentation impossible.

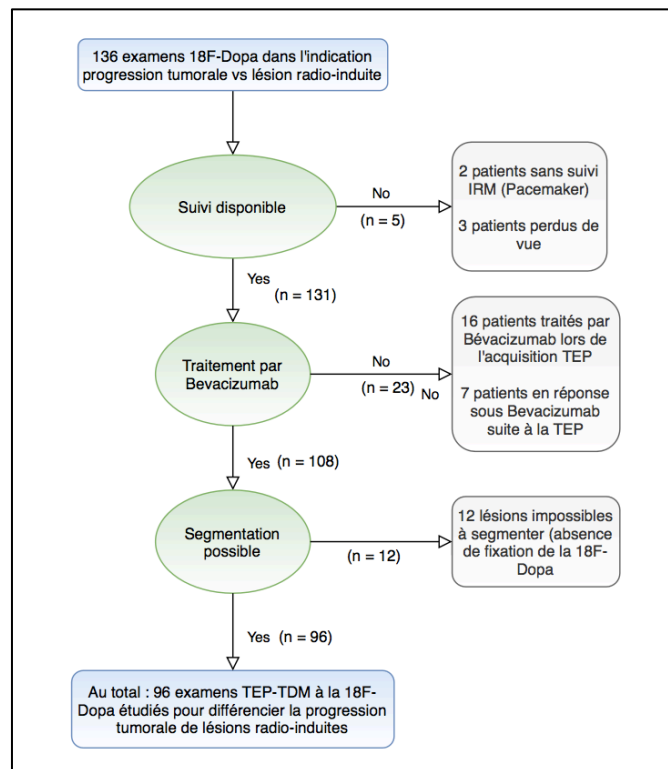


Figure 22 : Flow Chart de la population étudiée.

Au total, 96 examens TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA étaient éligibles à une analyse de radiomique selon les critères de notre étude, parmi eux :

- 79 patients n'ont eu qu'un seul examen TEP-Dopa éligible
- 7 patients ont eu deux examens TEP-Dopa éligibles
- Un patient a eu trois examens TEP-Dopa éligibles.

La population étudiée était composée de 44 hommes et 52 femmes, l'âge médian était de 59 ans.

Tous les patients ont eu une intervention chirurgicale initiale afin d'obtenir une preuve histologique du glioblastome : 50,6% des patients ont bénéficié d'une résection complète de la tumeur, 28,7% des patients ont bénéficié d'une exérèse tumorale partielle et 20,7% des patients n'ont eu qu'une biopsie.

88,5% des glioblastomes étudiés n'avaient pas de mutation IDH1.

Tous les patients inclus dans l'étude ont été traités par radiothérapie adjuvante, 93,1% d'entre eux ont reçu une chimiothérapie de première ligne par Témzolomide.

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau n°1.



TOTAL = 87 patients ; 96 évènements

Age à la TEP étudiée			
	age médian		59 ans
	age moyen		59,2 ans
	minimum		23 ans
	maximum		84 ans
	≥60 ans (n)		49
	< 60 ans (n)		47
Sexe			
	Homme		44
	Femme		52
Chirurgie initiale			
	partielle		28
	complète		47
	biopsie		21
Pièce opératoire : mutations			
	<b>IDH1</b>		(n)
		muté	3
		wild-type	84
		NK	9
	<b>MGMT</b>		
		méthylé	39
		non méthylé	46
		NK	11
	<b>Ki67</b>		
		<20%	35
		≥20%	48
		NK	13
Traitements adjuvants			
	<b>Radiothérapie</b>		(n)
		dose	
		60+46 Gy	44
		doses adaptées	7
		NK	45
		étalement	(jours)
		moyen	43,8 jours
		médian	44 jours
		maximum	13 jours
		minimum	82 jours
	<b>Chimiothérapie (1ère ligne)</b>		(n)
		Témozolomide	90
		autre	6
Diagnostic final			
		Progression tumorale	69
		Lésion radio-induite	27
Prise en charge post-TEP			
	<b>Surveillance/Pas de changement de traitement</b>		(n)
		Total	23
		Parmi les Récidives	2
		Parmi les Radionécroses	21
	<b>Chirurgie</b>		
		Total	27
		Parmi les Récidives	23
		Parmi les Radionécroses	4
	<b>Radiothérapie</b>		
		Total	5
		Parmi les Récidives	5
		Parmi les Radionécroses	0
	<b>Changement de traitement systémique</b>		
		Total	33
		Parmi les Récidives	32
		Parmi les Radionécroses	1
	<b>Radiothérapie et changement de ligne systémique</b>		
		Total	8
		Parmi les Récidives	7
		Parmi les Radionécroses	1

Tableau n°1 : Caractéristiques de la population étudiée.

**Suivi des patients et diagnostics finaux**

Parmi les 96 lésions étudiées, 69 (71,9%) ont été classées en progression tumorale et 27 (28,1%) en lésion radio-induite :

- Le diagnostic final de 27 lésions (28,1%) a été posé sur une preuve histologique : 23 progressions tumorales (85,2%) et 4 lésions radio-induites (14,8%).
- Le diagnostic final de 69 lésions (71,9%) a été déterminé grâce au suivi clinico-radiologique à 3 mois : 46 progressions tumorales (66,7%) et 23 lésions radio-induites (33,3%).

### **Analyse visuelle par le médecin nucléaire**

En utilisant l'échelle de Lizarraga, l'ensemble des 69 lésions en progression tumorale vraie ont été classées correctement (100%) alors que seules 8 des 27 lésions radio-induites ont été correctement identifiées (29,6%), conduisant à un taux de faux positif de 22%.

La sensibilité était de 100%, la spécificité de 30%, la VPP de 78%, la VPN de 100% et l'indice de Youden de 0,30.

La spécificité bien moindre par rapport aux autres études s'explique par l'exclusion des examens TEP-Dopa où la segmentation de la lésion était impossible en raison d'une très faible fixation. Il s'agissait principalement de lésions radio-induites.

## **II. Etude de l'indépendance des caractéristiques des patients et de leur tumeur initiale en fonction du diagnostic final**

Les liens entre les différentes caractéristiques des patients ou de leur tumeur initiale et le statut progression/lésion radio-induite sont résumés dans le tableau n°2.

Sexe	Progression		Lésion radio-induite		p-value
	n	%	n	%	
Homme	33	75%	11	25%	0.6902
Femme	36	69%	16	31%	
Age			60±14 [24-85]		0.7441
Moyenne					
Intervalle					
Age ≤ 60 ans	34	69%	15	31%	0.7441
Age > 60 ans	35	74%	12	26%	
Délai depuis la fin de la radiothérapie					1.0000
RT ≤ 3 mois	27	71%	11	29%	
RT > 3 mois	42	72%	16	28%	
Traitement					0.9886
Témozolomide	39	71%	16	29%	
Autre/Aucun	30	73%	11	27%	
Ki-67					0.8633
≤ 20%	29	69%	13	31%	
> 20%	30	73%	11	27%	
Mutation MGMT					0.8060
muté/perte d'expression	27	69%	12	31%	
non muté/NA	42	74%	15	26%	
Analyse visuelle					0.0000
TEP positive	69	78%	19	22%	
TEP négative	0	0%	8	100%	

**Tableau n°2 : Lien entre les caractéristiques des patients lors de la TEP à la 18F-Dopa et l'anatomopathologie de la tumeur initiale - test de Chi-2**

Les variables sexe, âge, temps post-radiothérapie, traitement lors de l'acquisition TEP, statut MGMT et valeur du Ki-67 ne dépendaient pas du statut progression/lésion radio-induite à 3 mois.

### III. Index radiomique

Le nombre d'index significativement différents en fonction de l'âge, du sexe, des données moléculaires sur la pièce opératoire, du délai depuis la radiothérapie, de la chimiothérapie lors de l'examen et du diagnostic final est donné dans le tableau n°3 pour la VOI-Lésion, la VOI-Striatum et le ratio Lésion/Striatum des TEP-Dopa à 20 minutes et à 90 minutes.

	Nombre de p-values <5% en univarié au test de Wilcoxon								
	Age ≤60 ans vs > 60 ans	Sexe Homme vs femme	Ki67 ≤ 20% vs > 20%	Délai par rapport à la radiothérapie		Traitement	MGMT	Visuel	Suivi à 3 mois
				≤ 3 mois vs > 3 mois	TMZ vs autre/aucun	muté vs non muté	TEP positif vs TEP négatif	progression vs RN	
TEP20-lésion	0	29	3	21	3	0	19	9	
TEP90-lésion	0	33	0	20	7	0	22	2	
TEP20-striatum	16	47	3	0	0	0	1	0	
TEP90-striatum	33	46	0	0	0	0	0	0	
TEP20-ratio	15	1	1	19	5	0	40	37	
TEP90-ratio	2	0	0	20	7	0	25	8	

**Tableau n°3 : Variabilité des index en fonction de l'âge, du sexe, du Ki67, du délai par rapport à la radiothérapie, du traitement lors de la TEP, de la mutation MGMT, de l'analyse visuelle et du diagnostic final.**

La TEP-Dopa à 90 minutes contenait moins d'informations que la TEP-Dopa à 20 minutes, c'est pourquoi notre analyse s'est concentrée sur les images précoces.

#### A) Paramètres influençant les index radiomiques

##### 1) Dans la VOI-lésion

Dans la VOI-Lésion, les différents index étudiés sont influencés principalement par le sexe et le délai par rapport à la fin de la radiothérapie.

On observe une variabilité des index en fonction du sexe pour 8 index conventionnels, 22 index de texture et aucun index de forme (cf. *Tableau 4*).

Parmi les index conventionnels, le délai par rapport à la fin de la radiothérapie influence seulement sur le TLG, alors qu'on observe une influence sur trois des quatre index de forme et sur 14 index de texture (cf. *Tableau 4*).

L'âge, le traitement lors de l'acquisition TEP et les données anatomopathologiques de la tumeurs primitives telles que le Ki67 ou le statut MGMT exercent peu d'influence sur les index étudiés.

	Age ≤60 ans vs > 60 ans	Sexe Homme vs femme	Ki67 ≤ 20% vs > 20%	Délai par rapport à la RT ≤ 3 mois vs > 3 mois	Traitement TMZ vs autre/aucun	MGMT muté vs non muté
TEP20-lésion	aucun	CONVENTIONAL_SUVbwmin CONVENTIONAL_SUVbwQ1 CONVENTIONAL_SUVbwQ2 CONVENTIONAL_SUVbwQ3 DISCRETIZED_SUVbwmean DISCRETIZED_SUVbwQ1 DISCRETIZED_SUVbwQ2 DISCRETIZED_SUVbwQ3 GLCM_Homogeneity GLCM_Contrast GLCM_Dissimilarity GLRLM_SRE GLRLM_LRE GLRLM_LGRE GLRLM_HGRE GLRLM_SRLGE GLRLM_SRHGE GLRLM_LRLGE GLRLM_LRHGE GLRLM_RP NGLDM_Busyness GLZLM_SZE GLZLM_LZE GLZLM_LGZE GLZLM_HGZE GLZLM_SZLGE GLZLM_SZHGE GLZLM_LZLGE GLZLM_ZP	DISCRETIZED_HISTO_Energy GLCM_Homogeneity GLCM_Energy	CONVENTIONAL_TLG SHAPE_Volume SHAPE_Sphericity SHAPE_Surface GLCM_Homogeneity GLCM_Contrast GLCM_Dissimilarity GLRLM_SRE GLRLM_LRE GLRLM_GLNU GLRLM_RLNU GLRLM_RP NGLDM_Coarseness NGLDM_Contrast NGLDM_Busyness GLZLM_LZE GLZLM_LZLGE GLZLM_LZHGE GLZLM_GLNU GLZLM_ZLNU GLZLM_ZP	SHAPE_Sphericity NGLDM_Coarseness NGLDM_Busyness	aucun
TOTAL	0	29	3	21	3	0

**Tableau n°4 : Index influencés par l'âge, le sexe, le Ki67, le délai par rapport à la radiothérapie, le traitement lors de la TEP, et la mutation MGMT dans la lésion – test de Wilcoxon (p-value < 5%).**

## 2) Dans la VOI-Striatum

Dans la VOI-Striatum, on retrouve une variabilité de 47 index radiomiques en fonction du sexe. Les index les moins influencés par le sexe sont les index de forme (cf. *Tableau 5*).

L'âge exerce une influence sur 16 index radiomiques (cf. *Tableau 3*).

	Age ≤60 ans vs > 60 ans	Sexe Homme vs femme	Ki67 ≤ 20% vs > 20%	Délai par rapport à la RT ≤ 3 mois vs > 3 mois	Traitement TMZ vs autre/aucun	MGMT muté vs non muté
TEP20-striatum		CONVENTIONAL_SUVbwmin				
		CONVENTIONAL_SUVbwmean				
		CONVENTIONAL_SUVbwstd				
		CONVENTIONAL_SUVbwmax				
		CONVENTIONAL_SUVbwQ1				
		CONVENTIONAL_SUVbwQ2				
		CONVENTIONAL_SUVbwQ3				
		CONVENTIONAL_SUVbwKurtosis				
		CONVENTIONAL_TLG				
		DISCRETIZED_SUVbwmin				
		DISCRETIZED_SUVbwmean				
		DISCRETIZED_SUVbwstd				
		DISCRETIZED_SUVbwmax				
		DISCRETIZED_SUVbwQ1				
		DISCRETIZED_SUVbwQ2				
		DISCRETIZED_SUVbwQ3				
		DISCRETIZED_SUVbwKurtosis				
		DISCRETIZED_HISTO_Entropy				
		DISCRETIZED_HISTO_Energy				
		SHAPE_Volume	SHAPE_Sphericity			
	GLCM_Homogeneity	GLCM_Homogeneity				
	GLCM_Contrast	GLCM_Energy				
	GLRLM_SRE	GLCM_Contrast	CONVENTIONAL_SUVbwKurtosis			
	GLRLM_LRE	GLCM_Entropy	DISCRETIZED_SUVbwKurtosis	aucun	aucun	aucun
	GLRLM_GLNU	GLCM_Dissimilarity	NGLDM_Contrast			
	GLRLM_RP	GLRLM_SRE				
	NGLDM_Coarseness	GLRLM_LRE				
	NGLDM_Contrast	GLRLM_LGRE				
	GLZLM_SZE	GLRLM_HGRE				
	GLZLM_LZE	GLRLM_SRLGE				
	GLZLM_SZLGE	GLRLM_SRHGE				
	GLZLM_SZHGE	GLRLM_LRLGE				
	GLZLM_ZP	GLRLM_LRHGE				
		GLRLM_GLNU				
		GLRLM_RP				
		NGLDM_Contrast				
		NGLDM_Busyness				
		GLZLM_SZE				
		GLZLM_LZE				
		GLZLM_LGZE				
		GLZLM_HGZE				
		GLZLM_SZLGE				
		GLZLM_SZHGE				
		GLZLM_LZLGE				
		GLZLM_LZHGE				
		GLZLM_ZLNU				
		GLZLM_ZP				
TOTAL	16	47	3	0	0	0

Tableau n°5 : Index influencés par l'âge, le sexe, le Ki67, le délai par rapport à la radiothérapie, le traitement lors de la TEP, et la mutation MGMT dans le striatum – test de Wilcoxon ( $p$ -value < 5%).

### 3) Ratio Lésion/Striatum

Etant donné les meilleures performances de l'analyse visuelle classiquement utilisée dans l'interprétation des images TEP-Dopa en utilisant un ratio de fixation entre la tumeur et le striatum controlatéral, nous nous sommes intéressés à la variabilité des index radiomique dans ce ratio Lésion/Striatum.

L'utilisation d'un ratio a permis de s'affranchir de la variabilité des index radiomiques en fonction du sexe.

Il persiste cependant une variabilité de 15 index en fonction de l'âge et de 19 index en fonction du délai post-radiothérapie (cf. *Tableau 6*).

	Age ≤60 ans vs > 60 ans	Sexe Homme vs femme	Ki67 ≤ 20% vs > 20%	Délai par rapport à la RT ≤ 3 mois vs > 3 mois	Traitement TMZ vs autre/aucun	MGMT muté vs non muté
TEP20-ratio Lésion/Striatum	CONVENTIONAL_SUVbwstd			CONVENTIONAL_TLG		
	DISCRETIZED_SUVbwstd			SHAPE_Volume		
	DISCRETIZED_HISTO_Entropy			SHAPE_Sphericity		
	GLCM_Homogeneity			SHAPE_Surface		
	GLCM_Energy			GLCM_Homogeneity		
	GLCM_Contrast			GLRLM_SRE		
	GLCM_Entropy			GLRLM_LRE		
	GLCM_Dissimilarity	DISCRETIZED_SUVbwKurtosis	DISCRETIZED_SUVbwQ1	GLRLM_GLNU	SHAPE_Sphericity	
	GLRLM_SRE			GLRLM_RLNU	GLRLM_GLNU	
	GLRLM_LRE			GLRLM_RP	NGLDM_Coarseness	aucun
	GLRLM_RP			NGLDM_Coarseness	NGLDM_Busyness	
	GLZLM_SZE			NGLDM_Contrast	GLZLM_GLNU	
	GLZLM_SZHGE			NGLDM_Busyness		
	GLZLM_LZHGE			GLZLM_LZE		
	GLZLM_ZP			GLZLM_LZLGE		
				GLZLM_LZHGE		
				GLZLM_GLNU		
				GLZLM_ZLNU		
				GLZLM_ZP		
TOTAL	15	1	1	19	5	0

Tableau 6 : Ratios Lésion/Striatum des index influencés par l'âge, le sexe, le Ki67, le délai par rapport à la radiothérapie, le traitement lors de la TEP, et la mutation MGMT – test de Wilcoxon ( $p$ -value < 5%).

## B) Variabilité des index en fonction de la classification visuelle des lésions selon l'échelle de Lizarraga

Dans la VOI-Lésion, 19 index radiomiques ont des valeurs significativement différentes en fonction du diagnostic retenu par l'analyse visuelle (cf. *Tableau 3*)

A l'inverse, les index radiomiques extraits à partir de la VOI-Striatum ne sont pas liés à l'analyse visuelle.

En utilisant un ratio Lésion/Striatum, 40 index ont des valeurs significativement différentes en fonction du diagnostic posé par l'analyse visuelle.

## C) Variabilité des index entre progression tumorale et radionécrose

Nous nous sommes ensuite intéressés à la variation des index radiomiques en fonction du diagnostic final obtenu grâce aux données histologiques ou au suivi clinico-radiologique à 3 mois.

### 1) Étude de la totalité des index

Dans la VOI-Lésion, 9 index sont liés au diagnostic final : deux index conventionnels, deux index issus de l'histogramme et cinq index de texture (cf. *Tableau 7*).

Aucun index extrait à partir de la VOI-Striatum n'était lié au diagnostic final entre progression et radionécrose, comme attendu.

L'utilisation d'un ratio Lésion/Striatum permettait d'augmenter significativement le nombre d'index influencés par le diagnostic final sur les images TEP-Dopa à 20 minutes, avec 37 index radiomiques significativement différents entre les lésions de progression tumorale et les lésions radio-induites.

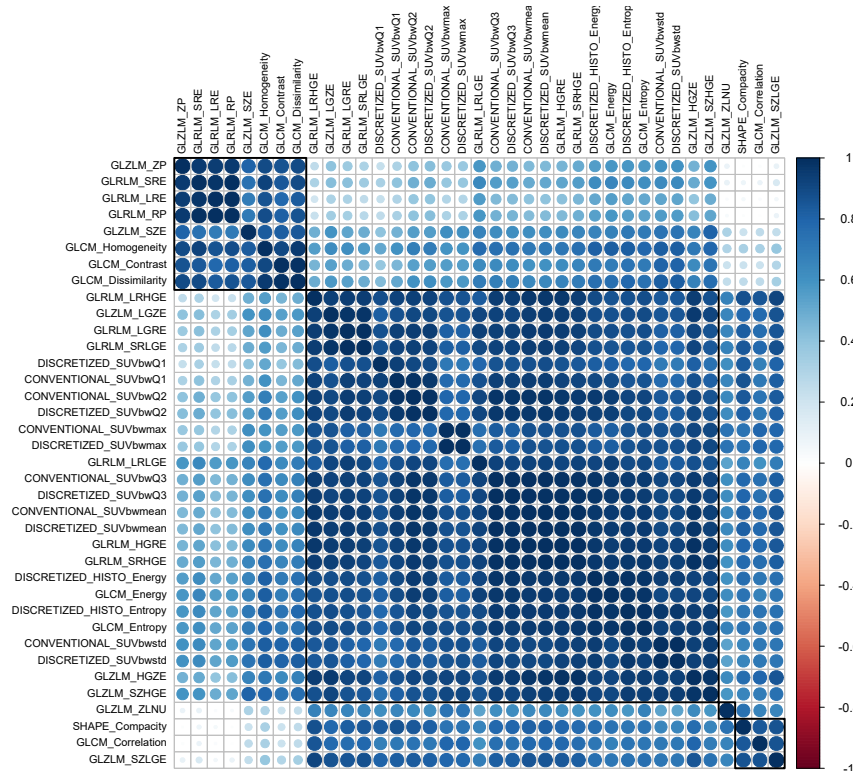
	VOI-Lésion	VOI-Striatum	ratio Lésion/striatum
Diagnostic final progression vs radio-lésion			CONVENTIONAL_SUVbwmean
			CONVENTIONAL_SUVbwstd
			CONVENTIONAL_SUVbwmax
			CONVENTIONAL_SUVbwQ1
			CONVENTIONAL_SUVbwQ2
			CONVENTIONAL_SUVbwQ3
			DISCRETIZED_SUVbwmean
			DISCRETIZED_SUVbwstd
			DISCRETIZED_SUVbwmax
			DISCRETIZED_SUVbwQ1
			DISCRETIZED_SUVbwQ2
			DISCRETIZED_SUVbwQ3
			DISCRETIZED_HISTO_Entropy
			DISCRETIZED_HISTO_Energy
			SHAPE_Compacity
			GLCM_Homogeneity
			GLCM_Energy
		GLCM_Contrast	
		GLCM_Correlation	
		GLCM_Entropy	
		GLCM_Dissimilarity	
		GLRLM_SRE	
		GLRLM_LRE	
		GLRLM_LGRE	
		GLRLM_HGRE	
		GLRLM_SRLGE	
		GLRLM_SRHGE	
		GLRLM_LRLGE	
		GLRLM_LRHGE	
		GLRLM_RP	
		GLZLM_SZE	
		GLZLM_LGZE	
		GLZLM_HGZE	
		GLZLM_SZLGE	
		GLZLM_SZHGE	
		GLZLM_ZLNU	
		GLZLM_ZP	
TOTAL	9	0	37

Tableau 7 : Index influencés par le diagnostic final dans la lésion, le striatum et pour le ratio Lésion/Striatum – test de Wilcoxon ( $p$ -value < 5%).

C'est pourquoi nous avons approfondi uniquement l'analyse des index extraits à partir du ratio Lésion/Striatum sur les images TEP-Dopa à 20 minutes.

## 2) Étude approfondie des index extraits à partir du ratio Lésion/Striatum sur les images TEP-Dopa à 20 minutes

Afin de sélectionner les index de texture les plus pertinents pour différencier une progression tumorale d'une lésion radio-induite, nous avons cherché à éliminer certains paramètres de texture redondants lorsqu'il existait une forte corrélation entre eux. Pour ce faire, nous avons établi un corrélogramme de Spearman pour les 37 index significativement différents entre progression tumorale et radionécrose, sur les images TEP-Dopa acquises 20 minutes après injection (*Figure 23*).



*Figure 23 : Corrélogramme uniquement pour les index avec  $p < 5\%$  entre progression et lésion radio-induite chez tous les patients – méthode de Spearman.*

Cette étape nous a permis de distinguer quatre types d'informations sensibles à la question clinique (*Figure 23*) :

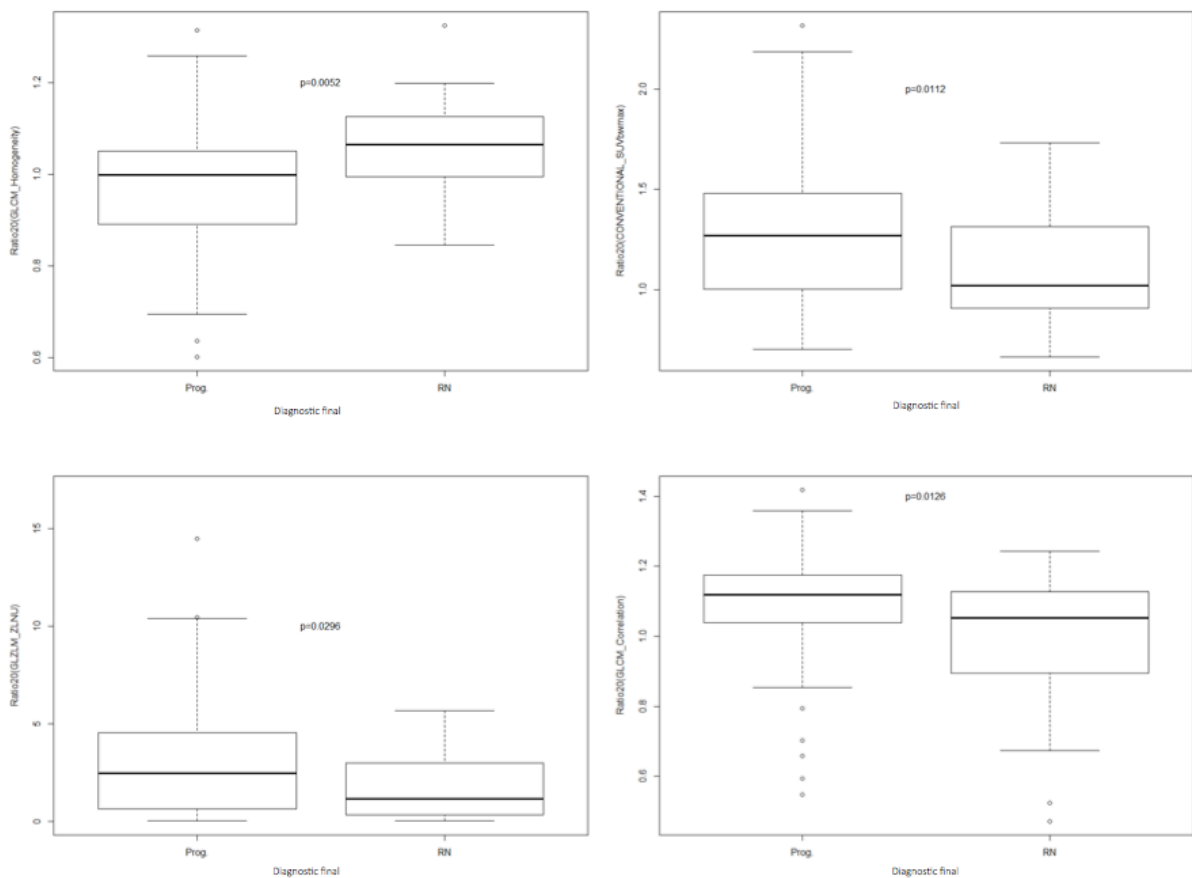
- Un groupe d'index liés à l'homogénéité (*Homogeneity*): il s'agit d'un index qui mesure l'homogénéité de la distribution et vaut 1 pour une image constante (106).
- Un groupe d'index liés aux SUVmax, qui mesure l'intensité du pixel le plus fixant dans la VOI.
- Un index ZLNU ou *Zone Length Non-Uniformity*, qui mesure la non-uniformité des zones des séries homogènes. Il est important de souligner que cet index était fortement corrélé au volume tumoral métabolique ( $R=0,96$ ).
- Un groupe d'index lié à l'hétérogénéité (*Correlation*) : mesure la dépendance linéaire des niveaux de gris dans l'image.



Nous avons étudié la variabilité du ratio Lésion/Striatum à 20 minutes de ces quatre index en fonction :

- du statut progression tumorale vraie ou lésion radio-induite établi à partir de l'analyse histologique ou du suivi clinico-radiologique à trois mois
- des deux paramètres ayant un potentiel impact sur les index de radiomiques : l'âge et le délai par rapport à la fin de la radiothérapie.

a. Variabilité du ratio en fonction du diagnostic final (cf. Figure 24)

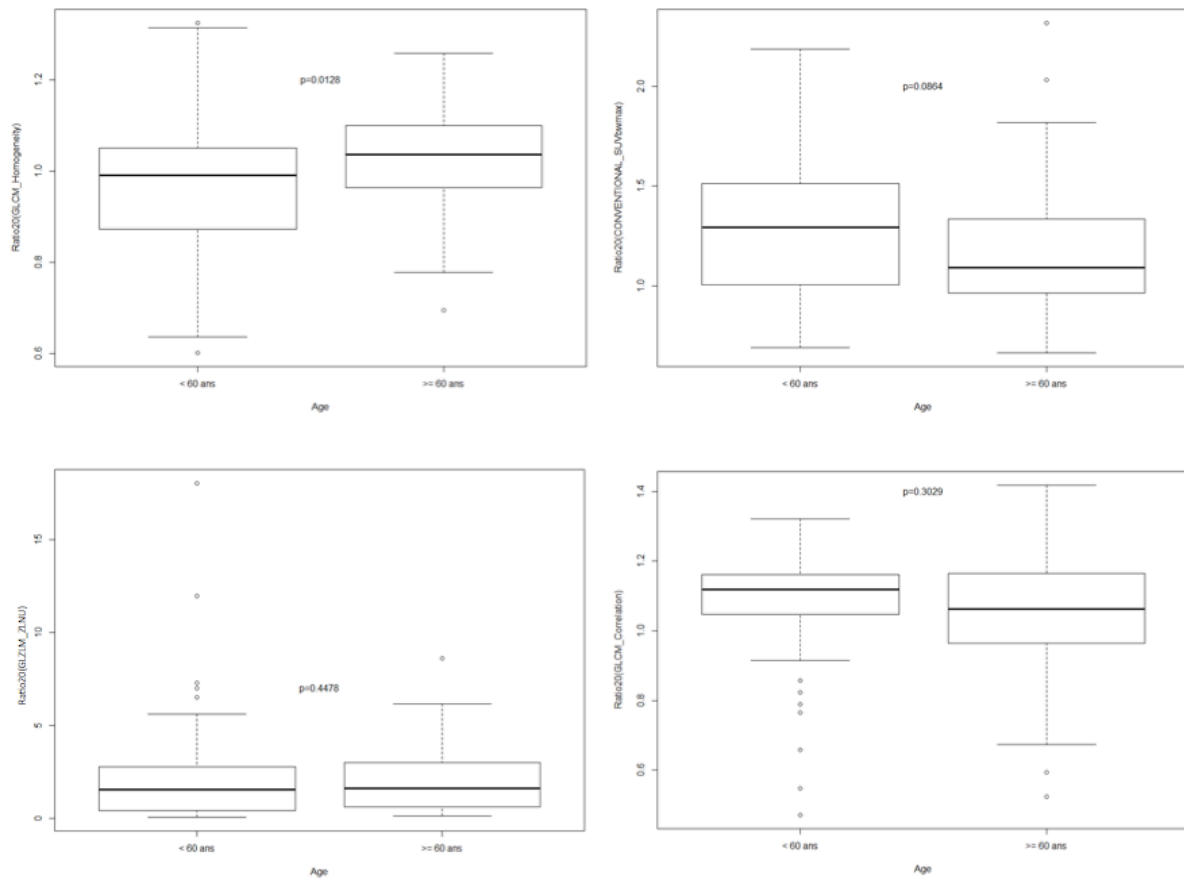


**Figure 24 :** Variabilité du ratio d'homogénéité, de SUVmax, de ZLNU et de Correlation en fonction du diagnostic final

Le ratio d'homogénéité augmente significativement dans les lésions radio-induites ( $p = 0.005$ ).

Les ratio de SUVmax, de ZLNU et de Correlation augmentent significativement dans les progressions tumorales vraies (respectivement  $p = 0.01$ ,  $p = 0.03$  et  $p = 0.01$ ).

b. Variabilité du ratio en fonction de l'âge (cf. *Figure 25*) et du délai post-radiothérapie (cf. *Figure 26*)

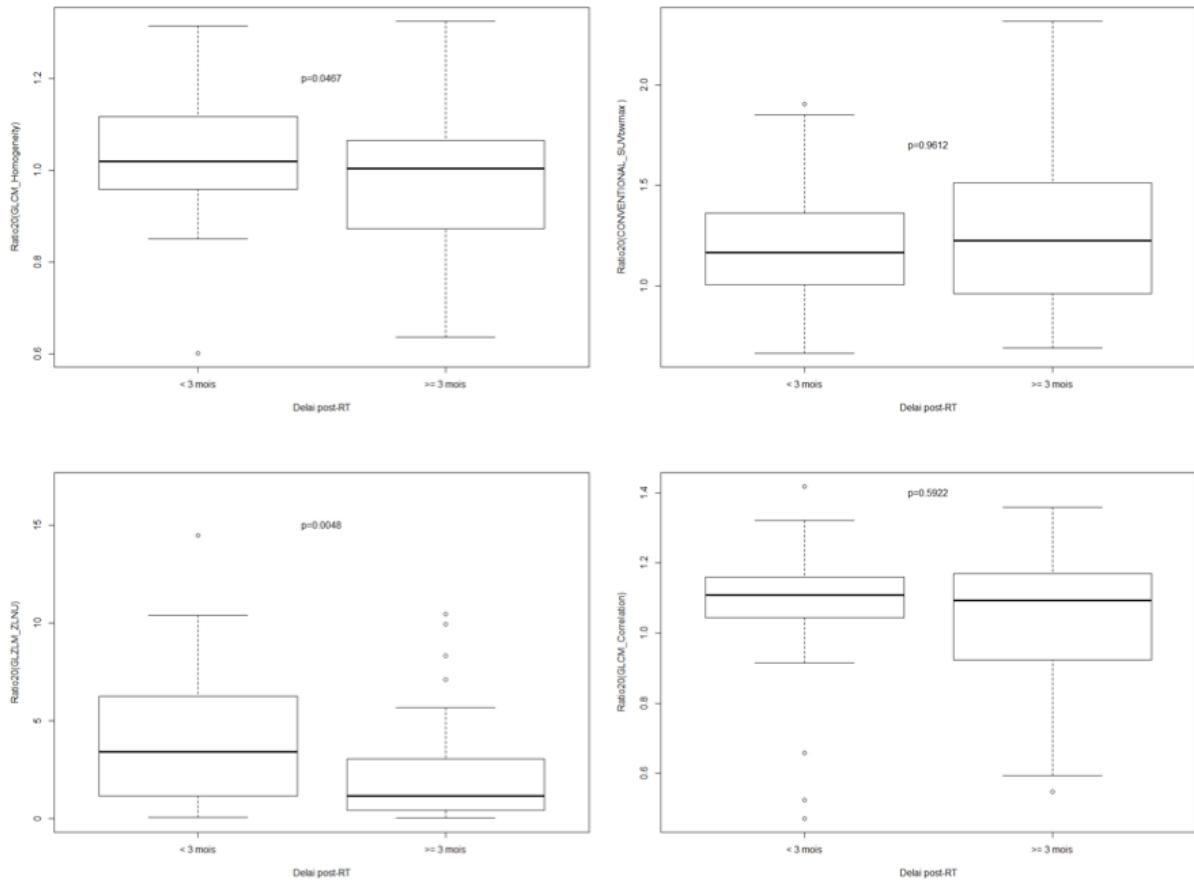


*Figure 25 : Variabilité du ratio en fonction de la tranche d'âge*

Seul le ratio d'homogénéité augmente significativement avec l'âge ( $p = 0.01$ ).

Alors qu'elle est semblable entre la lésion et le striatum avant 60 ans, elle est plus élevée par rapport au striatum chez les patients plus âgés.

Les ratios de SUVmax, de ZLNU et de *Correlation* ne varient pas significativement avec l'âge (respectivement  $p = 0.09$ ,  $p = 0.44$  et  $p = 0.30$ ).



**Figure 26 :** Variabilité du ratio en fonction du délai post-radiothérapie

Le ratio d'homogénéité varie significativement en fonction du délai post-radiothérapie ( $p = 0.04$ ).

Les lésions précoces sont discrètement plus homogènes que les striatum alors que les lésions plus tardives sont en moyenne aussi homogènes que le striatum.

Le ratio ZLNU varie significativement en fonction du délai depuis l'irradiation ( $p = 0.004$ ).

Le ZLNU est plus élevé dans les lésions précoces que dans le striatum alors qu'il est en moyenne égal à celui du striatum dans les lésions plus tardives.

Les ratios de SUVmax et de *Correlation* ne varient pas significativement en fonction du délai post-radiothérapie (respectivement  $p = 0.96$  et  $p = 0.59$ ).

## DISCUSSION

Notre étude montre que les valeurs quantitatives de plusieurs index de radiomiques, extraits de l'image TEP-Dopa cérébrale, sont significativement différentes entre les lésions radio-induites et les lésions de progression tumorale, et pourraient donc être utiles pour distinguer ces 2 entités pathologiques.

Cependant, nous montrons que ces index doivent être analysés avec précaution, du fait de l'influence d'autres paramètres cliniques, pouvant agir comme des facteurs confondants et perturber la valeur diagnostique de l'algorithme.

### ***Paramètres influençant les index radiomiques***

#### *1) Variabilité en fonction du sexe*

Le sexe avait une influence importante sur 47 index conventionnels, de forme ou de texture extraits à partir de la fixation striatale, traduisant une différence de fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA au sein des striata chez les hommes et chez les femmes. En particulier, on retrouvait une fixation plus intense de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA au niveau des noyaux gris centraux chez les femmes. Ceci concorde avec les conclusions de différentes études qui se sont intéressées aux différences de fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA ou de l' $^{123}\text{I}$ -ioflupane chez des sujets sains (126–130). Cette hyperfixation chez les femmes traduirait un taux plus important de dopamine stockée dans les vésicules pré-synaptiques et de plus nombreux transporteurs DaT (*Dopamine active Transporter*) sur la membrane pré-synaptique des neurones dopaminergiques par rapport aux hommes.

Nous avons également retrouvé une variabilité significative de plusieurs index de la lésion cérébrale en fonction du sexe, ce qui à notre connaissance n'a pas été documenté à ce jour.

#### *2) Variabilité en fonction de l'âge*

Contrairement aux données de la littérature qui mettent en évidence une diminution de la fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA en TEP comme de l' $^{123}\text{I}$ -ioflupane en DATscan avec l'âge à cause du processus d'atrophie cérébrale (126,127,131,132), notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative de l'intensité de fixation dans le striatum.

En revanche l'âge avait une influence sur certains index de texture extraits du striatum se répercutant dans le ratio Lésion/Striatum. Par exemple l'homogénéité était plus élevée chez les patients plus jeunes. Ceci peut s'expliquer par la perte physiologique de neurones de la voie nigro-striée avec l'âge, diminuant l'homogénéité de fixation des striata chez les patients plus âgés.

### 3) Variabilité en fonction du délai depuis la fin de la radiothérapie

D'après l'histoire naturelle des complications liées à la radiothérapie, les lésions survenant dans les trois mois après l'irradiation seraient liées à un phénomène de pseudoprogression alors que les lésions survenant plus tard seraient de la radionécrose. Néanmoins, le délai par rapport à la radiothérapie n'est pas strictement défini et il est possible que ces complications coexistent. La variabilité des index de volume et de texture en fonction du délai post-irradiation pourrait s'expliquer par les différences histologiques qui séparent la pseudoprogression de la radionécrose. Parmi les index approfondis, l'homogénéité et le ZLNU étaient significativement augmentés dans les lésions les plus précoces, qui sont le siège d'une inflammation plus marquée. Ainsi, des lésions plus homogènes et plus étendues pourraient refléter un recrutement plus important de cellules inflammatoires activées.

### 4) Analyse moléculaire et traitement lors de la TEP

Certains paramètres n'ont pas eu d'influence significative sur la fixation de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA dans la lésion comme dans le striatum : c'est le cas du statut MGMT, du Ki67 et de la prise de chimiothérapie notamment de Témzolomide.

Pourtant, dans certaines études, l'analyse radiomique avait permis de prédire les données moléculaires de la tumeur primitive, dont le statut MGMT ou le Ki67 (120–122).

Dans notre étude, l'analyse radiomique n'était pas corrélée aux caractéristiques moléculaires tumorales étudiées parce que la TEP-Dopa a été acquise à distance de l'exérèse chirurgicale initiale et donc à distance de l'analyse anatomopathologique initiale. Dans l'intervalle, la tumeur et ses caractéristiques moléculaires ont pu être modifiées avec le temps et sous l'effet des différents traitements que le patient a reçus. Aussi, 27 des 96 lésions étudiées correspondaient à des lésions radio-induites, qui n'ont pas les mêmes caractéristiques moléculaires qu'une tumeur gliale, notamment pas de mutation MGMT.

Certaines études seraient en faveur d'un impact de la prise de chimiothérapie sur la fixation cérébrale de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA, notamment de la prise de Témzolomide. Dans notre étude, la prise de Témzolomide lors de la TEP n'a pas eu d'influence sur les index extraits à partir de la lésion ou du striatum, même sur les index conventionnels d'intensité de fixation. Une étude italienne sur 120 patients atteints de gliome avait montré que la prise de Témzolomide diminuait significativement le niveau de fixation du bruit de fond cérébral et augmentait significativement le ratio de fixation entre la tumeur et le bruit de fond cérébral. Il n'y avait en revanche pas d'influence de la prise de Témzolomide sur la fixation des ganglions de la base (133). Nos résultats sur la fixation striatale concorde donc avec cette étude et appuie l'intérêt de choisir une VOI de référence striatale et non corticale.

### ***Index intéressants pour distinguer une progression tumorale de lésions radio-induites***

L'analyse radiomique des images TEP-Dopa à 20 minutes nous a permis d'extraire des informations intéressantes pour distinguer les progressions tumorales vraies des lésions radio-induites. A partir des 168 index radiomiques extraits, nous avons identifié quatre index dont les fluctuations étaient significativement liées au diagnostic de radio-lésion ou de progression tumorale : l'homogénéité, le SUVmax, le ZLNU et la *Correlation*. Une fixation plus intense, hétérogène et étendue était en faveur d'une progression tumorale alors qu'une fixation plus faible, homogène et limitée était en faveur d'une lésion radio-induite.

Devant les faiblesses de l'analyse visuelle actuellement utilisée, concluant notamment à un taux élevé de faux positifs, ces découvertes peuvent faire espérer l'existence d'une signature radiomique permettant d'aider au diagnostic différentiel entre progression tumorale vraie et radio-lésion. Néanmoins, il sera indispensable d'étudier ces variations sur une cohorte de validation.

### ***Limites de l'étude***

#### *1) Limites intrinsèques à la population étudiée*

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective.

Le gold standard pour diagnostiquer la récurrence tumorale ou les lésions radio-induites se basait sur une preuve anatomopathologique dès qu'elle était disponible, ou à défaut grâce au suivi clinico-radiologique à 3 mois.

Dans 69/96 cas, les patients n'avaient pas été opérés, le diagnostic était donc basé sur les données rétrospectives disponibles dans leur dossier médical et il n'était pas toujours aisé de trancher entre progression tumorale ou lésion radio-induite. De plus, les patients n'étaient pas tous suivis par le même oncologue ni dans le même Centre, la grande majorité des patients était suivie soit au C.H.U. de Nice soit au Centre de Lutte Contre le Cancer, le Centre Antoine Lacassagne. Les données disponibles pour le suivi des patients pouvaient différer entre les différents Centres ou médecins responsables.

Dans 27/96 cas, les patients ont été opérés suite à la TEP-Dopa : l'analyse anatomopathologique qui en découle concluait « récurrence de glioblastome » pour 23 patients et « radionécrose » pour seulement 4 patients. Même chez ces patients pour lesquels des données anatomo-pathologiques étaient disponibles, nous avons pu observer que le diagnostic entre récurrence tumorale et radionécrose était parfois difficile en raison de l'intrication possible de ces deux entités histologiques sur les prélèvements : il est possible que même l'analyse anatomo-pathologique ne puisse pas classer formellement certains patients en récurrence tumorale versus lésion radio-induite. Il existerait tout un panel de diagnostics intermédiaires où les stigmates des lésions radio-induites co-existeraient avec

des cellules tumorales plus ou moins agressives, dans des proportions différentes. De la même manière, nous avons vu que le glioblastome était une tumeur particulièrement hétérogène, il se peut également que les progressions tumorales aient des profils très différents d'un patient à l'autre, rendant encore plus délicat le diagnostic final.

### 2) *Limites liées à taille des données*

Dans l'analyse radiomique, la puissance du modèle prédictif dépend de la disponibilité de données suffisantes. Dans une classification binaire, la littérature conseille un minimum de 10 patients par groupe (108). Plus il y a de données cliniques ou génomiques analysées, plus le modèle prédictif est potentiellement performant, mais plus le nombre de patients nécessaires à la cohorte d'apprentissage est important. Pour un modèle complexe, un échantillon d'une centaine de patients est généralement préconisé (108). Dans notre étude, nous avons analysé 96 examens issus d'une cohorte de 87 patients. Il y avait 69 cas de progression tumorale vraie et 27 cas de lésions radio-induites. Le glioblastome est une maladie rare, avec une incidence annuelle estimée entre 3 et 5 nouveaux cas/100 000 habitants/an. Il est donc difficile de rassembler une cohorte de taille suffisante pour permettre une analyse radiomique de puissance importante. De plus, la radionécrose est une complication relativement peu fréquente chez les patients atteints de gliomes traités par radiothérapie. Dans notre étude, seuls 27 cas de lésions radio-induites ont été étudiés. L'important déséquilibre entre les groupes des progressions tumorales et des lésions radio-induites a pu perturber l'algorithme d'apprentissage qui risque, comme l'humain, de rencontrer des difficultés diagnostiques face à une lésion radio-induite et de créer des faux positifs.

### 3) *Limites liées à l'acquisition des images*

Tout d'abord, nous avons vu que le concept de radiomique reposait sur une analyse de voxels. Il est primordial d'obtenir des images les plus résolues possibles. Dans notre étude, les TEP-Dopa ont été acquises sur une machine TEP-TDM Biograph mCT (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), dont la résolution spatiale était comprise entre 5 et 6 mm.

Le ciblage d'une fonction par un radiopharmaceutique se fait à l'échelle moléculaire. Il semble logique que l'amélioration de la résolution des machines TEP permette d'améliorer la quantité et la qualité des informations à extraire dans les images acquises.

Les nouvelles technologies mises sur le marché comme l'avènement des TEP numériques depuis la fin des années 2010 ou l'explosion des algorithmes d'intelligence artificielle appliqués à la reconstruction des images tomographiques devraient répondre à ce manque de résolution et permettre d'acquérir des images de plus en plus informatives.

Enfin, certaines limites peuvent résider dans le manque de spécificité de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA pour les cellules tumorales. Plusieurs études ont montré qu'il y avait une hyperfixation des radiopharmaceutiques des acides aminés dans les cellules inflammatoires macrophagiques, astrocytaires ou lymphocytaires activées (81). De même, on peut observer une hyperfixation neuronale des radiopharmaceutiques des acides aminés suite à des crises d'épilepsie répétées, secondaire à un recrutement des transporteurs LAT (90). Ces fixations sont particulièrement gênantes dans le diagnostic différentiel entre récurrence et lésion radio-induite car les processus inflammatoires actifs comme les crises d'épilepsie sont des complications qu'on peut rencontrer dans ces deux pathologies. Si l'analyse radiomique et notamment des paramètres de textures au sein des lésions semble prometteuse pour différencier ces deux patterns de fixation, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que dans certains cas litigieux, aucun index ne puisse véritablement différencier les fixations tumorales des fixations inflammatoires des lésions radio-induites.

***Quelles pistes pour améliorer le diagnostic différentiel entre progression tumorale et lésion radio-induite à partir des images TEP-Dopa ?***

Tout d'abord, la littérature montre que l'IRM et plus particulièrement les séquences de diffusion, de perfusion et la spectro-IRM apportent des éléments intéressants pour le diagnostic différentiel entre récurrence ou radio-nécrose (62,103,112,113,123).

Si le concept d'imagerie hybride en médecine nucléaire est principalement lié à l'association d'une acquisition scanner à une acquisition TEP, il existe depuis 2011 des machines TEP-IRM. En générant une imagerie simultanée TEP et IRM, cette technologie permet d'obtenir des informations métaboliques, fonctionnelles, moléculaires et anatomiques avec une haute résolution. L'analyse texturale d'images de TEP-IRM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA pourrait avoir un grand potentiel pour augmenter la spécificité de l'imagerie.

Plus simplement, l'analyse radiomique pourrait se faire à la fois sur les images TEP-TDM à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA et sur les images IRM acquises dans un laps de temps court. Le potentiel de l'analyse combinée des caractéristiques de texture de l'IRM avec injection de Gadolinium et de la TEP-FET a été étudié par *Lohmann* et son équipe, pour différencier la récurrence de métastase cérébrale des lésions radio-induites (134). Avec une précision diagnostique de 89% (sensibilité 85% et spécificité 96%), l'analyse combinée des images TEP et IRM était plus performante que l'analyse des images IRM seule (précision 81%, sensibilité 67%, spécificité 90%) ou TEP seule (précision 83%, sensibilité 88%, spécificité 75%). Ces résultats encourageants pourraient s'appliquer dans l'étude des glioblastomes, d'autant plus qu'il semble aisé d'obtenir des images IRM et des images TEP-Dopa pour un même patient en routine clinique.



Aussi, d'autres analyses radiomiques comme le *Deep Learning* (ou *Réseaux neuronaux profonds*) pourraient apporter une aide précieuse dans l'extraction d'informations à partir d'imageries médicales. Dans la revue de la littérature publiée en avril 2020 par *Lohmann et al.* sur l'apport de la radiomique en neuro-oncologie, la technique du *Deep Learning* semblait offrir de meilleures performances diagnostiques pour l'ensemble des questions étudiées, que ce soit pour la classification initiale des gliomes, la prédiction du statut IDH1 ou MGMT, ou le diagnostic différentiel entre progression vraie et pseudoprogession (112). Cependant, dans cette méthode, les caractéristiques extraites dépendent fortement du nombre et de la qualité des données d'entrée, c'est pourquoi l'analyse radiomique par *Deep Learning* nécessite de plus larges cohortes d'apprentissage par rapport à la technique de *Machine Learning*. Les gliomes étant des tumeurs rares, l'utilisation du *Deep Learning* en neuro-oncologie risque d'être limitée.

C'est pourquoi il est primordial de rassembler les données acquises dans différents Centres : pour augmenter la puissance statistique et améliorer la précision diagnostique des analyses radiomiques quelle que soit la méthode utilisée.

Alors que plusieurs études ont montré que les index radiomiques étaient sensibles aux paramètres d'acquisition et de reconstruction des images, l'équipe de *Orlhac* a récemment proposé et validé l'utilisation d'une méthode d'harmonisation nommée *ComBat*, initialement développée dans la génomique, permettant de gommer l'effet Centre tout en préservant les informations physiopathologiques contenues dans les images (135,136). Cette harmonisation des données pourrait permettre d'extrapoler plus facilement les signatures radiomiques découvertes d'un Centre à l'autre.

Les résultats de l'essai multicentrique français *POSEIDON* (*POSitron Emission Imaging Using 18F-FDOPA in Neurooncology*) mené par *Darcourt et al.*, qui étudie l'impact de la TEP-Dopa sur les décisions thérapeutiques dans les gliomes de haut grade déjà traités devraient être publiés prochainement. Il a permis de rassembler 110 examens TEP-Dopa acquis entre décembre 2015 et juin 2020 (137). Il serait intéressant d'ajouter cette cohorte à notre étude en utilisant la méthode d'harmonisation *ComBat* pour renforcer notre analyse ou valider une éventuelle signature radiomique.

## RÉFÉRENCES

1. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro-Oncol.* nov 2012;14(Suppl 5):v1-49.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncol.* 1 oct 2018;20(suppl\_4):iv1-86.
3. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro-Oncol.* 01 2019;21(Suppl 5):v1-100.
4. Woehrer A, Bauchet L, Barnholtz-Sloan JS. Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies. *Curr Opin Neurol.* déc 2014;27(6):666-74.
5. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. Épidémiologie des glioblastomes. *Neurochirurgie.* 1 déc 2010;56(6):433-40.
6. Référentiel Glioblastome (grade IV OMS) - ANOCEF - 2018 [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/02/anocef\\_referentiel\\_glioblastome2018.pdf](https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/02/anocef_referentiel_glioblastome2018.pdf)
7. Cancer tomorrow [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/tomorrow/home>
8. A classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis, with a correlated study of prognosis. By Percival Bailey and Harvey Cushing. Medium 8vo. Pp. 175, with 108 illustrations. 1926. Philadelphia, London, and Montreal: J. B. Lippincott Company. 21s. net. *BJS Br J Surg.* 1927;14(55):554-5.
9. Kernohan JW, Mabon RF. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 2 févr 1949;24(3):71-5.
10. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 26 sept 2008;321(5897):1807-12.
11. Figarella-Branger D, Colin C, Tchoghandjian A, Baeza N, Bouvier C. Glioblastomes : oncogène et bases biologiques. *Neurochirurgie.* 1 déc 2010;56(6):441-8.
12. 1Généralités FLJ 2017.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://plateformes-sante-instn.cea.fr/desmn/\\_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/desmn/Cours/2019\\_Supports%20de%20cours%20UV4%20-%20UV7/UV5%20-%20Onco-Neurologie/1G%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s%20FLJ%202017.pdf&action=default](https://plateformes-sante-instn.cea.fr/desmn/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/desmn/Cours/2019_Supports%20de%20cours%20UV4%20-%20UV7/UV5%20-%20Onco-Neurologie/1G%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s%20FLJ%202017.pdf&action=default)
13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016;131(6):803-20.

14. 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*. 1 mai 2009;10(5):459-66.
15. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 mars 2005;352(10):997-1003.
16. Vollmann-Zwerenz A, Leidgens V, Feliciello G, Klein CA, Hau P. Tumor Cell Invasion in Glioblastoma. *Int J Mol Sci [Internet]*. mars 2020 [cité 12 sept 2020];21(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139341/>
17. Harris AL. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer*. janv 2002;2(1):38-47.
18. Cassavaugh J, Lounsbury KM. Hypoxia-mediated biological control. *J Cell Biochem*. mars 2011;112(3):735-44.
19. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1 nov 2007;114(5):443-58.
20. StrateGlio : Essai de phase III évaluant le bénéfice d'une intensification du traitement par témozolomide pour les glioblastomes de l'adulte [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/ac\\_2019\\_0009\\_jarde\\_strateglio\\_theme\\_cd\\_2019\\_02\\_20\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/ac_2019_0009_jarde_strateglio_theme_cd_2019_02_20_vd.pdf)
21. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 3rd ed. *Radiology*. 1 sept 2005;236(3):1010-1010.
22. Netgen. Regards récents sur la barrière hémato-encéphalique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-14/30272>
23. Réunion de concertation pluridisciplinaire - Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion\\_de\\_concertation\\_pluridisciplinaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf)
24. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. août 2001;95(2):190-8.
25. Lacroix M, Toms SA. Maximum safe resection of glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2014;32(8):727-8.
26. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2014;32(8):774-82.
27. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)*. juin 2011;153(6):1211-8.

28. Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperrière N, et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol.* juin 2007;14(3):110-7.
29. Sanai N, Polley M-Y, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* juill 2011;115(1):3-8.
30. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncol.* 1 avr 2003;5(2):79-88.
31. Pallud J, Neurochirurgie C de N-O of the SF de, Audureau E, Neurochirurgie C de N-O of the SF de, Noel G, Neurochirurgie C de N-O of the SF de, et al. Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort. *Neuro-Oncol.* 1 déc 2015;17(12):1609-19.
32. Chua J, Nafziger E, Leung D. Evidence-Based Practice: Temozolomide Beyond Glioblastoma. *Curr Oncol Rep.* 05 2019;21(4):30.
33. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med.* 10 mars 2005;352(10):987-96.
34. Feuvret L, Antoni D, Biau J, Truc G, Noël G, Mazon J-J. Référentiels d'irradiation des gliomes. *Cancer/Radiothérapie.* 1 sept 2016;20:S69-79.
35. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro-Oncol.* 1 août 2017;19(8):1119-26.
36. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2004;22(9):1583-8.
37. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2012;13(9):916-26.
38. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med.* 12 avr 2007;356(15):1527-35.
39. Perry JR, Laperrière N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med.* 16 mars 2017;376(11):1027-37.
40. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, Gallia GL, Blakeley J, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival: Clinical article. *J Neurosurg.* 1 avr 2013;118(4):812-20.

41. Lu VM, Jue TR, McDonald KL, Rovin RA. The Survival Effect of Repeat Surgery at Glioblastoma Recurrence and its Trend: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 1 juill 2018;115:453-459.e3.
42. Patel M, Siddiqui F, Jin J-Y, Mikkelsen T, Rosenblum M, Movsas B, et al. Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neurooncol.* 9 déc 2008;92(2):185.
43. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2010;28(18):3048-53.
44. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol.* sept 2009;64(4):769-75.
45. Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V, et al. A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* mars 2009;92(1):79-86.
46. Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C, et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol.* mai 2011;102(3):417-24.
47. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 1 oct 2009;27(28):4733-40.
48. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* 20 oct 2007;25(30):4722-9.
49. Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma—An update. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 mars 2016;99:389-408.
50. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol.* 10 avr 2010;28(11):1963-72.
51. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* avr 2017;14(2):307-20.
52. Sharma M, Juthani RG, Vogelbaum MA. Updated response assessment criteria for high-grade glioma: beyond the MacDonald criteria. *Chin Clin Oncol.* août 2017;6(4):37-37.
53. Sanghvi D. Post-treatment imaging of high-grade gliomas. *Indian J Radiol Imaging.* 2015;25(2):102-8.
54. Clarke JL, Chang S. Pseudoprogression and pseudoresponse: Challenges in brain tumor imaging. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 1 mai 2009;9(3):241-6.

55. Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang W-T, Chen P-J, Yeo P, Wang M, et al. A “Vascular Normalization Index” as Potential Mechanistic Biomarker to Predict Survival after a Single Dose of Cediranib in Recurrent Glioblastoma Patients. *Cancer Res.* 1 juill 2009;69(13):5296-300.
56. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, Boxerman JL, Kaufmann TJ. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol.* sept 2017;134(3):495-504.
57. Robbins M, Greene-Schloesser D, Peiffer AM, Shaw E, Chan MD, Wheeler KT. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol [Internet].* 2012 [cité 12 sept 2020];2. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2012.00073/full>
58. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *The Neurologist.* juill 2003;9(4):180-8.
59. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PAES, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer.* 15 juill 2008;113(2):405-10.
60. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2008;26(13):2192-7.
61. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* oct 2015;125(1):149-56.
62. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* nov 2000;217(2):377-84.
63. Masson E. Radionécrose après traitement des gliomes malins et des métastases cérébrales : un challenge diagnostique en IRM [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/931795/radionecrose-apres-traitement-des-gliomes-malins-e>
64. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro-Oncol.* 1 sept 2013;15(9):1257-63.
65. Challenges With the Diagnosis and Treatment of Cerebral Radiation Necrosis- *ClinicalKey [Internet].* [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/playContent/1-s2.0-S0360301613005476?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0360301613005476%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
66. Masson E. Le bévacizumab dans le traitement des radionécroses cérébrales [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/285945>
67. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System- *ClinicalKey [Internet].* [cité 13 sept 2020]. Disponible

sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/playContent/1-s2.0-S0360301610000118?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0360301610000118%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>

68. Norris AM, Carrington BM, Slevin NJ. Late radiation change in the CNS: MR imaging following gadolinium enhancement. *Clin Radiol.* mai 1997;52(5):356-62.
69. Sadraei NH, Dahiya S, Chao ST, Murphy ES, Osei-Boateng K, Xie H, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with bevacizumab: the Cleveland clinic experience. *Am J Clin Oncol.* juin 2015;38(3):304-10.
70. Henaine AM. Évaluation clinique et médico-économique des produits de santé innovants en cancérologie: exemples appliqués au cancer colorectal et au glioblastome. :293.
71. Retour d'expérience sur la TEP cérébrale à la [18F]-Fluoro-DOPA dans le diagnostic différentiel entre radionécrose et progression des tumeurs cérébrales primitives et secondaires irradiées [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-12339>
72. Lonjon M, Mondot L, Lonjon N, Chanalet S. Chemins cliniques des glioblastomes et neuroradiologie. *Neurochirurgie.* 1 déc 2010;56(6):449-54.
73. P P, H B, D D, G A, P C, A JT, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncol.* 8 août 2016;19(1):118-27.
74. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro-Oncol.* mai 2013;15(5):515-34.
75. Zeng Q-S, Li C-F, Liu H, Zhen J-H, Feng D-C. Distinction between recurrent glioma and radiation injury using magnetic resonance spectroscopy in combination with diffusion-weighted imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2007;68(1):151-8.
76. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncol.* 1 sept 2016;18(9):1199-208.
77. Verger A, Langen K-J. PET Imaging in Glioblastoma: Use in Clinical Practice. In: De Vleeschouwer S, éditeur. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469986/>
78. Moreau A, Febvey O, Mognetti T, Frappaz D, Kryza D. Contribution of Different Positron Emission Tomography Tracers in Glioma Management: Focus on Glioblastoma. *Front Oncol* [Internet]. 1 nov 2019 [cité 13 sept 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839136/>
79. Gulyás B, Halldin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of.* avr 2012;56(2):173-90.

80. Charnley N, West CM, Barnett CM, Brock C, Bydder GM, Glaser M, et al. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2006;66(2):331-8.
81. Nihashi T, Dahabreh IJ, Terasawa T. Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* mai 2013;34(5):944-50, S1-11.
82. Spence AM, Muzi M, Graham MM, O'Sullivan F, Link JM, Lewellen TK, et al. 2-[(18)F]Fluoro-2-deoxyglucose and glucose uptake in malignant gliomas before and after radiotherapy: correlation with outcome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* avr 2002;8(4):971-9.
83. Rozental JM, Levine RL, Mehta MP, Kinsella TJ, Levin AB, Algan O, et al. Early changes in tumor metabolism after treatment: the effects of stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* mai 1991;20(5):1053-60.
84. Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* nov 2000;41(11):1861-7.
85. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer.* 20 juin 2001;96(3):191-7.
86. Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, et al. Re-evaluation of Amino Acid PET Studies: Can the Protein Synthesis Rates in Brain and Tumor Tissues Be Measured In Vivo? *J Nucl Med.* 11 janv 1993;34(11):1936-43.
87. Langen K-J, Watts C. Amino acid PET for brain tumours — ready for the clinic? *Nat Rev Neurol.* juill 2016;12(7):375-6.
88. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2019;46(3):540-57.
89. Treglia G, Muoio B, Trevisi G, Mattoli MV, Albano D, Bertagna F, et al. Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/CT with Different Tracers for Brain Tumors: A Systematic Review of Published Meta-Analyses. *Int J Mol Sci.* janv 2019;20(19):4669.
90. Hutterer M, Ebner Y, Riemenschneider MJ, Willuweit A, McCoy M, Egger B, et al. Epileptic Activity Increases Cerebral Amino Acid Transport Assessed by 18F-Fluoroethyl-L-Tyrosine Amino Acid PET: A Potential Brain Tumor Mimic. *J Nucl Med.* 1 janv 2017;58(1):129-37.
91. Muoio B, Giovanella L, Treglia G. Recent Developments of 18F-FET PET in Neuro-oncology. *Curr Med Chem.* 2018;25(26):3061-73.
92. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* janv 1999;40(1):205-12.
93. Heiss WD, Wienhard K, Wagner R, Lanfermann H, Thiel A, Herholz K, et al. F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juill 1996;37(7):1180-2.



94. Huang S-C, Yu D-C, Barrio JR, Grafton S, Melega WP, Hoffman JM, et al. Kinetics and Modeling of I-6-[18F]Fluoro-DOPA in Human Positron Emission Tomographic Studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1 nov 1991;11(6):898-913.
95. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2007;48(10):1651-61.
96. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET Imaging of Brain Tumors: Comparison Study with 18F-FDG PET and Evaluation of Diagnostic Accuracy. *J Nucl Med.* 6 janv 2006;47(6):904-11.
97. Lizarraga KJ, Allen-Auerbach M, Czernin J, DeSalles AAF, Yong WH, Phelps ME, et al. 18F-FDOPA PET for Differentiating Recurrent or Progressive Brain Metastatic Tumors from Late or Delayed Radiation Injury After Radiation Treatment. *J Nucl Med.* 1 janv 2014;55(1):30-6.
98. Humbert O, Bourg V, Mondot L, Gal J, Bondiau P-Y, Fontaine D, et al. 18F-DOPA PET/CT in brain tumors: impact on multidisciplinary brain tumor board decisions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 mars 2019;46(3):558-68.
99. Herrmann K, Czernin J, Cloughesy T, Lai A, Pomykala KL, Benz MR, et al. Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. *Neuro-Oncol.* avr 2014;16(4):603-9.
100. Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2013;40(7):1025-35.
101. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncol.* mars 2014;16(3):434-40.
102. Youland RS, Pafundi DH, Brinkmann DH, Lowe VJ, Morris JM, Kemp BJ, et al. Prospective trial evaluating the sensitivity and specificity of 3,4-dihydroxy-6-[18F]-fluoro-L-phenylalanine (18F-DOPA) PET and MRI in patients with recurrent gliomas. *J Neurooncol.* 1 mai 2018;137(3):583-91.
103. Cicone F, Filss CP, Minniti G, Rossi-Espagnet C, Papa A, Scaringi C, et al. Volumetric assessment of recurrent or progressive gliomas: comparison between F-DOPA PET and perfusion-weighted MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 mai 2015;42(6):905-15.
104. Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, et al. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. *Eur J Radiol.* août 2009;71(2):242-8.
105. O'Connor JPB, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker GJM, Jackson A. Imaging Intratumor Heterogeneity: Role in Therapy Response, Resistance, and Clinical Outcome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 janv 2015;21(2):249-57.
106. Orhac F. Au-delà de la mesure de SUV en imagerie TEP: propriétés et potentiel des paramètres de texture pour caractériser les tumeurs. :196.

107. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 1 mars 2012;48(4):441-6.
108. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 18 nov 2015;278(2):563-77.
109. Radiomics: How to Make Medical Images Speak? [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://ercim-news.ercim.eu/en118/special/radiomics-how-to-make-medical-images-speak>
110. Orlhac F. Radiomique, analyse de texture et IA en imagerie - F. Orlhac - Innovations technologiques - INSTN [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: [https://plateformes-sante-instn.cea.fr/desmn/\\_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/desmn/Optionnels/Innovations%20technologiques%20en%20m%C3%A9decine%20nucl%C3%A9aire/2020/2020\\_09\\_INSTN\\_Orlhac.pdf&action=default](https://plateformes-sante-instn.cea.fr/desmn/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/desmn/Optionnels/Innovations%20technologiques%20en%20m%C3%A9decine%20nucl%C3%A9aire/2020/2020_09_INSTN_Orlhac.pdf&action=default)
111. Reuzé S. Extraction et analyse de biomarqueurs issus des imageries TEP et IRM pour l'amélioration de la planification de traitement en radiothérapie. :217.
112. Lohmann P, Galldiks N, Kocher M, Heinzl A, Filss CP, Stegmayr C, et al. Radiomics in neuro-oncology: Basics, workflow, and applications. *Methods* [Internet]. 6 juin 2020 [cité 2 oct 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1046202319303172>
113. Lohmann P, Kocher M, Steger J, Galldiks N. Radiomics derived from amino-acid PET and conventional MRI in patients with high-grade gliomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. sept 2018;62(3):272-80.
114. Cho H, Lee S, Kim J, Park H. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. *PeerJ*. 22 nov 2018;6:e5982.
115. Pyka T, Gempt J, Hiob D, Ringel F, Schlegel J, Bette S, et al. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 janv 2016;43(1):133-41.
116. Zhou H, Chang K, Bai HX, Xiao B, Su C, Bi WL, et al. Machine learning reveals multimodal MRI patterns predictive of isocitrate dehydrogenase and 1p/19q status in diffuse low- and high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 1 avr 2019;142(2):299-307.
117. Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, Steger J, Stoffels G, Blau T, et al. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep*. 6 sept 2018;8(1):13328.
118. Li Z-C, Bai H, Sun Q, Li Q, Liu L, Zou Y, et al. Multiregional radiomics features from multiparametric MRI for prediction of MGMT methylation status in glioblastoma multiforme: A multicentre study. *Eur Radiol*. 1 sept 2018;28(9):3640-50.
119. Xi Y, Guo F, Xu Z, Li C, Wei W, Tian P, et al. Radiomics signature: A potential biomarker for the prediction of MGMT promoter methylation in glioblastoma. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(5):1380-7.
120. Kong Z, Lin Y, Jiang C, Li L, Liu Z, Wang Y, et al. 18F-FDG-PET-based Radiomics signature predicts MGMT promoter methylation status in primary diffuse glioma. *Cancer Imaging*

- [Internet]. 19 août 2019 [cité 2 oct 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6701097/>
121. Qian J, Herman MG, Brinkmann DH, Laack NN, Kemp BJ, Hunt CH, et al. Prediction of MGMT Status for Glioblastoma Patients Using Radiomics Feature Extraction From 18F-DOPA-PET Imaging. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 4 juill 2020 [cité 16 oct 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301620313936>
  122. Kong Z, Li J, Liu Z, Liu Z, Zhao D, Cheng X, et al. Radiomics signature based on FDG-PET predicts proliferative activity in primary glioma. *Clin Radiol*. 1 oct 2019;74(10):815.e15-815.e23.
  123. Kim JY, Park JE, Jo Y, Shim WH, Nam SJ, Kim JH, et al. Incorporating diffusion- and perfusion-weighted MRI into a radiomics model improves diagnostic performance for pseudoprogression in glioblastoma patients. *Neuro-Oncol*. 19 févr 2019;21(3):404-14.
  124. Lohmann P, Elahmadawy MA, Werner J, Rapp M, Ceccon G, Fink GR, et al. OS9.6 Diagnosis of pseudoprogression using FET PET radiomics. *Neuro-Oncol*. 6 sept 2019;21(Supplement\_3):iii19-iii19.
  125. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 15 août 2018;78(16):4786-9.
  126. Eusebio A, Azulay J-P, Ceccaldi M, Girard N, Mundler O, Guedj E. Voxel-based analysis of whole-brain effects of age and gender on dopamine transporter SPECT imaging in healthy subjects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2012;39(11):1778-83.
  127. Toch S-R, Poussier S, Micard E, Bertaux M, Van Der Gucht A, Chevalier E, et al. Physiological Whole-Brain Distribution of [18F]FDOPA Uptake Index in Relation to Age and Gender: Results from a Voxel-Based Semi-quantitative Analysis. *Mol Imaging Biol*. juin 2019;21(3):549-57.
  128. Laakso A, Vilkmann H, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Syvälahti E, et al. Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Biol Psychiatry*. 1 oct 2002;52(7):759-63.
  129. Yamamoto H, Arimura S, Nakanishi A, Shimo Y, Motoi Y, Ishiguro K, et al. Age-related effects and gender differences in Japanese healthy controls for [123I] FP-CIT SPECT. *Ann Nucl Med*. juin 2017;31(5):407-12.
  130. Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JB, van Royen EA. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med*. juill 2000;27(7):867-9.
  131. Martin WRW, Palmer MR, Patlak CS, Calne DB. Nigrostriatal function in humans studied with positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1989;26(4):535-42.
  132. Cordes M, Snow BJ, Cooper S, Schulzer M, Pate BD, Ruth TJ, et al. Age-dependent decline of nigrostriatal dopaminergic function: A positron emission tomographic study of grandparents and their grandchildren. *Ann Neurol*. 1994;36(4):667-70.
  133. Carideo L, Minniti G, Mamede M, Scaringi C, Russo I, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake parameters in glioma: effects of patients' characteristics and prior treatment history. *Br J*

Radiol [Internet]. avr 2018 [cité 16 oct 2020];91(1084). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5965988/>

134. Lohmann P, Kocher M, Ceccon G, Bauer EK, Stoffels G, Viswanathan S, et al. Combined FET PET/MRI radiomics differentiates radiation injury from recurrent brain metastasis. *NeuroImage Clin.* 1 janv 2018;20:537-42.
135. Orhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, et al. A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET. *J Nucl Med.* 8 janv 2018;59(8):1321-8.
136. Orhac F, Humbert O, Boughdad S, Lasserre M, Soussan M, Nioche C, et al. Validation of a harmonization method to correct for SUV and radiomic features variability in multi-center studies. *J Nucl Med.* 5 janv 2018;59(supplement 1):288-288.
137. Centre Antoine Lacassagne. Study of the Impact of 18F-FDOPA Positron Emission Tomography on Therapeutic Proposals Made at Neurooncology Multidisciplinary Case Conferences [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 juill [cité 5 nov 2020]. Report No.: NCT02631655. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631655>

Liste des abréviations

<sup>11</sup>C-MET : L-[methyl-<sup>11</sup>C]-Méthionine

<sup>18</sup>F-DOPA : 3,4-Dihydroxy-6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-phenylalanine

<sup>18</sup>F-FDG : 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose

<sup>18</sup>F-FET : O-(2-[<sup>18</sup>F] fluoroethyl)-L-tyrosine

AAAD : *Aromatic Amino-Acid Decarboxylase*

ADC : *Apparent Diffusion Coefficient*

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOCEF : Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française

C-met : *tyrosine-protein kinase Met*

COMT : Catéchol-O-Méthyltransférase

EORTC : *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

FDA : 6-fluorodopamine;

FDOPAC : *6-fluoro-3,4-dihydroxyphenylacetic acid*

FDOPAC : *6-fluoro-3,4-dihydroxyphenylacetic acid*

FHVA : *6-fluorohomovanillic acid*

FLAIR : *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

GLCM : *Gray Level Co-occurrence Matrix* ou matrice de co-occurrence

GLNU : *Gray-Level Non-Uniformity*

GLRLM : *Gray Level Run-Lenght Matrix*

GLRLM : *Gray-Level Run Length Matrix* ou matrice des longueurs des séries homogènes

GLSZM : *Gray Level Size-Zone Matrix*

GLUT : *Glucose Transporter*

GLZLM : *Gray-Level Zone Length Matrix* ou matrice des longueurs des zones homogènes

Gy : Gray

HGRE : *High Gray-level Run Emphasis*

HGZE : *High Gray-level Zone Emphasis*

HIF : *Hypoxemia Inductible Factor*

IDH1 : Isocytrate déshydrogénase 1

INSTN : Institut national des sciences et techniques nucléaires

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LAT : *Large Amino acid Transporter*

LGRE : *Low Gray-level Run Emphasis*

LGZE : *Low Gray-level Zone Emphasis*

LIFEx® : *Local Image Features Extraction*

LRE : *Long-Run Emphasis*

LRHGE : *Long-Run High Gray-level Emphasis*

LRLGE : *Long-Run Low Gray-level Emphasis*

LZE : *Long-Zone Emphasis*

LZHGE : *Long-Zone High Gray-level Emphasis*

LZLGE : *Long-Zone Low Gray-level Emphasis*

MGMT : 06-methylguanine-DNA methyl transferase

NAA : N Acétyl Aspartate

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NGLDM : *Neighborhood Gray-Level Difference Matrix* ou matrice de différences des niveaux de gris

NOS : *Non Otherwise Specified*

OMFD = L-3,4-dihydroxy-6-fluoro-3-O-methyl- phenylalanine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSEM : *Ordered Subset Expectation Maximization*

PSF : *Point-Spread Function*

RANO : *Response Assessment in Neuro-Oncology*

rCBV : *relative Cerebral Blood Volume*

RLNU : *Run Length Non-Uniformity*

ROC : *Receiver Operating Characteristic*

RP : *Run Percentage*

RT : Radiothérapie

SRE : *Short-Run Emphasis*

SRHGE : *Short-Run High Gray-level Emphasis*

SRLGE : *Short-Run Low Gray-level Emphasis*

SUV : *Standardized Uptake Value* ou valeur de fixation normalisée

SZE : *Short-Zone Emphasis*

SZHGE : *Short-Zone High Gray-level Emphasis*

SZLGE : *Short-Zone Low Gray-level Emphasis*

TBR : *Tumor/Brain Ratio*

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TSR : *Tumor/Striatum Ratio*

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

VOI-S : *Volume of Interest in Striatum*

VOI-T : *Volume of Interest in Tumor*

VPN : Valeur Prédicative Négative

VPP : Valeur Prédicative Positive

ZLNU : *Zone Length Non-Uniformity*

ZP : *Zone Percentage*

### Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.