



HAL
open science

L'analyse radiomique combinée de la TEP à la [18F]-DOPA et de l'IRM pour différencier récurrence tumorale et radionécrose après radiothérapie des tumeurs gliales : étude pilote

Pierre Méneret

► To cite this version:

Pierre Méneret. L'analyse radiomique combinée de la TEP à la [18F]-DOPA et de l'IRM pour différencier récurrence tumorale et radionécrose après radiothérapie des tumeurs gliales : étude pilote. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-04005937

HAL Id: dumas-04005937

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04005937v1>

Submitted on 27 Feb 2023

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Pierre MÉNERET

Né le 21/02/1995 à La Rochelle

**L'analyse radiomique
combinée de la TEP à la
[¹⁸F]-DOPA et de l'IRM
pour différencier
récidive tumorale et
radionécrose après
radiothérapie des
tumeurs gliales : étude
pilote.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 29/09/2021**

devant le jury composé de :

Florence LE JEUNE

PU-PH - Médecine Nucléaire - Centre Eugène
Marquis - Rennes / Présidente du Jury

Jean-Yves GAUVRIT

PU-PH - Radiologie et imagerie médicale - CHU
Rennes / Examinateur

Joël CASTELLI

MCU-PH - Radiothérapie - Centre Eugène Marquis -
Rennes / Examinateur

Élodie VAULÉON

Praticien spécialiste de CLCC - Centre Eugène
Marquis - Rennes / Examinateur

Antoine GIRARD

Praticien spécialiste de CLCC - Centre Eugène
Marquis - Rennes / Directeur de thèse



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Pierre MÉNERET

Né le 21/02/1995 à La Rochelle

**L'analyse radiomique
combinée de la TEP à la
[¹⁸F]-DOPA et de l'IRM
pour différencier
récidive tumorale et
radionécrose après
radiothérapie des
tumeurs gliales : étude
pilote.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 29/09/2021**

devant le jury composé de :

Florence LE JEUNE

PU-PH - Médecine Nucléaire - Centre Eugène
Marquis - Rennes / Présidente du Jury

Jean-Yves GAUVRIT

PU-PH - Radiologie et imagerie médicale - CHU
Rennes / Examinateur

Joël CASTELLI

MCU-PH - Radiothérapie - Centre Eugène Marquis -
Rennes / Examinateur

Élodie VAULÉON

Praticien spécialiste de CLCC - Centre Eugène
Marquis - Rennes / Examinateur

Antoine GIRARD

Praticien spécialiste de CLCC - Centre Eugène
Marquis - Rennes / Directeur de thèse

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS au 01/09/2020

NOM	PRÉNOM	TITRE	SOUS-SECTION CNU
ANNE-GALIBERT	Marie-Dominique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET	Edouard	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BELAUD-ROTUREAU	Marc-Antoine	PU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
BELLISSANT	Eric	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BELOEIL	Hélène	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
BENDAVID	Claude	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH	Karim	PU-PH	Urologie
BEUCHEE	Alain	PU-PH	Pédiatrie
BONAN	Isabelle	PU-PH	Médecine physique et de réadaptation
BONNET	Fabrice	PU-PH	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BOUDJEMA	Karim	PU-PH	Chirurgie viscérale et digestive
BOUGET	Jacques	Professeur Emérite	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
BOUGUEN	Guillaume	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRASSIER	Gilles	PU-PH	Neurochirurgie
BRETAGNE	Jean-François	Professeur Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRISSOT	Pierre	Professeur Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CARRE	François	Professeur Emérite	Physiologie
CATTOIR	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHALES	Gérard	Professeur Emérite	Rhumatologie
COGNÉ	Michel	PU-PH	Immunologie

CORBINEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA	Marc	PU-PH	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DAUBERT	Claude	Professeur Emérite	Cardiologie
DAVID	Véronique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN	Jacques	Professeur Associé	Pédopsychiatrie ; addictologie
DE CREVOISIER	Renaud	PU-PH	Cancérologie ; radiothérapie Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DECAUX	Olivier	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
DESRUES	Benoît	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DEUGNIER	Yves	Professeur Emérite	Cardiologie
DONAL	Erwan	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DRAPIER	Dominique	PU-PH	Dermato-vénérologie
DUPUY	Alain	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ECOFFEY	Claude	PU-PH	Neurologie
EDAN	Gilles	Professeur en surnombre	
FERRE	Jean-Christophe	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
FEST	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
FLECHER	Erwan	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GANDEMÉR	Virginie	PU-PH	Pédiatrie
GANDON	Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GANGNEUX	Jean-Pierre	PU-PH	Parasitologie et mycologie
GARIN	Etienne	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
GARLANTEZEC	Ronan	PU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GAUVRIT	Jean-Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GODEY	Benoît	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL	Pascal	PU-PH	Rhumatologie

GUILLE	François	PU-PH Professeur Emérite au 01/11/2020	Urologie
GUYADER	Dominique	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
HAEGELEN	Claire	PU-PH	Anatomie
HOUOT	Roch	PU-PH	Hématologie ; transfusion
JEGO	Patrick	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
JEGOUX	Franck	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU	Stéphane	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
KAYAL	Samer	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LAMY DE LA CHAPELLE	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
LAVIOLLE	Bruno	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
LAVOUE	Vincent	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LE BRETON	Hervé	PU-PH	Cardiologie
LE TULZO	Yves	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
LECLERCQ	Christophe	PU-PH	Cardiologie
LEDERLIN	Mathieu	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
LEGUERRIER	Alain	Professeur Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LE JEUNE	Florence	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE	Jean	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LIEVRE	Astrid	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MABO	Philippe	PU-PH	Cardiologie
MAHE	Guillaume	PU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT	Yannick	Professeur Emérite	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

MATHIEU-SANQUER	Romain	PU-PH	Urologie
MENER	Eric	Professeur associé	Médecine générale
MICHELET	Christian	Professeur Emérite	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
MOIRAND	Romain	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MORANDI	Xavier	PU-PH	Anatomie
MOREL	Vincent	Professeur associé	Médecine palliative
MOSSER	Jean	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX	Frédéric	PU-PH	Ophthalmologie
MYHIE	Didier	Professeur associé	Médecine générale
NAUDET	Florian	PU-PH	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
ODENT	Sylvie	PU-PH	Génétique
OGER	Emmanuel	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PARIS	Christophe	PU-PH	Médecine et santé au travail
PERDRIGER	Aleth	PU-PH	Rhumatologie
PESCHANSKY	Nicolas	Professeur Associé	Médecine d'urgence
PLADYS	Patrick	PU-PH	Pédiatrie
RAVEL	Célia	PU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
RENAUT	Pierric	Professeur associé	Médecine générale
REVEST	Matthieu	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
RIFFAUD	Laurent	PU-PH	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ	Nathalie	PU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX	Florence	PU-PH	Parasitologie et mycologie
ROPARS	Mickaël	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JALMES	Hervé	PU-PH Professeur Emérite au 01/12/2020	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU	Paul	PU-PH	Physiologie
SCHNELL	Frédéric	PU-PH	Physiologie

SEGUIN	Philippe	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
SOMME	Dominique	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SOULAT	Louis	Professeur associé	Médecine d'urgence
SULPICE	Laurent	PU-PH	Chirurgie viscérale et digestive
TADIE	Jean Marc	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
TARTE	Karin	PU-PH	Immunologie
TATTEVIN	Pierre	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
THIBAUT	Ronan	PU-PH	Nutrition
THIBAUT	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
THOMAZEAU	Hervé	PU-PH Professeur Emérite au 01/11/2020	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN	Sylvie	PU-PH	Pédopsychiatrie ; addictologie
VERHOYE	Jean-Philippe	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN	Marc	PU-PH	Neurologie
VIEL	Jean-François	PU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU	Cécile	PU-PH	Néphrologie
VIOLAS	Philippe	PU-PH	Chirurgie infantile
WATIER	Eric	PU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
WODEY	Eric	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES au 01/09/2020

NOM	PRÉNOM	TITRE	SOUS-SECTION CNU
ALLORY	Emmanuel	MCF associé	Médecine générale
AME	Patricia	MCU-PH	Immunologie
AMIOT	Laurence	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ANSELM	Amédéo	MCU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ARNAUD	Alexis	MCU-PH	Chirurgie infantile
BANATRE	Agnès	MCF associé	Médecine générale
BASTIAN	Benjamin	MCF associé	Médecine générale
BEGUE	Jean Marc	MCU-PH	Physiologie
BERTHEUIL	Nicolas	MCU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BROCHARD	Charlène	MCU-PH	Physiologie
CABILLIC	Florian	MCU-PH	Biologie cellulaire
CASTELLI	Joël	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
CAUBET	Alain	MCU-PH	Médecine et santé au travail
CHAPRON	Anthony	MCF	Médecine générale
CHHOR-QUENIA RT	Sidonie	MCF associé	Médecine générale
CORVOL	Aline	MCU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DE TAYRAC	Marie	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH	Brigitte	MCU-PH	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT	Catherine	MCU-PH	Dermato-vénéréologie
DUBOURG	Christèle	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY	Frédéric	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
EDELIN	Julien	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
FIQUET	Laure	MCF associé	Médecine générale
GOUIN épouse THIBAULT	Isabelle	MCU-PH	Hématologie ; transfusion

GUILLET	Benoit	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
JAILLARD	Sylvie	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
KALADJI	Adrien	MCU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
KAMMERER-JA CQUET	Solène-Florence	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
LAVENU	Audrey	MCF	sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
LE GALL	François	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE	Florian	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MARTINS	Pédro Raphaël	MCU-PH	Cardiologie
MENARD	Cédric	MCU-PH	Immunologie
MICHEL	Laure	MCU-PH	Neurologie
MOREAU	Caroline	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI	Fouzia	MCF	Informatique
NYANGO TIMOH	Krystel	MCU-PH	Anatomie
PANGAULT	Céline	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ROBERT	Gabriel	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
TURLIN	Bruno	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER épouse LORNE	Marie-Clémence	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
ZIELINSKI	Agata	MCF	Philosophie

Remerciements

Au Professeur Florence LE JEUNE, pour avoir toujours veillé à ma bonne formation pendant mon cursus et pour l'intérêt porté à mon travail. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Au Professeur Jean-Yves GAUVRIT, au Maître de conférences Joël CASTELLI et au Docteur Élodie VAULÉON, pour avoir accepté de constituer mon jury de thèse et pour leur précieuse analyse de mon travail.

Au Docteur Antoine GIRARD, pour m'avoir parfaitement dirigé tout au long de ce travail, toujours disponible, patient et accessible, ainsi que pour avoir largement contribué à ma formation en véritable modèle de rigueur et de connaissance.

Au service de Médecine Nucléaire de Rennes, pour avoir toujours été prévenants et pédagogues, ainsi qu'au service de Médecine Nucléaire de la Pitié-Salpêtrière, pour ces 6 mois de travail passionnants passés à vos côtés.

À mes parents, pour votre amour qui m'a toujours accompagné, et qui m'accompagnera toujours. Ce travail est aussi le vôtre et je suis fier de vous le présenter.

À ma sœur, le Docteur Marine MÉNERET, c'est toi qui m'a ouvert la voie, toujours soucieuse de mon bien-être et de mes choix. À mon frère Tristan, pour ton soutien indéfectible et ta constante bienveillance. Soyez assurés de ma reconnaissance éternelle.

À toute ma famille, en particulier mes grands-parents, dont la tendresse et la générosité m'ont toujours permis d'avancer sereinement dans la vie.

À mes amis de Poitiers, de mes semestres à Vannes, à Saint-Brieuc et à Lorient. Je n'en serai pas là sans vous ni nos nombreux moments de fêtes (toujours sur un air latino !).

À Anton, ami de toujours, c'est grâce à nos efforts que j'ai pu débiter ce cursus. Sois assuré de ma reconnaissance éternelle.

Au Docteur Pauline BOUSSARD, pour ton inaltérable bienfaisance, ton intelligence et ta sagesse qui m'ont accompagné une bonne partie de mes études.

À celles et ceux qu'il est difficile de remercier sur une page.

Table des matières

INTRODUCTION.....	13
I. LES TUMEURS GLIALES.....	13
A. Généralités.....	13
1. Epidémiologie.....	13
2. Facteurs de risque.....	14
B. Sémiologie clinique.....	15
C. Classification histo-moléculaire.....	16
D. Traitement.....	18
1. Gliomes diffus de bas grade (grade II): Astrocytome et oligodendrogliome.....	19
2. Astrocytome anaplasique (grade III).....	20
3. Oligodendrogliome anaplasique (grade III).....	21
4. Glioblastome (grade IV).....	21
5. Autres tumeurs gliales.....	23
6. Soins de support.....	23
E. Pronostic.....	24
F. Surveillance.....	24
II. IMAGERIE DES TUMEURS GLIALES.....	24
A. Imagerie par résonance magnétique et tomodensitométrie.....	24
B. Tomographie par émission de positon (TEP).....	30
1. Généralités.....	30
2. Indications de la TEP en neuro-oncologie.....	32
3. Traceurs disponibles.....	33
a) Le [¹⁸ F]-FDG.....	33
b) Les acides aminés neutres marqués.....	34

III. ASPECTS POST-THERAPEUTIQUES : LA RADIONECROSE.....	36
A. Généralités.....	36
B. Physiopathologie.....	37
C. Traitement.....	38
D. Diagnostic.....	39
1. Sémiologie clinique.....	39
2. IRM.....	39
3. TEP aux AMAN.....	41
IV. LA RADIOMIQUE.....	42
ETUDE.....	46
ABSTRACT.....	46
I. INTRODUCTION.....	46
II. MATERIALS AND METHOD.....	48
A. Patients.....	48
B. Image acquisition : MRI.....	48
C. Image acquisition : [¹⁸ F]-DOPA PET.....	48
D. Image processing.....	49
1. Registration.....	49
2. Pre-processing.....	49
3. Segmentation.....	49
E. Feature extraction.....	50
F. Reference standard.....	50
G. Statistical analysis.....	51
III. RESULTS.....	51
A. Patients characteristics.....	51
B. Feature reduction.....	52
C. Model building and internal evaluation.....	52
IV. DISCUSSION.....	53
V. CONCLUSION.....	55
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	56
GLOSSAIRE.....	67
ANNEXES.....	69

Liste des illustrations et annexes de l'étude :

Table 1 : Patients characteristics

Figure 1 : Pipeline of data processing

Figure 2 : Flowchart of patients

Figure 3 : Mean minimal depth of top-10 features

Figure 4 : ROC curves comparison of “radiomic signature” (red) versus “maximum T/N ratio on PET” (blue) which is the quantitative value currently used in the routine practice

Figure 5 : Fusion [¹⁸F]-DOPA-PET and CE-T1 MRI images of patients with radiation necrosis and tumor recurrence.

Figure 6 : CE-T1 MRI, [¹⁸F]DOPA-PET and fusion images of patients with tumor recurrence.

Supplementary Figure S1 : Features reduction with random-forest

Supplementary Figure S2 : Multi-way importance plots of 95 studied features

Supplementary Figure S3 : Correlogram of 95 studied PET/MRI radiomic features

INTRODUCTION

I. LES TUMEURS GLIALES

A. Généralités

1. Epidémiologie

Les tumeurs gliales (ou gliomes) proviennent de la transformation tumorale des cellules du tissu de soutien du système nerveux central, la glie. Parmi les quatre types de cellules qui la composent, deux sont le plus souvent à l'origine des tumeurs gliales : les astrocytes et les oligodendrocytes. Dans la population mondiale, l'incidence annuelle des tumeurs primitives malignes du système nerveux central (SNC) est d'environ 7 pour 100 000 habitants (1). Parmi les tumeurs malignes primitives du SNC, les tumeurs gliales sont les plus fréquentes (81%). Elles sont également les deuxièmes tumeurs primitives les plus fréquentes du SNC tout type confondu (25%), après les méningiomes (38%). Le glioblastome est le type de tumeur maligne le plus fréquent (49%), suivi des astrocytomes (16%). Son incidence est 5 fois plus élevée dans la population âgée de plus de 65 ans, comparativement à la population âgée de 20 à 64 ans (2). On note une discrète prédominance masculine (56%) pour les tumeurs cérébrales malignes. La mortalité des gliomes est estimée à environ 4 pour 100 000 personnes par an dans la population, tout âge confondu, avec toutefois de grandes différences selon le grade tumoral. En effet, la survie des patients atteints des tumeurs gliales est très différente selon le type histologique et le grade tumoral. Par exemple, la survie à 5 ans s'étend de 88% pour l'oligodendrogliome (grade II) à 5,1% pour le glioblastome (grade IV).

2. Facteurs de risque

Un à 2% des tumeurs gliales de l'adulte sont secondaires à des maladies génétiques contre 4% chez l'enfant (3). Les principales maladies génétiques rares prédisposant aux tumeurs gliales sont la neurofibromatose de types I et II (mutation NF1 et NF2), le syndrome de Li-Fraumeni (mutation de TP53), le syndrome de Lynch (mutations MSH2, MLH1, MSH6, PMS2), la maladie d'Ollier (mutation IDH1), le syndrome de Mafucci (mutation IDH2) ou le syndrome mélanome-tumeur du système nerveux (mutation CDKN2A) (4).

Les radiations ionisantes à fortes doses (après exposition médicale ou militaire) constituent le facteur de risque environnemental le plus important et le mieux connu (5,6). Certains toxiques alimentaires, pesticides ou polluants semblent également favoriser la survenue de tumeurs malignes intra-crâniennes (7,8). On peut noter que le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé les fréquences radios en "possible carcinogènes" du fait de la toxicité observée au niveau moléculaire, pouvant entraîner en particulier l'apoptose ou la prolifération cellulaire (9).

A l'inverse, un terrain atopique (incluant asthme, allergies, eczéma) semble être un facteur protecteur vis-à-vis des tumeurs gliales (10). La présence d'allergies respiratoires entraîne une réduction de risque de 30 à 40% de survenue de tumeur gliales (11). Le lien et les mécanismes physiopathologiques entre atopie et tumeurs gliales restent à préciser, en particulier l'implication des IgE, dont le taux mesuré semble plus bas chez les patients atteint de gliomes (12).

Enfin, du fait de leur faible incidence, le dépistage systématique des tumeurs gliales n'est pas recommandé. Les stratégies de dépistage sont réservées aux patients porteurs de maladies génétiques entraînant un sur-risque d'apparition de tumeurs gliales (4).

B. Sémiologie clinique

Les signes cliniques peuvent différer selon la localisation de la tumeur ou son type histologique. Ils sont néanmoins regroupés en grandes entités (13).

Le syndrome d'hypertension intra-crânienne :

Il associe des céphalées typiquement matinales, des vomissements en jet, un œdème papillaire pouvant occasionner une baisse d'acuité visuelle et parfois une diplopie par atteinte du nerf abducens, sans valeur localisatrice. Ces signes sont en lien avec la croissance d'un processus intracrânien, avec l'œdème périlésionnel, ou bien avec une hydrocéphalie secondaire à l'obstruction des voies d'écoulement du liquide cérébro-spinal.

Le syndrome irritatif :

Il se manifeste sous la forme de crises d'épilepsies, pouvant revêtir une valeur localisatrice en cas de crise partielle. Une crise épileptique partielle ou généralisée est révélatrice dans 20 à 40% des cas et est plus fréquente pour les tumeurs corticales et/ou d'évolution lente.

Le syndrome déficitaire :

Il est dû à la compression ou l'infiltration du parenchyme cérébral par la tumeur. Il dépend de la localisation de la tumeur et est aggravé en cas d'œdème péri-lésionnel. Son mode d'apparition est en général rapidement progressif et son extension se fait en "tâche d'huile" sur le parenchyme cérébral adjacent. Les déficits peuvent être moteurs, sensitifs, sensoriels, toucher les nerfs crâniens ou les voies cérébelleuses.

Les troubles cognitifs :

Les tumeurs infiltrantes étendues peuvent entraîner un syndrome confusionnel ou des troubles cognitifs sévères progressifs.

C. Classification histo-moléculaire

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2016 classe les tumeurs du système nerveux central selon leurs caractéristiques anatomopathologiques et génotypiques (14). Elle reprend l'ancienne classification de 2007, principalement fondée sur les données histologiques, en y adjoignant des paramètres moléculaires. Concernant les tumeurs gliales, la classification prend en compte l'analyse des gènes IDH, ATRX, TP53 ainsi que la présence d'une codélétion 1p/19q. Cette classification regroupe les tumeurs du SNC selon un grade histopronostique s'échelonnant de I à IV. Les tumeurs de grade I et II sont dites "de bas grade" et les tumeurs de grade III et IV sont dites "de haut grade", parfois qualifiées de "malignes".

Les gliomes dit "diffus" de l'adulte incluent les tumeurs astrocytaires de grade II ou III, les tumeurs oligodendrogiales de grade II ou III, et les glioblastomes (grade IV). Les tumeurs de grade I tels que l'astrocytome pilocytique, le xanthoastrocytome pléomorphe (souvent mutés BRAF) et l'astrocytome sous-épendymaire à cellulaire géantes (souvent muté TSC1/TSC2) rentre dans un cadre nosologique différent. Cette classification permet de mieux différencier les astrocytomes des oligodendrogliomes selon le statut mutationnel du gène isocitrate déshydrogénase (IDH) et la présence d'une co-délétion 1p/19q. Le terme d'oligoastrocytome n'est plus utilisé, et on lui substitue le caractère NOS (*not otherwise specified*) (cf. Figure 1).

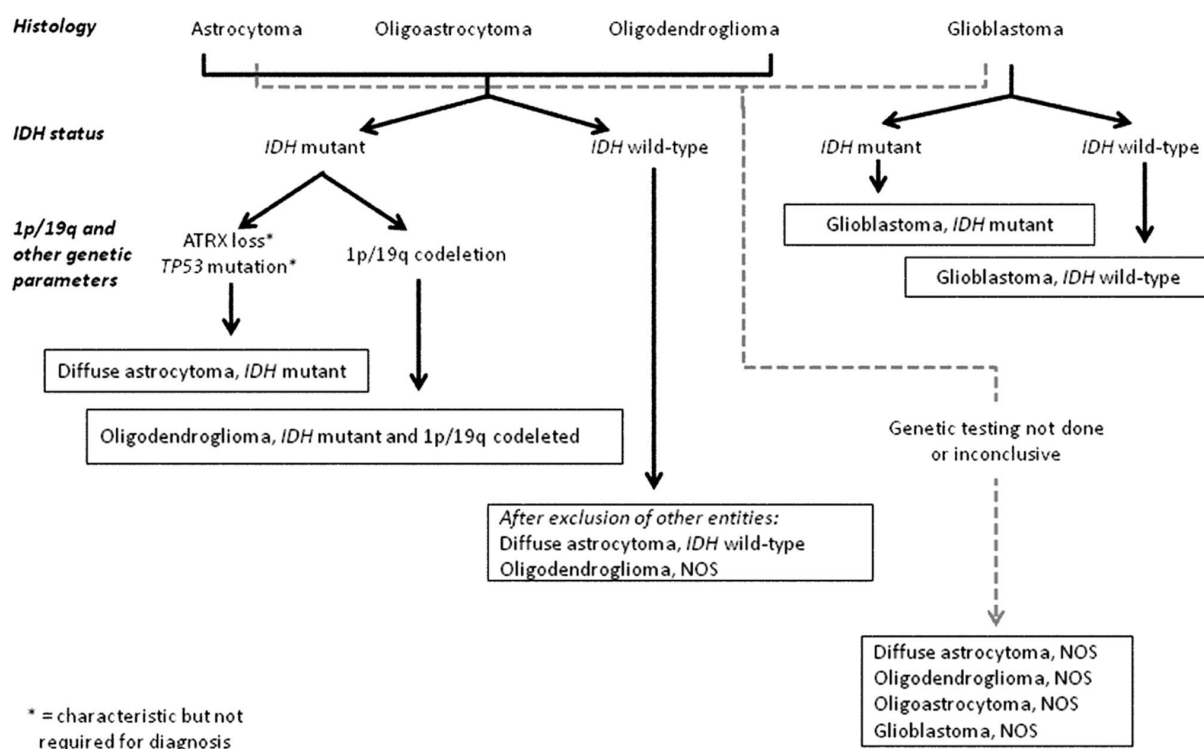


Figure 1 : Algorithme simplifié de la classification des gliomes diffus selon leurs caractéristiques histologiques et génétiques, de *Louis et al* (14).

Les caractéristiques histologiques des tumeurs gliales permettent d'évoquer un phénotype cellulaire (astrocytaire, oligodendrogliol, oligoastrocytaire ou un glioblastome) et de préciser leur grade en recherchant des signes d'agressivité tumorale, tels que la présence de nécrose ou de néo-angiogenèse (*cf.* Figure 1 et 2). Leurs caractéristiques moléculaires permettent de distinguer l'astrocytome (IDH muté ou sauvage, sans codélétion 1p/19q), de l'oligodendrogliome (codélétion 1p/19q et mutation IDH constante). La tumeur sera classée NOS si l'étude immunohistochimique ou du séquençage est non concluante, incomplète ou non disponible. Concernant les glioblastomes, l'analyse moléculaire permet de les classer en IDH-sauvage (90% des cas) ou IDH-muté (10% des cas). Typiquement les glioblastomes IDH-sauvages surviennent *de-novo* chez les patients âgés de plus de 55 ans et les IDH-mutés proviennent de la transformation d'une tumeur gliale pré-existante (grade II ou III) chez les sujets plus jeunes. Enfin, une nouvelle entité a été ajoutée au glioblastomes IDH-sauvages : les glioblastomes épithélioïdes, qui regroupent les glioblastomes à cellules géantes et les gliosarcomes.

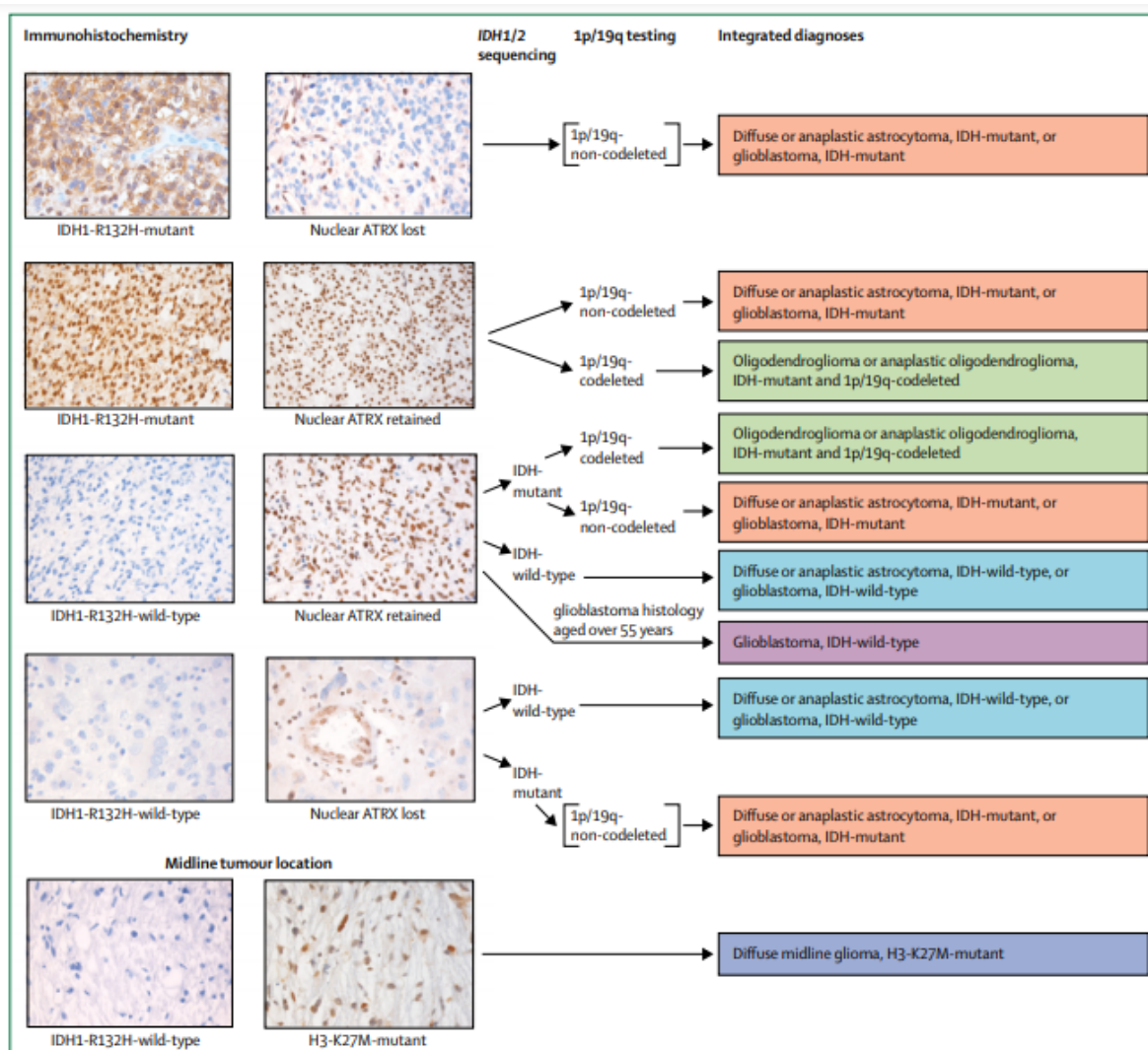


Figure 2 : Algorithme diagnostique pour le classement des tumeurs gliales, de *Weller et al.* (15).

D. Traitement

De façon générale, le traitement des tumeurs gliales consiste en une chirurgie première de résection maximale quand elle est réalisable. Un traitement complémentaire par radiochimiothérapie et chimiothérapie d'entretien concerne surtout les tumeurs de haut grade (grade III ou IV). Les différentes stratégies de traitement sont décrites dans les recommandations de l'association européenne de neuro-oncologie (EANO) (15).

1. Gliomes diffus de bas grade (grade II): Astrocytome et oligodendrogliome

Le traitement de référence de ces tumeurs est l'exérèse chirurgicale. Néanmoins la décision de traitement pour les tumeurs de bas grade, d'évolution lente, peut faire l'objet de discussions. En cas de tumeur symptomatique (déficit neurologique, épilepsie etc...), un traitement chirurgical est indiqué d'emblée. En cas de tumeurs asymptomatiques situées dans des zones éloquentes, la décision d'une chirurgie est plus équivoque. Pour ces patients, une surveillance active par imagerie répétée, au minimum annuelle, peut être proposée. La décision d'effectuer une radiochimiothérapie complémentaire est prise après la chirurgie en tenant compte du risque de récurrence, en particulier de l'étendue de la résection (complète ou incomplète), et de l'âge du patient (supérieur ou inférieur à 40 ans).

En cas de haut risque de récurrence, le traitement de référence est une radiothérapie conformationnelle à la dose de 50-54 Gy en fraction de 1,8-2Gy pendant 5-6 semaines suivi d'une chimiothérapie par Procarbazine Lomustine Vincristine (PCV) (16). Il est intéressant de noter que la radiothérapie a prouvé son efficacité sur la survie sans récurrence (5,3 vs. 3,4 ans) mais pas sur la survie globale (7,4 vs. 7,2 ans) (17). L'essai RTOG 9802 a permis de prouver que l'ajout de PCV chez les patients à haut risque de récurrence permettait de prolonger la survie totale de 7,8 à 13,3 ans (18). En cas de récurrence, le traitement peut comporter une chirurgie et/ou une radiothérapie en zone précédemment non irradiée et/ou une chimiothérapie, principalement par agent alkylant comme le Temozolomide (TMZ) (15).

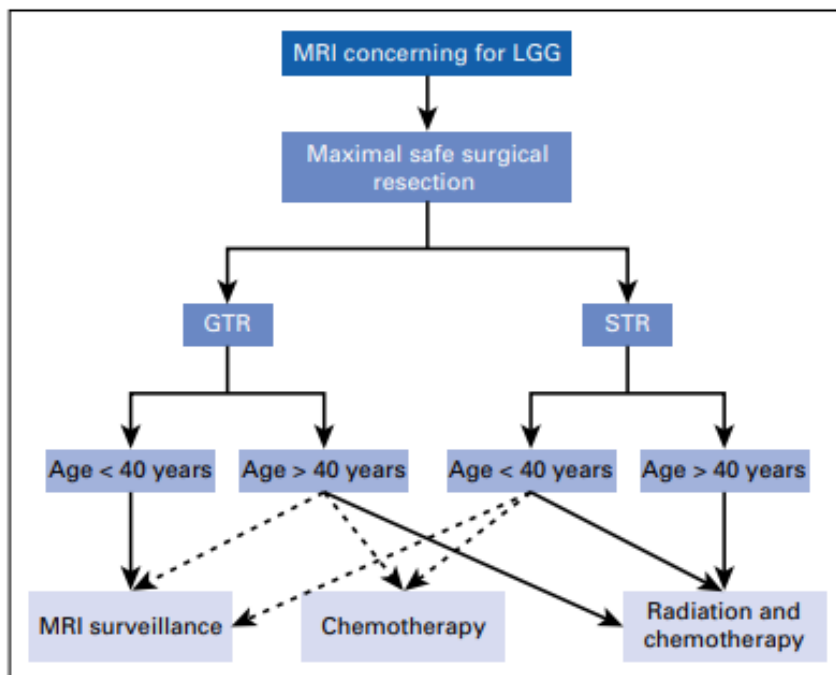


Figure 3 : Algorithme de stratégie thérapeutique pour le traitement des gliomes de bas grade. Les flèches solides représentent les traitements recommandés et les flèches en pointillés les traitements à discuter au cas-par-cas. (GTR, gross total resection; LGG, low grade glioma; MRI, magnetic resonance imaging; STR, subtotal resection). De *Oberheim et al.* (16).

2. Astrocytome anaplasique (grade III)

Le traitement standard repose sur une chirurgie d'exérèse maximale quand elle est réalisable, suivie d'une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy par fraction de 1,8-2 Gy en 30-33 séances pendant 6 semaines et associée à une chimiothérapie concomitante puis adjuvante par TMZ (12 cycles) (19). En cas de récurrence, une nouvelle chirurgie peut-être envisagée. Une nouvelle radiothérapie peut également être envisagée si un intervalle de 12 mois est respecté depuis la fin de la précédente irradiation. Une chimiothérapie par TMZ peut être indiquée si le patient n'a pas bénéficié auparavant d'agents alkylants, sinon un traitement par agent nitrosurés ou anti-VEGF (comme le Bevacizumab) en cas d'échec des précédentes chimiothérapies (20).

3. Oligodendrogliome anaplasique (grade III)

Le traitement standard repose sur une chirurgie première de résection maximale puis une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvante par PCV (21). Du fait de l'efficacité du TMZ dans la prise en charge des autres tumeurs gliales de haut grade et de son rapport bénéfice/risque favorable dans cette indication, l'étude CODEL (NCT00887146) est actuellement en cours pour comparer son efficacité par rapport au traitement par PCV. Enfin, en cas de récurrence après la chimiothérapie, un traitement par Bevacizumab peut être proposé.

4. Glioblastome (grade IV)

Le traitement standard repose sur une chirurgie de résection maximale chaque fois que cela est possible, suivi d'une radiothérapie à la dose de 60 Gy par fraction de 1,8-2 Gy pendant 6 semaines avec une chimiothérapie concomitante puis d'entretien par TMZ pour 6 cycles (Protocole Stupp) (22). Malgré le caractère extrêmement fréquent des récurrences, il n'y a pas de bénéfice prouvé à l'extension de la chimiothérapie d'entretien au-delà de 6 cycles (23). Le Bevacizumab n'est pas recommandé dans la prise en charge initiale des glioblastomes. Bien que l'ajout de Bevacizumab au traitement par TMZ semble augmenter la survie sans progression, il ne semble pas y avoir de bénéfice sur la survie globale, avec cependant un risque de toxicité médicamenteuse accru (24,25). Son utilisation peut se discuter au cas par cas pour des patients symptomatiques, résistants aux corticoïdes et chez qui une radiothérapie ne semble pas envisageable (15). On peut également citer l'utilisation de champs électriques alternatifs (TTF), une modalité de traitement récente visant à délivrer un champ électrique alternatif au cerveau. L'essai de phase III EF-14 a montré son efficacité sur la survie sans progression et la survie globale en association avec le TMZ (PFS médiane 6,7 vs 4 mois ; OS médiane 20,9 vs 16 mois) (26). Ce traitement bénéficie d'un accord de la FDA aux Etats-unis.

Le choix du traitement des récurrences prend en compte l'âge, le Karnofsky *performance status* (KPS), le profil de la récurrence (précoce ou tardive, symptomatique ou asymptomatique etc...) et les traitements déjà effectués. Une nouvelle chirurgie peut être proposée en cas de lésion symptomatique et circonscrite, en particulier chez les patients jeunes avec un KPS favorable (27). De même, le bénéfice sur la survie semble limité aux chirurgies d'exérèse complète (28). Une nouvelle irradiation peut être envisagée, en

particulier hypofractionnée ou en condition stéréotaxique pour les lésions circonscrites. Dans ce contexte de récurrence, l'ajout de Bevacizumab semble diminuer les risques de radionécrose (29,30). Concernant les traitements systémiques, une poly-chimiothérapie de sauvetage par PCV peut être proposée, au risque d'une toxicité importante (31,32). Également, une nouvelle ligne de traitement par TMZ ou par nitrosurés peut être proposée. L'utilisation du Bevacizumab dans cette indication est approuvée par la Food and Drug Administration mais ne bénéficie pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en raison de l'absence d'efficacité sur la survie globale (33). Son utilisation peut en revanche être discutée en cas de récurrence symptomatique, à visée d'épargne cortisonique (15).

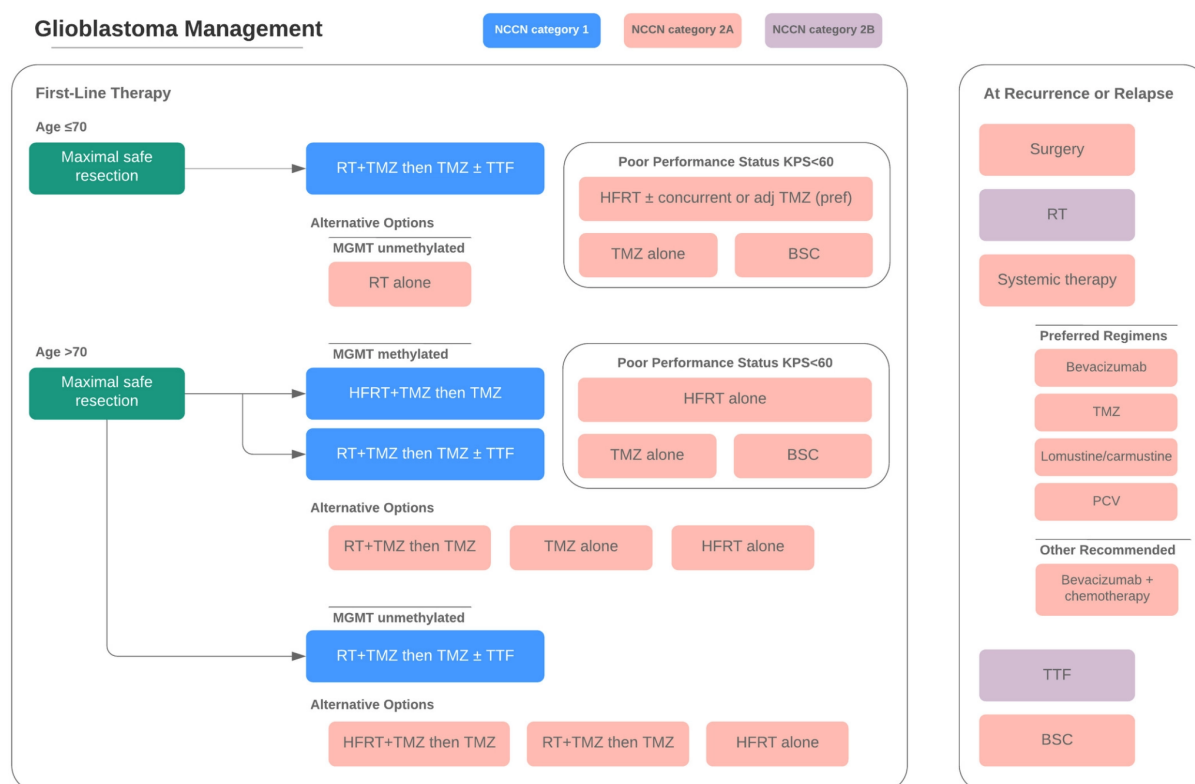


Figure 4 : Algorithme de prise en charge du glioblastome, de *Tan et al.* (34). (BSC, best supportive care; HFRT, hyperfractionated radiotherapy; KPS, Karnofsky performance status; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; pref, preferred; PCV, procarbazine, lomustine, and vincristine regimen; RT, radiotherapy; TMZ, temozolomide; TTF, tumor-treating fields).

5. Autres tumeurs gliales

L'astrocytome pilocytique, son variant pilomyxoïde, et l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (grades I) relèvent surtout d'un traitement chirurgical. Le xanthoastrocytome pléomorphe (grade II) relève également d'un traitement chirurgical, alors que le xanthoastrocytome anaplasique (grade III) relève d'un traitement chirurgical puis d'une radiothérapie adjuvante. Du fait de la fréquence des formes comportant une mutation BRAF-V600E, un traitement par Vemurafenib peut être discuté. Les gliomes diffus du pont avec mutation H3-K27M (grade IV) sont rarement éligibles à une chirurgie d'exérèse complète du fait de leur localisation, et peuvent être traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie selon leur caractéristiques histologiques (15).

6. Soins de support

Du fait du retentissement fonctionnel important des tumeurs gliales, des effets secondaires possibles des différents traitements (chirurgie, radio-chimiothérapie principalement) et du pronostic sombre des gliomes de haut grade, les soins de supports ont une place importante dans la prise en charge.

E. Pronostic

Les facteurs pronostiques indépendants les plus importants sont le grade OMS 2016, l'âge, le KPS, l'étendue de la résection tumorale totale ainsi que le statut mutationnel IDH (de meilleur pronostic si muté) et 1p/19q (meilleur pronostic en cas de codélétion) (15). De façon générale, on observe une meilleure survie pour les tumeurs à composante oligodendrogliale plutôt qu'astrocytaire (35). Tout âge confondu, l'astrocytome pilocytique à une survie à 5 ans estimée à environ 94%, l'oligodendrogliome diffus à 80%, l'astrocytome diffus à 48%, l'oligodendrogliome anaplasique à 52% et l'astrocytome anaplasique à 28% (1). Le glioblastome est la tumeur gliale la plus fréquente, mais également de plus mauvais pronostic, avec une survie estimée à 7% à 5 ans. Il semble que seule une résection complète améliore son pronostic (36,37).

Le statut MGMT-méthylé est un facteur prédictif de bonne réponse aux agents alkylants comme le TMZ (médiane de survie de 21,7 vs 15,3 mois), en particulier pour les tumeurs au statut IDH-sauvage (38,39).

F. Surveillance

La surveillance est clinique ainsi que radiologique, par IRM régulière. En cas de chirurgie initiale, une IRM post-opératoire (48h-72h après l'intervention) est réalisée afin d'apprécier le reliquat tumoral laissé en place puis une imagerie par IRM tous les 3 mois est recommandée (15). Ce délai permet de s'affranchir en partie des phénomènes de pseudo-progression et de pseudo-réponse (définis ci-après) observables dans cet intervalle. En cas de maladie contrôlée durablement ou peu agressive, les contrôles peuvent être espacés. A l'inverse, en cas de suspicion de récurrence une imagerie rapide doit être envisagée.

II. IMAGERIE DES TUMEURS GLIALES

En raison du mode de révélation parfois brutal et sévère des tumeurs gliales, une tomodensitométrie (TDM) peut être réalisée en premier lieu afin d'éliminer certaines urgences comme une hémorragie sous-arachnoïdienne. Une fois le syndrome de masse identifié, une imagerie par résonance magnétique (IRM) sera réalisée chaque fois que cela est possible (40).

A. Imagerie par résonance magnétique et tomodensitométrie

L'IRM sans et avec injection de produit de contraste est l'examen de référence dans le bilan diagnostique et le suivi des tumeurs gliales (41). Le protocole d'acquisition doit contenir au minimum les séquences suivantes : 3D-T1 sans et après injection de produit de contraste, axial 2D T2 Turbo Spin Echo, Axial 2D Fluid-Attenuated Liquid Recovery (FLAIR) et Axial 2D-Diffusion.

Séquences morphologiques :

Typiquement, les tumeurs gliales apparaissent hypointenses en pondération T1 comparativement à la substance blanche saine et hyperintense en pondération T2. Elles peuvent aussi inclure des composantes hémorragiques ou nécrotiques, et leurs limites sont souvent floues. Certaines caractéristiques à l'IRM permettent d'évoquer un contingent de haut grade comme l'hétérogénéité du signal tumoral, l'existence d'une prise de contraste, d'un œdème péri-tumoral, d'un effet de masse ou un aspect évocateur de nécrose (42). La localisation précise du contingent présentant les caractéristiques de haut grade permet de guider les biopsies et de réduire les faux négatifs. L'apparition d'une prise de contraste dans le suivi évolutif peut être un signe en faveur d'une évolution péjorative de la lésion (progression, transformation en haut grade) et sa diminution en faveur d'une efficacité thérapeutique. (43,44). Cependant, un tiers des tumeurs gliales sans prise de contraste peuvent être malignes et un quart des gliomes de bas grade présentent une prise de contraste (45,46).

La séquence T2 FLAIR correspond à une séquence T2 avec suppression du signal du liquide céphalo-rachidien (LCR). Cette séquence est d'une grande utilité dans le suivi des tumeurs gliales car une large majorité des récurrences des tumeurs gliales de haut grade ont lieu au sein des plages d'hypersignal T2 péri-lésionnelles, correspondant le plus souvent à un mélange d'infiltrat tumoral et l'œdème vasogénique (47,48). Cet œdème péri-lésionnel semble provenir d'une perméabilité vasculaire accrue développée en réponse à des signaux pro-angiogéniques sécrétés par l'infiltrat tumoral (49). Ce phénomène est entretenu par l'ischémie loco-régionale résultant de l'utilisation du flux sanguin par la tumeur, qui promeut la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques par le parenchyme sain et donc une prolifération vasculaire (50).

Séquences de diffusion

Les séquences de diffusion évaluent le mouvement Brownien des molécules d'eau, qui peut être altéré en cas de processus pathologique. Le degré de mobilité des molécules d'eau peut être évalué quantitativement grâce au coefficient de diffusion apparent (ADC) exprimé en mm^2/sec . Ainsi, les lésions tumorales hypercellulaires (lymphome, tumeurs gliales) restreignant la diffusion des molécules ou les abcès apparaîtront en hypersignal de diffusion associé à une baisse de l'ADC (51). Cependant, si il existe une nécrose tumorale, l'ADC peut apparaître très augmenté avec des valeurs proches de celles observées au sein du LCR et les valeurs d'ADC seules ne permettent pas de distinguer un œdème péritumoral de l'infiltration tumorale. Les valeurs d'ADC semblent également corrélées au grade tumoral des tumeurs astrocytaires, l'ADC diminuant d'autant que le grade tumoral est élevé. (52)

Séquences de perfusion

La néo-angiogénèse à partir des vaisseaux existants favorise la croissance et la dissémination tumorale (53). L'analyse de la perfusion permet d'étudier ce phénomène. Cet élément est devenu crucial aussi bien lors du diagnostic des tumeurs gliales que pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique (44). De plus, le degré d'oxygénation de la tumeur et la nature de sa vascularisation conditionne la réussite de la radiothérapie, la chimiothérapie ou des traitements anti-angiogéniques (54). L'analyse de la perfusion peut également être utile pour caractériser des changements de signal FLAIR sans prise de contraste, pour les catégoriser comme d'origine tumorale (perfusion élevée) ou comme œdème vasogénique (perfusion basse). Enfin, l'étude de la perfusion peut se faire avec ou sans injection de produit de contraste.

La technique avec injection de contraste la plus communément utilisée est la DSC (Dynamic Susceptibility Contrast). Elle est basée sur l'analyse de la modification locale des temps de relaxation des signaux d'IRM mesurée sur une acquisition dynamique de séquence pondérée T2. Cette analyse permet d'extraire des paramètres sur une région d'intérêt définie, dont le Volume Sanguin Cérébral (VSC) et le Volume Sanguin Cérébral relatif (rVSC), ce dernier étant le rapport entre le VSC de la lésion et le VSC cérébral en zone normale. Ces paramètres sont informatifs aussi bien pour l'évaluation du grade tumoral initial (un gliome de haut grade se présente dans la majorité des cas avec un rVSC compris entre 2 et 5 au niveau de la prise de contraste) que la l'évaluation de la réponse thérapeutique. Un

rVSC initialement élevé semble également être un facteur pronostic péjoratif pour la survie (55).

La technique sans injection communément utilisée est l'*Arterial Spin Labelling* (ASL). C'est une méthode d'acquisition dynamique et non invasive. Brièvement, elle consiste en deux acquisitions : Une réalisée après avoir marqué les noyaux d'hydrogène de l'eau intravasculaire du réseau artériel d'amont (vaisseaux du cou pour l'analyse de la perfusion cérébrale) en modifiant leurs phases par une impulsion radiofréquence et une deuxième acquisition "de contrôle" réalisée sans marquage des spins artériels. L'imagerie de perfusion est ainsi obtenue en calculant la différence de signal entre les deux acquisitions (56). Une méta-analyse récente a montré que l'analyse de la vascularisation tumorale avec l'ASL apportait une aide diagnostique pour déterminer le grade des tumeurs gliales (57). L'ASL a comme avantage de pouvoir être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère contre-indiquant l'injection de produit de contraste et de pouvoir répéter les acquisitions pendant le même examen en cas de défaut d'acquisition. En revanche, du fait de sa technique de marquage endogène, le rapport signal-sur-bruit est souvent bas et nécessite de répéter les acquisitions.

Spectroscopie :

La spectroscopie par résonance magnétique permet de détecter des métabolites solubles dans une région d'intérêt et apporte une information biochimique complémentaire aux données morphologiques de l'IRM. Chaque métabolite ayant sa "signature" magnétique (58). Les principaux métabolites d'intérêt sont les suivants :

- Le N-acetyl-aspartate (NAA), marqueur de l'intégrité neuronale.
- La choline (Cho), marqueur du métabolisme des membranes cellulaires.
- Le lactate (Lac), marqueur du métabolisme anaérobie du glucose.
- Les lipides (Lip), produit dérivé des phénomènes de nécroses.
- La créatine (Cr), marqueur du stockage de l'énergie cellulaire.
- Le glutamate-glutamine (Glx), un neurotransmetteur
- Le myoinositol (Mi), un marqueur des cellules gliales

Typiquement, une tumeur gliale présente une élévation de la choline et une baisse du NAA. Plus le grade de la tumeur est élevé, plus les pics de Cho, Lip et Lac augmentent. Une hausse du pic de Lip et de Lac, en faveur d'hypoxie et de nécrose, est également en faveur d'une tumeur de haut grade. Une élévation du rapport Cho/NAA et Cho/Cr est également en faveur d'une tumeur maligne (58,59). En plus de son utilité dans le diagnostic des tumeurs gliales, la spectroscopie IRM semble également d'intérêt pronostique pour prédire le risque de récurrence (60).

IRM fonctionnelle :

Cette technique permet de localiser les zones éloquentes (cortex sensitivo-moteur primaire, langagier etc...) en analysant l'activation neuronale. Brièvement l'acquisition utilise une acquisition dynamique de séquence T2* rapide permettant d'analyser la vascularisation du cortex cérébrale en réponse à un stimulus. L'IRM fonctionnelle est surtout utilisée dans le bilan pré-chirurgical des tumeurs situées dans des aires éloquentes, en association avec la tractographie. Cette technique permet d'apprécier les rapports anatomiques de la tumeur avec ces zones d'intérêt. Certaines tumeurs considérées auparavant comme non-résécables sont maintenant candidates à une chirurgie plus optimale grâce à ces informations fonctionnelles (61).

Imagerie par tenseur de diffusion (DTI)

Le DTI mesure l'ADC dans au moins 6 directions de l'espace et permet l'étude de l'anatomie des faisceaux de substance blanche, aussi dénommée tractographie. La connaissance des rapports entre la tumeur et ces faisceaux permet également de guider plus précisément le geste (62).

IRM CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) :

La séquence d'*Amide Proton Transfer* (APT) de l'IRM CEST permet de marquer les protons rattachés aux groupes amides dans les cellules et d'analyser leurs échanges avec l'eau. Un transfert de ces protons marqués augmentera ainsi le signal de l'eau. Cette technique émergente à l'avantage de ne pas nécessiter d'injection de produit de contraste et d'être rapide.

Critères RANO :

L'évaluation de la réponse thérapeutique en IRM est basée sur les critères RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) qui prend en compte la taille des lésions se rehaussant du produit de contraste, la taille de l'hypersignal FLAIR, la présence de nouvelles lésions mais également la symptomatologie clinique et l'utilisation de corticostéroïdes (63).

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 5 : Critères RANO, d'après *Wen et al.* (63).

Tomodensitométrie :

Du fait des meilleures performances de l'IRM, la tomodensitométrie n'est pas l'examen de référence des tumeurs gliales. Elle pourra néanmoins être effectuée en urgence en cas de suspicion de complication comme une hémorragie intra-tumorale ou un engagement cérébral. Dans le bilan pré-chirurgical, elle peut s'avérer utile pour repérer des calcifications intra-tumorales ou mieux apprécier l'anatomie du crâne.

B. Tomographie par émission de positon (TEP)

1. Généralités

La tomographie par émission de positons (TEP) permet d'étudier la distribution d'un traceur d'intérêt. La réaction d'annihilation du positon avec un électron émet deux photons gamma incidents à 180 degrés de 511 keV détectés par la caméra TEP. L'utilisation maintenant courante de l'imagerie hybride (TEP-TDM ou TEP-IRM) a permis d'accroître grandement les performances de cet examen en précisant la localisation anatomique de la distribution du traceur étudié. Les caractéristiques de l'imagerie TEP permettent une analyse visuelle et quantitative. Le SUV (Standardized Uptake Value) est l'index semi-quantitatif le plus utilisé (64). Il normalise l'activité mesurée dans un voxel (en Becquerel) par l'activité injectée et le poids du patient. Son utilité en routine clinique a prouvé son intérêt dans un grand nombre de domaines (oncologie, pathologie infectieuses, inflammatoires...), bien que son rationnel et son utilisation aient pu être critiqués (65).

Sa formule est la suivante :

$$SUV = \frac{\text{activité dans le volume d'intérêt (kBq/mL)}}{[\text{activité injectée (kBq)} / \text{poids du patient (g)}]}$$

L'utilisation du SUV présuppose que la masse volumique du corps humain est de 1g/mL (comme l'eau). Le SUV est donc une valeur sans dimension. Si le radiotracer se répartissait uniformément dans tout l'organisme, le SUV serait identique en tout point de l'organisme et égal à 1. Tout écart du SUV à 1 traduit donc une répartition non uniforme du radiotracer dans le volume dans lequel il s'est distribué. En neuro-oncologie, une méthode additionnelle de normalisation est utilisée. Elle consiste à normaliser le SUV de la lésion explorée par le SUV (max ou mean) du parenchyme cérébral sain, le plus souvent controlatéral, (Tumor to Brain Ratio ou TBR) ou par le SUV du striatum controlatéral (Tumor to Striatum Ratio ou TSR). Ces indices semi-quantitatifs permettent de mieux apprécier la captation tumorale comparativement au cerveau sain plutôt que sur la valeur du SUV seul, en connaissance des courbes d'activité typiques des lésions gliales, du parenchyme cérébral et du striatum (*cf* figure 6).

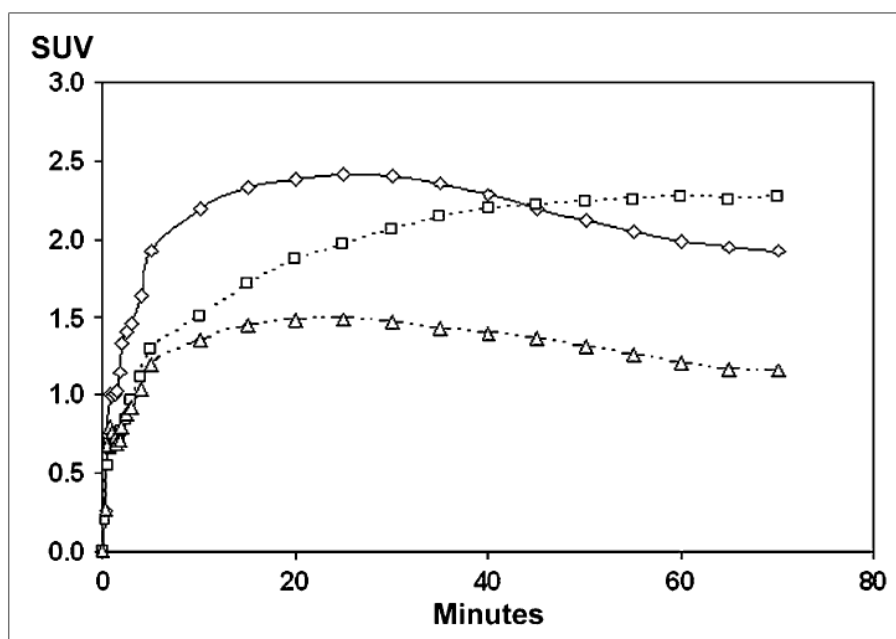


Figure 6 : Courbes typiques d'activité pour une lésion gliale (losange), le striatum (carré) et le cervelet (triangle). Le plateau d'activité dans le striatum est dû à la métabolisation de la ^{18}F -DOPA par la voie dopaminergique (66).

2. Indications de la TEP en neuro-oncologie

Les indications de la TEP en neuro-oncologie peuvent être résumées de la façon suivante :

- Dans le bilan diagnostique initial : pour la caractérisation d'une lésion suspecte de tumeur gliale (évaluation du grade), pour guider les biopsies (en localisant les "hot spots") et pour la délimitation du volume tumoral avant traitement (chirurgie et/ou radiochimiothérapie).
- En cours de traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie : pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.
- Lors de la surveillance : en cas de doute sur une progression de la maladie.

Ces différentes indications sont reprises dans les recommandations internationales de 2016 et de 2019 (67,68).

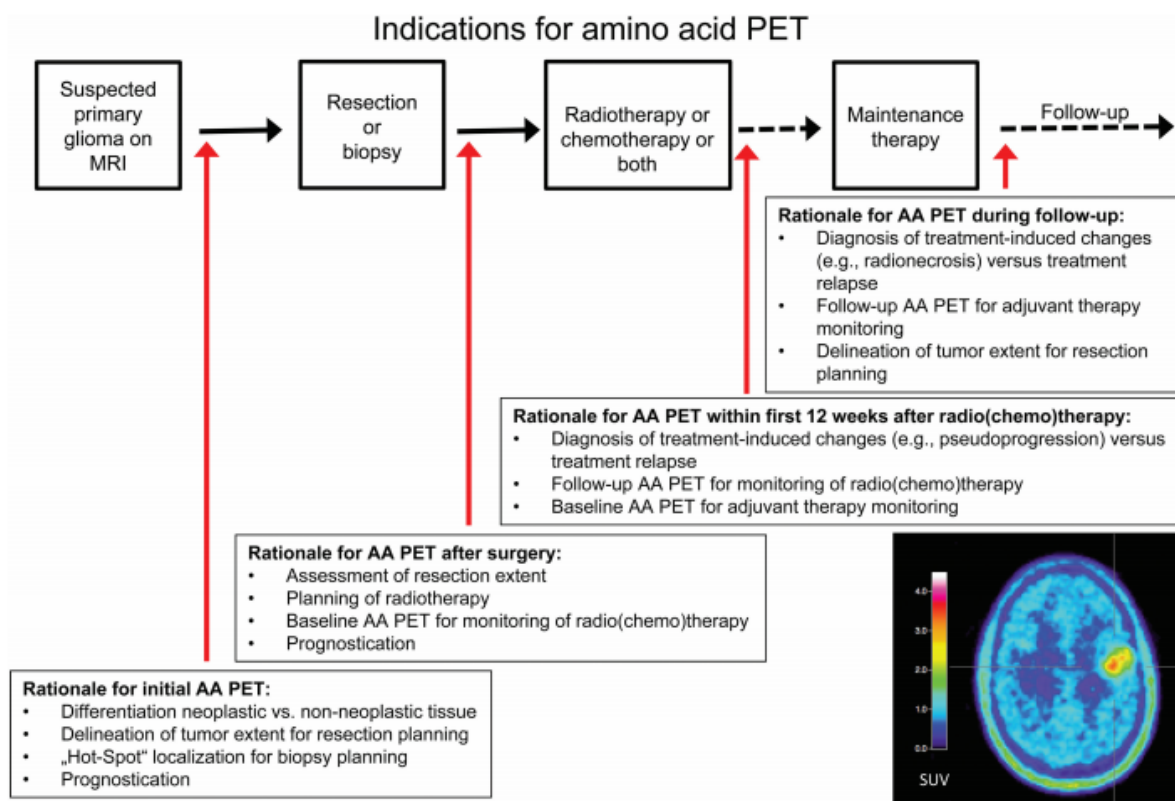


Figure 7 : Indications de la TEP aux AMAN en neuro-oncologie, de *Albert et al* (67).

3. Traceurs disponibles

a) Le ^{18}F -FDG

Le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (ou ^{18}F -FDG) est un analogue du glucose permettant d'étudier le métabolisme glucidique des cellules. Après son passage intracellulaire via les transporteurs GLUT (principalement GLUT1 et GLUT3 dans le cerveau), le ^{18}F -FDG est phosphorylé par l'hexokinase en glucose-6-phosphate. Sa structure différente du glucose naturel (absence du radical hydroxyle en 2^{ème} position) empêche la poursuite de la voie de la glycolyse et le ^{18}F FDG-6-phosphate s'accumule dans les cellules. La

plupart des cellules cancéreuses ont une activité glycolytique élevée (Effet Warburg) ce qui en fait un traceur de choix pour l'étude d'une majorité des cancers (69).

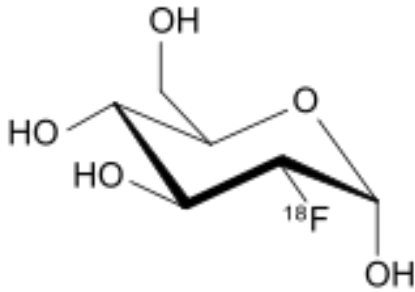


Figure 8 : Le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (^{18}F -FDG)

Une des principales limites du ^{18}F -FDG en neuro-oncologie est l'importante activité glycolytique physiologique du cortex cérébral et des noyaux gris centraux, pouvant diminuer, voire faire disparaître le contraste entre la tumeur et le parenchyme cérébral sain. De façon générale, les tumeurs de bas grade peuvent apparaître iso- ou hypométaboliques comparativement au cortex sain et celles de haut grade plus intensément hypermétaboliques, à l'exception des oligodendrogliomes de grade II pouvant être également plus hypermétaboliques (68,70). Certains phénomènes peuvent provoquer une accumulation du ^{18}F -FDG comme les processus hémorragiques, inflammatoires, infectieux ou épileptiques (67,71). Dans le diagnostic initial, le ^{18}F -FDG a un intérêt limité du fait du chevauchement important des valeurs de SUVmax entre les tumeurs gliales de haut grade, les métastases, les lésions démyélinisantes et les lésions inflammatoires (72). De ce fait, le ^{18}F -FDG n'est pas recommandé pour déterminer le grade tumoral ni délimiter les volumes tumoraux avant la radiothérapie. En revanche, le ^{18}F -FDG pourrait aider à distinguer les tumeurs gliales de haut grade des lymphomes cérébraux et permettre de mieux apprécier le pronostic des tumeurs gliales de haut grade (73–75).

b) Les acides aminés neutres marqués

Les analogues des acides aminés neutres (AMAN) marqués avec des radionucléides émetteurs de positons (principalement le carbone 11 et le fluor 18) sont devenus

incontournables dans l'étude des tumeurs gliales en raison de leur faible captation par le parenchyme cérébral sain et donc de leur meilleur rapport signal sur bruit. Leur captation

cellulaire est assurée par différents mécanismes et est peu influencée par l'état de la barrière hémato-encéphalique, contrairement au produit de contraste en IRM. En neuro-oncologie les AMAN les plus utilisés sont la ^{11}C -Méthionine (^{11}C -MET), la ^{18}F -fluoro-éthyl-tyrosine (^{18}F -FET) et la ^{18}F -fluoro-dihydroxy-phénylalanine (^{18}F -DOPA). Leur transport dans les cellules est essentiellement assuré par les transporteurs des Large neutral Amino Acid (système L), en particulier LAT 1 et LAT 2. Ces transporteurs sont surexprimés dans les membranes cellulaires des gliomes et le niveau d'expression de LAT 1 semble corrélé au grade tumoral (76). La ^{18}F -DOPA et la ^{11}C -MET sont internalisées dans les cellules via LAT 1 et LAT 2 tandis que la ^{18}F -FET est surtout internalisée par les transporteurs LAT 2 (77–79).

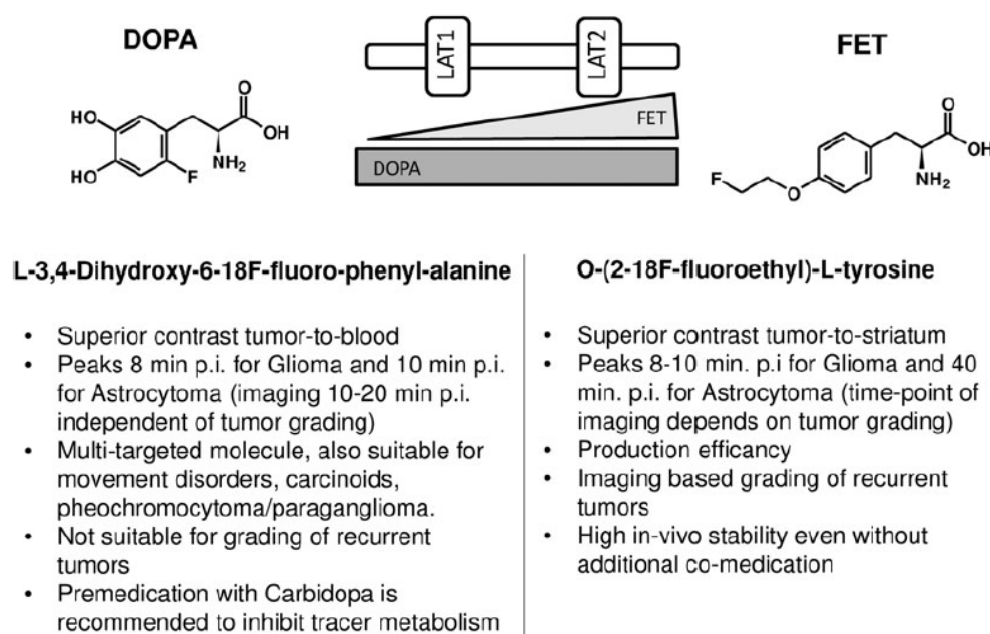


Figure 9 : Les avantages respectifs de la ^{18}F -DOPA et de la ^{18}F -FET sur les différents aspects de l'imagerie des tumeurs cérébrales, de *Kratochwil et al* (80).

Le transport sélectif de la ^{18}F -FET par les transporteurs LAT2 est intéressant car les transporteurs LAT1 sont aussi exprimés à la surface des cellules de l'inflammation (79). Contrairement au ^{18}F -FDG le transport des AMAN est bi-directionnel et pour une même

tumeur, les propriétés pharmacocinétiques des traceurs seront différentes. L'obtention du maximum de concentration intra-cellulaire dépend entre autres du degré d'expression des transporteurs LAT, de l'affinité différente des AMAN pour les sous-types de LAT et du degré

de vascularisation du parenchyme cérébral et tumoral. Récemment, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'étude dynamique des AMAN dans le bilan diagnostique initial ou dans le suivi des gliomes traités (66,80,81). Néanmoins, ces résultats nécessitent encore une validation par des études de plus forte puissance, en particulier pour la ^{18}F -DOPA (67).

La métabolisation intracellulaire de ces traceurs est également différente. Tandis que la ^{11}C -MET peut être intégrée dans les protéines en cours de synthèse, la ^{18}F -FET n'a pas de métabolisme spécifique et est surtout le reflet de l'influx intracellulaire de ce traceur (79). La ^{18}F -DOPA peut-être métabolisée en dopamine par la dopa-décarboxylase, essentiellement dans le striatum (66). Pour cette raison, certains auteurs ont proposé l'utilisation de carbidopa en prémédication avant l'examen, afin d'augmenter la biodisponibilité de la ^{18}F -DOPA, mais pour le moment cette pratique n'est pas recommandée (68,82). En pratique, l'utilisation de la ^{11}C -MET est difficile en raison de la demi-vie courte du carbone 11 (20 minutes) et nécessite la présence d'un cyclotron à proximité du service d'imagerie. L'utilisation de traceurs fluorés permet de surseoir à ce problème pratique.

Concernant l'évaluation du grade tumoral des tumeurs gliales, la ^{18}F -FET et la ^{11}C -MET présentent de bonnes performances qui complètent celles de l'IRM (83,84). A ce jour, il n'existe pas d'étude de forte puissance évaluant le rôle de la ^{18}F -DOPA dans cette indication. La ^{18}F -FET semble pouvoir aider à différencier les gliomes de haut grade des ceux de bas grade avec plus de précision que l'IRM, en particulier grâce à l'étude des courbes d'acquisition dynamique (80,85). Les résultats concernant les performances de la ^{18}F -DOPA dans cette indication semblent plus contradictoires (80,86,66).

La TEP aux AMAN pourrait également apporter des précisions sur les caractéristiques moléculaires des gliomes. Il semble que les tumeurs gliales IDH-sauvages présentent une hypercaptation plus intense que les IDH-mutées en ^{18}F -FET et ^{11}C -MET (87,88). En ^{18}F -DOPA, une étude récente de *Verger et al.* a mis en évidence une hypercaptation plus importante en cas de statut IDH-muté pour les gliomes diffus de grade II et III (89).

III. ASPECTS POST-THERAPEUTIQUES : LA RADIONECROSE

A. Généralités

La radiothérapie, souvent associée à une chimiothérapie, peut entraîner divers remaniements, qu'il est parfois difficile de différencier d'une progression tumorale. Parmi eux, on peut citer la radionécrose, la pseudo-progression et la pseudo-réponse. En particulier, l'apparition ou la majoration d'une prise de contraste à l'IRM n'est pas nécessairement synonyme de progression (90). *Sheline et al.* ont proposé en 1980 trois catégories d'effets secondaires liés à la radiothérapie : les effets aigus, les effets précoces et les effets tardifs (91).

Les effets aigus interviennent pendant ou immédiatement après la fin de la radiothérapie. Ils seraient dues à un relargage cytokinique pro-inflammatoire entraînant des dégâts vasculaires et une augmentation de la perméabilité capillaire entraînant ou majorant l'œdème cérébral déjà présent et/ou les prises de contrastes.

Les effets précoces interviennent classiquement dans les douze premières semaines suivant la fin de la radiothérapie. Ils concernent surtout la pseudoprogression et la pseudoréponse :

- La pseudoprogression est définie comme une aggravation "radiologique" des lésions à l'IRM pouvant faire suspecter une progression mais spontanément résolutifs, ou s'améliorant sans nouveau traitement spécifique. La pseudoprogression est symptomatique dans environ un tiers des cas. Elle est différente de la radionécrose et sa survenue serait potentialisée par la chimiothérapie et le statut MGMT-méthylé (92,63). Sa survenue semble également associée à un meilleur pronostic. (93,94)
- La pseudoréponse concerne surtout les tumeurs richement vascularisées comme le glioblastome, lorsqu'un traitement anti-angiogénique (comme le Bevacizumab) ou par corticoïdes est mis en place (95). La diminution de la vascularisation de ces tumeurs entraîne une régression des prises de contraste et de l'œdème à l'IRM, sans toutefois que celle-ci soient le témoin d'une réelle réponse tumorale. En particulier, il semble que ce

phénomène soit associé à une augmentation de la survie sans progression, sans amélioration sur la survie globale (96).

La radionécrose est une complication habituellement tardive et fréquente de la radiothérapie. Elle survient typiquement 3 à 12 mois après la fin de la radiothérapie, mais peut également survenir des années plus tard. Dans 80% des cas, elle survient dans les 3 ans suivant la radiothérapie (97,98). Bien qu'il soit difficile d'estimer précisément l'incidence de survenue de radionécrose au sein des populations traitées, celle-ci est souvent estimée à 15-30% mais peut s'élever jusqu'à 50% (98). Parmi les facteurs de risque identifiés de radionécrose, les plus importants semblent être la dose totale reçue (avec un risque multiplié par deux au delà de 62 Gy et par quatre au delà de 72 Gy), le volume irradié, un petit nombre de fractions et l'association aux traitements systémiques (en particulier le Témzolomide et les platines) (98,99). On estime le risque de survenue à 5% dans les 5 ans en cas de dose délivrée à 50 Gy au deux tiers du cerveau et 60 Gy au tiers du cerveau (100).

B. Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique de la radionécrose n'est pas complètement connu. Les lésions initiales seraient vasculaires, avec, à la phase aiguë, une vasodilatation excessive associée à une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'un œdème vasogénique. Ces lésions entraînent une hyalinisation de la paroi des vaisseaux, suivie d'une nécrose pariétale, de thrombi luminaux et finalement d'un infarctus avec nécrose tissulaire. Ce mécanisme est entretenu par la sécrétion de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par les cellules gliales environnantes, favorisant la survenue d'œdème cytotoxique. Une toxicité directe des rayons sur les oligodendrocytes, particulièrement sensibles aux radiations, favoriserait également la démyélinisation et le développement d'une réaction immunitaire vis-à-vis de ces lésions (99). Il est important de noter que les phénomènes de radionécrose et de viabilité tumorale coexistent fréquemment (98).

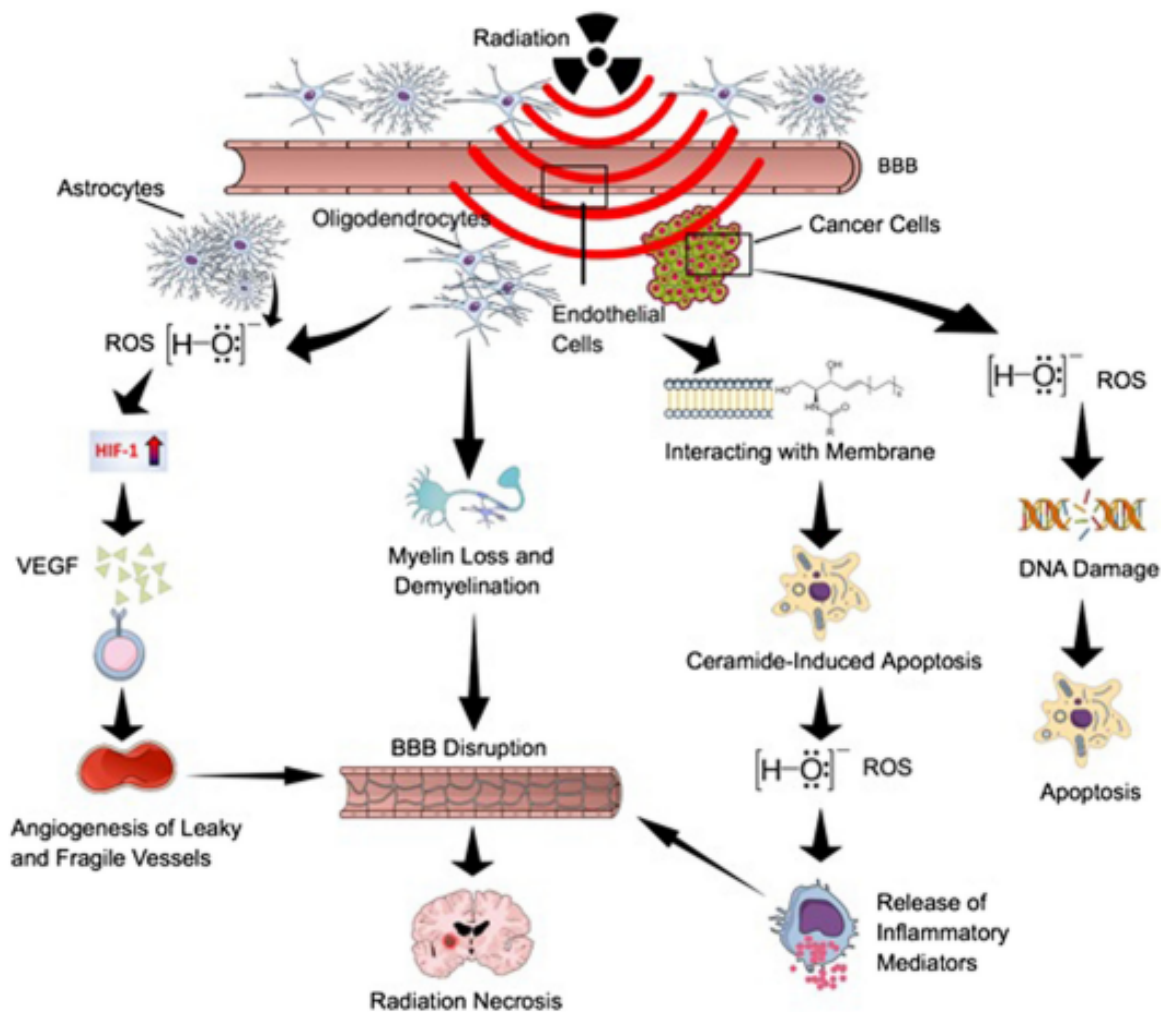


Figure 10 : Aperçu des mécanismes physiopathologiques de la radionécrose (ROS : reactive oxygen species, VEGF : vascular endothelial growth factor, HIF-1 : hypoxia inducible factor 1, BBB : blood-brain barrier), de *Faisal et al* (98).

C. Traitement

Bien qu'il n'existe pas de consensus sur le traitement de la radionécrose cérébrale, certaines modalités sont classiquement discutées et citées dans la littérature. Les corticostéroïdes constituent le traitement médical de première ligne chez les patients symptomatiques, car ils permettent de contrôler le phénomène en inhibant l'inflammation locale qui participe à la formation de la radionécrose et diminuent l'œdème péri-lésionnel

(98). Le Bevacizumab a également montré son efficacité dans le traitement de la radionécrose par son action anti-VEGF. En raison de son action anti-tumorale, son utilisation

est intéressante en cas de doute sur une coexistence de radionécrose et de viabilité tumorale. Son utilisation permet également l'épargne cortisonique chez des patients parfois fragiles présentant de nombreuses comorbidités (101). Une chirurgie d'exérèse de la zone de radionécrose peut être proposée en présence de symptômes associés ou d'un effet de masse important. Ce traitement à l'avantage de permettre l'obtention d'un diagnostic de certitude, au prix d'une nouvelle intervention grevée d'un risque lié au geste et aux comorbidités du patient. Enfin, l'oxygénothérapie hyperbare ou la thermoablation interstitielle au laser constituent des alternatives thérapeutiques, mais sont peu utilisées en pratique.

D. Diagnostic

Le diagnostic de certitude est obtenu grâce à l'analyse histologique d'une pièce de biopsie ou d'exérèse chirurgicale. Néanmoins, les progrès récents de l'imagerie permettent de surseoir à ces actes invasifs dans un certain nombre de cas.

1. Sémiologie clinique

Il n'existe aucun signe clinique spécifique de radionécrose. La symptomatologie peut-être inexistante, être en partie semblable aux signes neurologiques initiaux ou se présenter sous la forme de troubles cognitifs (troubles de la mémoire, du langage, de la concentration etc...). Ces symptômes dépendent de la localisation, de la taille et de l'œdème associé à la radionécrose (98).

2. IRM

Le diagnostic de radionécrose en IRM conventionnelle est difficile. Les signes de radionécrose présentent des similarités avec ceux d'une progression vraie. Cette faible spécificité est en partie améliorée par l'apport de l'IRM paramétrique.

En IRM conventionnelle, on peut constater l'apparition d'une prise de contraste, plus ou moins associée à un contingent d'allure nécrotique, une majoration du volume tumoral et/ou la majoration d'un œdème cérébral. La radionécrose survient préférentiellement sur le

site où la dose délivrée est maximale, sur le pourtour de la cavité chirurgicale ou au voisinage de la tumeur. Cependant, les nouvelles prises de contrastes peuvent parfois se

situer à plusieurs centimètres des lésions initiales (98,99). L'effet de masse de la prise de contraste est souvent moins important que ne le laisse supposer sa taille contrairement à celui de l'œdème vasogénique, qui peut être important (102,103). La substance blanche est particulièrement sensible à la vasculopathie radio-induite, à l'exception des fibres arquées, car elles bénéficient d'un apport artériel commun au cortex. La prise de contraste peut prendre plusieurs formes : linéaire, annulaire, curviligne, nodulaire ou revêtir des aspects qui semblent plus caractéristiques comme l'aspect en "bulle de savon" ou en "gruyère". Des limites floues sont plus en faveur d'une radionécrose comparativement à un aspect nodulaire à bords nets, ainsi qu'une atteinte préférentielle de la substance blanche. Les sites de radionécrose peuvent également présenter des zones d'hyposignal en séquences pondérées T2*, témoignant de remaniements hémorragiques (104).

L'analyse des séquences de perfusion est cruciale dans cette indication. Celles-ci permettent d'étudier le phénomène d'angiogenèse, plutôt caractéristique des récives tumorales que de la radionécrose. Il existe toutefois quelques nuances à cette assertion, en particulier pour les glioblastomes (102). Le calcul du VSC et du rVSC permet d'aider au diagnostic et différents seuils ont été proposés. On peut citer ceux de *Sugahara et al.* qui proposent qu'un rVSC supérieur à 2,5 soit plus en faveur d'une récive, tandis qu'un rVSC inférieur à 0,6 soit plus en faveur d'une radionécrose (102). Toutefois l'analyse de la perfusion peut être rendue compliquée en cas de petite lésion (infra-centimétrique), de saignements, si celle-ci se situe près de structures osseuses ou en cas de mouvements du patient lors de l'acquisition (problème d'homogénéité de champ).

En séquence de diffusion, une baisse significative du signal d'ADC est plus en faveur d'une récive tumorale. Le calcul du ratio d'ADC (rADC) tel que proposé par *Hein et al.* (ADC moyen de la zone prenant le contraste/ADC moyen de la même zone dans l'hémisphère controlatéral) est intéressant pour aider au diagnostic. Une valeur de rADC inférieur 1,43 serait ainsi plus en faveur d'une récive et un ratio supérieur à 1,82 en faveur d'une radionécrose (105).

L'analyse des métabolites cellulaires par spectroscopie permet également d'apporter une aide au diagnostic. Les ratios les plus utilisés dans la littérature sont le rapport Cho/Cr et le rapport Cho/NAA (106,107). Typiquement, on observe une faible élévation du pic de

Cho et du ratio Cho/Cr dans les zones tissulaires de radionécrose. En cas de récurrence, on observe classiquement une diminution du NAA et une franche élévation du pic de Cho en

raison de la prolifération cellulaire. Les valeurs de seuils sont toutefois variables selon les études (par exemple un seuil de 0,7 à 2 pour le rapport Choline/Créatine) (98,99). Cette technique possède également des limitations. L'analyse des lésions situées près des os est difficile en raison d'artefact de susceptibilité magnétique et la coexistence fréquente de radionécrose et de tissu tumoral viable moyenne les valeurs des voxels (108,109).

L'IRM CEST et la séquence APT semblent prometteuses pour le diagnostic de radionécrose. Brièvement, on observe un hypersignal au sein de la tumeur en cas de récurrence, ou un hypo/isosignal en cas de radionécrose (110,111).

3. TEP aux AMAN

L'utilité la TEP aux AMAN dans cette indication est maintenant établie depuis plusieurs années, en particulier en cas de doute diagnostique à l'IRM (112–114). Les AMAN possèdent dans cette indication des performances aux moins égales voire supérieures à l'IRM conventionnelle (112,115). Cela provient en partie des critères d'évaluation de l'IRM, basés essentiellement sur la mesure des prises de contraste et/ou des plages d'hypersignal FLAIR (critères RANO), moins spécifiques que les hypercaptations pathologiques des tumeurs gliales (115).

L'analyse visuelle de la TEP aux AMAN est facilitée par le très bon rapport signal-sur-bruit de ces examens. Pour la ^{18}F -DOPA les recommandations européennes retiennent comme critère une fixation supérieure à celle du striatum controlatéral (d'après l'étude de *Schwarzenberg et al.*) (116). L'utilisation de ce seuil est toutefois remise en question dans la littérature car il ne prend pas en compte d'autres études validées par l'histologie (68,117). L'utilisation des index semi-quantitatifs est également intégrée à l'analyse en routine clinique, bien que pour la ^{18}F -DOPA, aucun seuil quantitatif ne soit repris dans les recommandations européennes. On peut toutefois citer ceux de l'étude de *Herrmann et al.*, trouvant des seuils de $\text{TSR} > 1$ (SUVmax), $\text{TSR} > 1,8$ (SUVmean) ou $\text{TBR} > 2,05$ (SUVmax) avec une sensibilité d'environ 84% et une spécificité de 62% (118). *Karunanithi et al.* retrouvaient des seuils plus bas avec un $\text{TSR} > 0,5$ (SUVmax) ou un $\text{TBR} > 1,3$ (SUVmax) avec une sensibilité supérieure à 95% et une spécificité à 85,7% (119).

Concernant la ^{18}F -FET on peut citer le seuil de $\text{TBR} > 2,3$ (SUVmax) (120) et $\text{TBR} > 1,9$ (SUVmax) (120,121). Pour la ^{11}C -MET un rapport $\text{TBR} > 1,8$ (SUVmax) et $\text{TBR} > 1,3$ (SUVmean) (114).

L'analyse cinétique des courbes d'activités semble intéressante dans cette indication, en particulier pour la ^{18}F -FET, qui semble pouvoir surpasser, ou au moins égaler les performances de l'IRM (122,123). Un pic précoce associé à un "wash out" est en faveur d'une progression tandis qu'une courbe d'activité ascendante ou plate après l'obtention du pic est en faveur de remaniements post-thérapeutiques. *Galldiks et al.* ont montré qu'un pic d'activité avant 45min et/ou un TBR moyen ≥ 2.0 permettait d'obtenir dans cette indication une sensibilité de 93% et une spécificité de 100%. L'étude dynamique en ^{18}F -DOPA semble également intéressante mais nécessite une validation par plus d'études. Brièvement, les TTP semblent plus précoces qu'en ^{18}F -FET (10 min vs 40 min pour les gliomes de bas grade en récurrence, 8 min vs 9 min pour les gliomes de haut grade en récurrence dans l'étude de *Kratochwil et al.*) (80).

IV. LA RADIOMIQUE

La radiomique est un concept récent en imagerie. On peut la voir comme une transcription des principes de génomique, protéomique ou métabolomique, tous ayant pour but de mieux décrire les caractéristiques tumorales. Les progrès en termes de séquençage génomique, d'analyse immunohistochimique ou d'imagerie ont également permis de développer le principe d'hétérogénéité tumorale (124,125). Une tumeur primitive n'aura pas forcément les mêmes caractéristiques au cours du temps (hétérogénéité temporelle), de même que ses lésions métastatiques peuvent développer des caractéristiques différentes (hétérogénéité spatiale). L'analyse d'une biopsie ou d'un fragment tumoral crée ainsi un biais d'échantillonnage ne permettant pas d'apprécier toutes les caractéristiques tumorales. Le développement des thérapies ciblées (anti-HER2, anti-MEK, anti-PD1 etc...) a également encouragé la mise au point de méthodes permettant de caractériser les tumeurs au niveau moléculaire afin de prédire l'efficacité de ces traitements (126,127). La radiomique permet d'analyser et de mettre en évidence des informations qui sont la plupart du temps invisibles ou difficilement perceptibles par l'œil humain, considérant qu'une image est une représentation visuelle de données renfermant des caractéristiques importantes (128). Ces

données sont le plus souvent extraites sous la forme de paramètres quantitatifs (ou “features”). L'association de ces paramètres avec les données cliniques, biologiques ou

moléculaires, permet de créer des modèles prédictifs ou diagnostiques servant d'aide dans la prise en charge des maladies cancéreuses. Du fait de la grande quantité d'informations extraites des images, les outils d'apprentissage automatique (machine learning) permettent de créer des modèles intégrant les paramètres les plus pertinents (129).

Il existe plusieurs types de paramètres radiomiques, les plus répandus étant :

- Les paramètres de forme comme le volume, la sphéricité ou la compacité.
- Les paramètres issus de l'analyse de l'histogramme des données, dits de “premier ordre”. Les paramètres semi-quantitatifs classiques de TEP (SUVmax, SUVmean, SUVpeak) appartiennent à cette catégorie. On peut citer également le “kurtosis” (ou coefficient d'acuité) qui mesure le degré d'aplatissement d'une variable, le “skewness” (ou coefficient d'asymétrie) qui mesure le degré d'asymétrie de distribution des données, ainsi que l'entropie et l'uniformité qui mesurent le degré de hasard dans la distribution des valeurs.
- Les paramètres de textures (de deuxième et troisième ordre) sont le reflet de l'hétérogénéité de distribution des valeurs dans un volume et font appel à des notions conceptuelles et mathématiques complexes. Parmi les plus utilisés, on peut citer le gradient absolu, ou ceux issus de différentes matrices comme le Gray-Level Cooccurrence Matrix (GLCM), le Gray-Level Run-length Matrix (GLRLM), le Gray-Level Size Zone Matrix (GLSZM), le Gray-Level Distance Zone Matrix (GLDZM), le Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM) et le Neighborhood Gray-Level Dependence Matrix (NGLDM).
- Les paramètres issus de transformations comme celles de Fourier, Gabor ou l'ondelette de Haar (Haar wavelet) (130).

Le potentiel prédictif et diagnostique de ces paramètres a encouragé la réalisation de multiples travaux ces dernières années. Toutefois, l'analyse radiomique nécessite un travail de standardisation des données et une certaine rigueur dans la mesure des paramètres. On peut citer comme erreur classique la mesure d'un trop grand nombre de paramètres pour un jeu de données, entraînant une inflation du risque alpha (erreur de type I). Une revue de la littérature de *Chalkidou et al.* publiée en 2015 analysait 15 études et estimait la probabilité d'une erreur de type I dans 76% des cas et seulement trois études utilisaient une base de données de validation (131). Un grand travail est mené par certaines équipes pour standardiser les définitions des paramètres ou homogénéiser les méthodes de mesure (132–134). Ces travaux pourraient permettre une meilleure reproductibilité des études et une

meilleure validation des résultats. Concernant les tumeurs gliales, des travaux récents se sont intéressés à la prédiction du statut mutationnel IDH en ^{18}F -FET et en ^{18}F -FDG

(135,136), ainsi qu'au statut méthylé du promoteur MGMT en ^{18}F -DOPA et en ^{11}C -MET (126,137), retrouvant de bonnes performances diagnostiques. Plusieurs travaux ont également démontré l'intérêt de l'analyse radiomique des tumeurs gliales en IRM, en particulier dans le diagnostic différentiel de pseudoprogression et de progression vraie (138–140).

A ce jour, peu d'études ont étudié l'intérêt de l'analyse radiomique de la TEP aux AMAN en cas de doute entre une récurrence et une radionécrose (141,142). A notre connaissance aucune étude ne portait sur l'analyse combinée des données de la TEP à la ^{18}F -DOPA et de l'IRM.

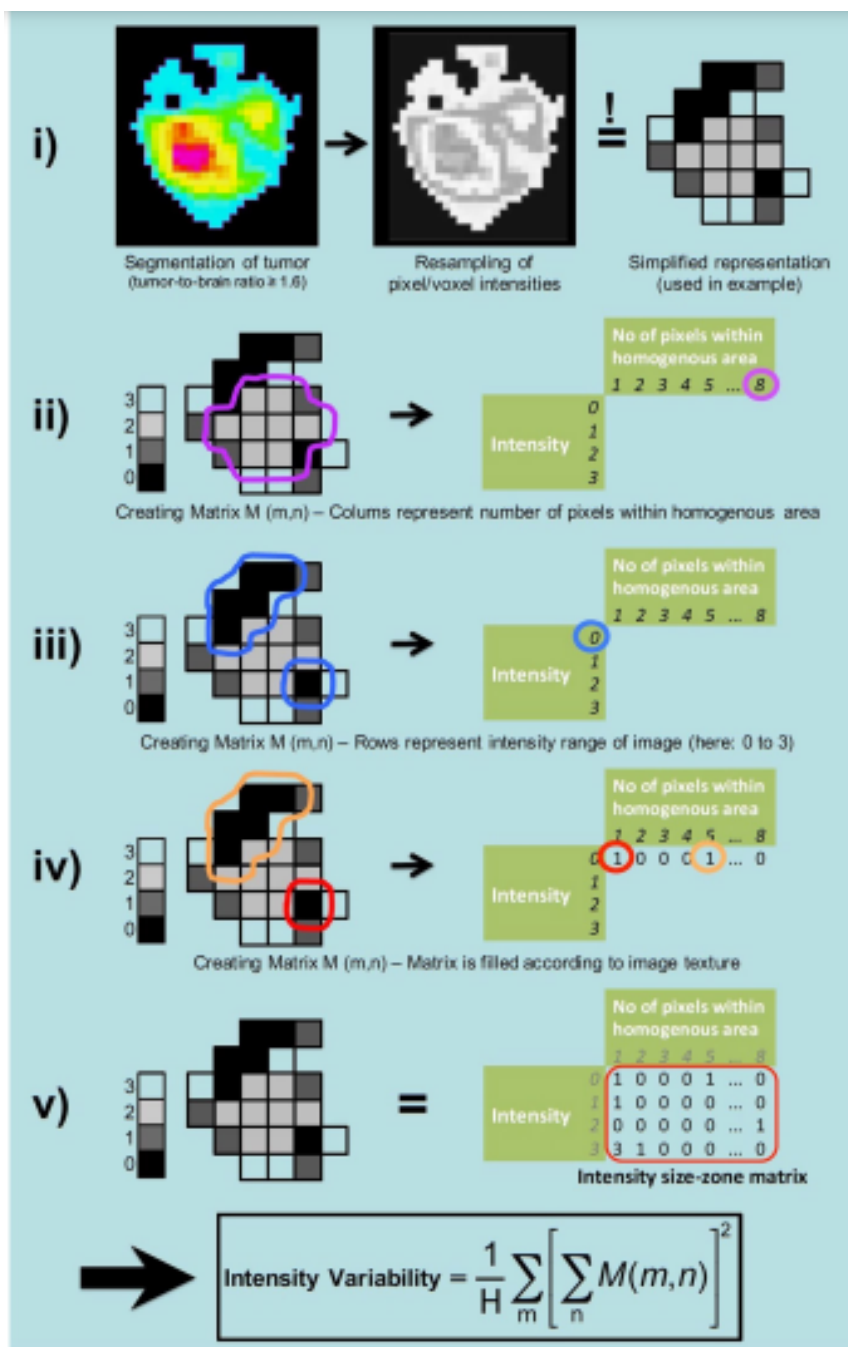


Figure 11 : Schématisation de l'extraction d'un paramètre radiomique (ici la variabilité de l'intensité), de *Lohmann et al* (135).

ETUDE

A radiomic signature based on combined [¹⁸F]-DOPA PET and MRI to differentiate progression from radiation necrosis in patients with gliomas: a pilot study.

Abstract

Aim : Positron Emission Tomography (PET) imaging with radiolabeled amino acids can help in differentiating delayed complications of radiotherapy, such as cerebral radionecrosis, from true progression, but remains challenging. Recently, radiomic have opened new perspectives for image analysis by mining data undetectable from naked eyes from images to provide more accurate diagnoses. The aim of this pilot study was 1) develop a data processing pipeline in order to 2) identify a radiomic signature from combined L-3,4-dihydroxy-6-[¹⁸F]fluoro-phenyl-alanine ([¹⁸F]-DOPA) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) to differentiate cerebral radionecrosis from true progression. **Method :** Twenty-nine [¹⁸F]-DOPA PETs and MRIs in twenty-two patients with histopathologically-proven gliomas were retrospectively analysed after inconclusive MRI to differentiate cerebral radionecrosis from progression. Reference standard was obtained histopathologically whenever available or based on clinical and imaging follow-up. After delineation of tumor volumes, 95 radiomic features were extracted from PETs static images (acquired from 10 to 30min after injection) and MRIs (on contrast-enhanced-T1/T1 images). The most discriminant features were selected with a random forest algorithm and used to create a radiomic signature to predict the tumoral status (“viable tumor” vs. “no viable tumor”). **Results :** Out of the 29 lesions analysed, 23 were concluded as “viable tumor” and 6 as “no viable tumor” according to the reference standard. Discriminant features selected were: PET.Compacity, PET.std and PET.GLRLM_LRLGE. No feature was selected from MRI images. A radiomic signature based on those three features could differentiate “viable tumor” from “no viable tumor” with high diagnosis performance (AUC = 1), even in regards to the usual T/N ratio used in routine (AUC 0.87 ; p=0.78). **Conclusion :** In this study, we established a data processing pipeline to identify a radiomic signature from combined [¹⁸F]-DOPA PET and MRI. In regards to the

first results, radiomic analysis might help to differentiate cerebral radionecrosis from true progression. A larger study will be performed including an external validation set.

I. Introduction

Gliomas, including glioblastoma (GBM), are the most common primary malignant tumors in the central nervous system, accounting for 81% of them (1). Standard of care for high-grade gliomas (HGG) relies on surgery followed by radiotherapy (RT) and chemotherapy (2). Cerebral radiation necrosis (RN) is a frequent complication of radiotherapy occurring at least 3 months after completion of radiotherapy with an estimated incidence rate of 15%, varying according to the technique (intensity-modulated RT, stereotactic...) (3,4). It has been defined as a severe local tissue reaction with a complex and still not completely-known mechanism. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) is commonly used for the follow-up of these tumors, but differentiating treatment-related changes from true progression can be challenging (5). Hence, radiolabeled amino acids for positron emission tomography (PET) such as L-3,4-dihydroxy-6-[¹⁸F]fluoro-phenyl-alanine ([¹⁸F]-DOPA) and O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([¹⁸F]-FET) have been extensively used in this indication (6–8) and are recommended by the European Association of Neuro Oncology (9). Differentiating RN from true-progression is crucial for patient management, as it could lead to new treatments such as surgery or radiochemotherapy. In the last decade, a new era of image analysis has begun with radiomics, considering that “images are more than pictures, they are data”, from which we can extract features (10). Radiomic-features analysis has been reported as potentially useful to determine IDH or MGMT status of gliomas with PET (11,12). Few studies have investigated the role of radiomic analysis for differentiating treatment-related changes and true progression with radiolabeled amino acids (13,14) and to the best of our knowledge, there is no study focussing on radiomics in hybrid imaging such as [¹⁸F]-DOPA and MRI in this setting. The aims of this study were 1) to develop a pipeline for image processing leading from routine PET and MRI images to radiomics features in order to 2) identify a radiomic signature to differentiate radionecrosis from true progression in the follow-up of patients with gliomas.

II. Materials and Method

Patients

In this retrospective monocentric study, patients with gliomas who performed brain [¹⁸F]-DOPA PET between June 2016 and October 2020 to differentiate progression and radiation necrosis after an inconclusive MRI were included. Inclusion criteria were as follows : adults (> 18 years-old) with histopathologically proven glioma previously treated with radiotherapy (completed at least 12 weeks before PET) and inconclusive MRI during follow-up regarding suspicion of progression according to RANO criteria (i.e. new or increasing contrast enhancement) (15). Exclusion criteria were : brain tumors other than glioma, no increased [¹⁸F]-DOPA higher than background, very small [¹⁸F]-DOPA uptake or contrast-enhancement (less than 64 voxels) (16) preventing extraction of radiomic features, missing 3D T1-weighted MRI images, and the lack of reference standard.

Image acquisition : MRI

MR images were obtained from 3T MR-imaging system Ingenia (n=20) (Philips Medical Systems, Koninklijke, Nederlands), and 3T MR-imaging systems Prisma (n=7) and Verio (n=2) (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany). Imaging protocols included at least 3D T1-weighted images without and after gadolinium-based contrast agent injection, and 3D T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images. Analyses were performed on the last follow-up MRI preceding [¹⁸F]-DOPA PET.

Image acquisition : [¹⁸F]-DOPA PET

After a 4-hour fast, patients were slowly injected with 2 mBq/kg of [¹⁸F]-DOPA intravenously, without carbidopa premedication (9). A 20-minute PET data acquisition session was conducted 10 minutes after injection with a Biograph mCT Flow (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Image reconstruction was performed using an iterative algorithm OSEM3D (8 iterations 21 subsets matrix 400 x 400 for 21 examinations, 5 iterations 21 subsets matrix 400 x 400 for 7 examinations, 8 iterations 16 subsets matrix 256 x 256 for 1 examination). For image registration, pre-processing and segmentation Medical Image Processing, Analysis, and Visualization (MIPAV v10.0.0) software was used.

Image processing (Figure 1)

a) Registration

For each patient, all examinations (PET and MRI) were registered with CET1 using affine transformation based on maximized mutual information with 12 degrees of freedom. T1 images were subtracted from CE-T1 to create CET1-T1 images dedicated to the creation of a mask. CET1 images were also divided by T1 images to create CET1/T1 images, reflecting the proportion of contrast-enhancement. The CET1-T1 mask was used to define a volume of interest (VOI) from which radiomic features were extracted on the CET1/T1 images.

b) Pre-processing

MRIs were normalized using the N3-inhomogeneity correction algorithm in order to ensure feature extraction repeatability (17,18).

c) Segmentation

For PET examinations, tumors were segmented using a tumor-to-background ratio threshold $> 1,6$ (SUVmean of background). This threshold has been used by several authors for both [^{18}F]-DOPA (19) and [^{18}F]-FET (20,21). To measure mean background uptake, a large crescent-shaped region of interest (ROI) was drawn at the level of the semiovale center contralateral to the lesion including white and gray matter of the frontal and parietal lobes. Tumors were then manually segmented to avoid physiological uptake (e.g basal ganglia). The resulting 3D-volume of interest (PET-vol) was then converted as a mask to extract SUVs, volumes and radiomic features.

For MRI examinations, tumor VOI was segmented using the CET1-T1 images. A mean background signal value was first calculated from a reference area (same as on PET), then a mean $+2\text{SD}$ threshold for tumor segmentation was applied. Physiologically contrast-enhanced tissue (e.g vessels) were manually excluded from the VOI. The resulting 3D-volume of interest (MRI-vol) was then converted as a mask to extract volumes and radiomic features.

Feature extraction

LIFEx software (www.lifexsoft.org) was used for feature extraction (22). Histogram analysis was used to extract the biggest continuous volume for radiomic-features extraction, as recommended by *Nioche et al.* (16). We used a 64 number-of-gray level scaling with relative resampling using min and max bounds of each volume. Shape features, first-order features (e.g SUVmax, SUVmean) and second-order features (e.g GLCM, GLRM) were then extracted. For both PET and MRI features, ComBat post reconstruction harmonization method was used to prevent batch effect on feature extraction, as described by *Orlhac et al.* (23,24).

Reference standard

Each lesion was finally classified as “viable tumor” or “no viable tumor”. The reference standard relied on pathology results of biopsy or resection samples when available. “Viable tumor” was defined by the presence of neoplastic glial cell, and the “no viable tumor” by the lack of neoplastic glial cells.

If pathological analysis results were not available, the reference standard relied on clinical and MRI follow-up during at least 6 months. “Viable tumor” was defined by any of the following : (1) progression of symptoms or death caused by brain tumor progression, (2) continuing increase (according to RANO criteria) of the size of the contrast-enhancement with or without antitumor treatment and progression of symptoms or change in anticancer treatment, (3) progressive increase in the lesion size (diameter increase <25%) that could not be attributed to radiation injury or other disease and leads to a change in anticancer treatment.

Treatment-related changes were assumed if there was a decrease in the size or stabilization of the contrast-enhancing lesion or mild increase of enhancing lesions for 6 months of follow-up as long as no anticancer treatment change occurs during this period. This definition allows a continued mild increase of enhancing lesions, as compared to the usual decrease or stabilization, as long as no anticancer treatment change occurred during this period (25).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using R version 4.0.4 (The R Foundation for Statistical Computing). Ninety-five [¹⁸F]-DOPA PET and MRI features were initially assessed. Features selection was performed in three steps (thresholding, selection for interpretation, selection for prediction) in the training set with a random forest algorithm using the VSURF R package, by minimizing the “out-of-the-bag” error rate (32). The random forest signature was then generated based on selected features with the “RandomForest” package with a forest of 500 decision trees. The individual predicted probability of recurrence was then computed for each participant based on the signature. The area under the receiver operating characteristics curves (AUCs) for the signature to predict tumor viability (i.e. recurrence) was drawn and compared to tumor-to-brain ratio (T/N) on PET (which is the most widely used quantitative feature currently in routine practice). Pearson’s correlation coefficients were calculated between each pair of features. Statistical significance was set at $p=0.05$.

III. Results

Patients’ characteristics

Fourty [¹⁸F]-DOPA PET were performed in 31 patients to differentiate radionecrosis from progression of previously irradiated gliomas. Eleven PETs had to be excluded because of : no or insufficient [¹⁸F]-DOPA uptake (n=4), no contrast-enhancement (n=1) and T1-weighted MRI series were missing (n=6). Twenty nine pairs of ¹⁸F-DOPA PET and MRI from 22 patients were finally analyzed (**Figure 2**). All patients presented with a WHO grade III (n = 11) or IV (n = 18) glioma and completed radiotherapy for at least 12 weeks. Patients’ characteristics are detailed in **Table 1**. According to the composite reference standard, “viable tumor” was diagnosed for 23 lesions (7 histopathology, 16 follow-up) and “no viable tumor” was found for 6 lesions (6 follow-up).

Feature reduction

Regarding quality characteristics of feature extraction, the median [IQR] size of bin of 0.079 [0.063-0.079] for PET and 0.08 [0.049-0.126] for MRI CET1/T1. From the 95 features (48 from [¹⁸F]-DOPA PET and 47 from MRI) that were initially extracted, 37 were selected at thresholding step (Supplementary Figures S1A and S1B). Three of these features were then selected at the interpretation step (Supplementary Figures S1C) and at prediction step (Supplementary Figures S1D). These top-3 predictors were the standard deviation of values in the VOI on PET (PET.CONVENTIONAL_std), the compacity of the VOI on PET (PET.SHAPE_Compacity, defined as: $\text{surface}^{3/2}/\text{volume}$) and Long-Run Low Gray-level Emphasis which is a texture feature assessing the distribution of the long homogeneous runs with low grey-levels (PET.GLRLM_LRLGE) (**Figure 3** and **Supplementary Figure S2**). PET.CONVENTIONAL_std was significantly and moderately correlated with PET.SHAPE_Compacity ($r=0.56$) and PET.GLRLM_LRLGE ($r=0.42$) (**Supplementary Figure S3**).

Model building and Internal evaluation

A forest of 500 trees was grown for classification. The out-of-the-bag estimate of error rate was 13.79%. The diagnostic performance provided with the radiomic signature (AUC=1.00) was slightly higher than the one provided by T/N [¹⁸F]-DOPA ratio (AUC=0.87) without reaching statistical significance ($p=0.78$) (**Figure 4** and **Figure 5**).

IV. Discussion

In the present study, we developed a pipeline for radiomic feature extraction and analysis from combined [^{18}F]-DOPA PET and CE-MRI. We applied this method to build a radiomic signature to differentiate radionecrosis from recurrence of glioma in patients with inconclusive MRI.

Cerebral radiation necrosis is a frequent delayed complication of radiation therapy that occurs typically from 3 to 12 months after the completion of radiotherapy (3,26). MRI can demonstrate new or increased contrast-enhancement, sometimes at distance from the tumor site, that can potentially falsely lead to the wrong diagnosis of tumor recurrence based on the RANO criteria (15). It is crucial to differentiate treatment-induced changes from true progression, as the latter could indicate new surgery, radiotherapy or systemic treatment for patients. Radiolabeled amino acid PET has been extensively used in this indication, particularly when MRI (eventually with perfusion-weighted images) is inconclusive. (6,27) [^{18}F]-DOPA uptake depends on L-amino acid transporters 1 and 2 (LAT1 and LAT2), frequently overexpressed at the surface of glial tumors (28). Radiolabeled amino acids and advanced MRI are non-invasive techniques that can often make biopsy or surgery avoidable.

During the last decade, radiomic has opened up new perspectives in image analysis, especially in oncology, providing non-invasive information of tumor characteristics by extracting complex features which are invisible to the human eye. Since many parameters can interfere with feature extraction during image acquisition, reconstruction, pre-processing and processing, a rigorous method including image homogeneity correction and features normalization has to be applied to ensure reliability. To date, there is no consensus regarding feature extraction methods from different imaging modalities (29,30). Concerning MRI inhomogeneity correction, in this study, we used the N3-inhomogeneity correction algorithm to prevent bias of intensity non-uniformity on radiomic features extraction, as described by *Sled et al.* (17). Another method of correction, named N4ITK, has recently been described. Both of them have been reported to be equivalent when used for glial tumor analysis (18,31). In accordance with recommendations provided by LifeX userguide, we used a relative bin of 64 gray levels (16). Bin size was in a close range of value for PET (Median : 0.079 ; IQR : 0.063-0.079) and for MRI (Median : 0,08 ; IQR : 0.048-0.126). Such a good

quality criterion is critical as we didn't use a fixed-bin size, and the SUV discretization method could interfere with feature extraction (32).

In our study, the top-three selected predictors were "PET.Compacity", "PET.std", and "PET.GLRLM_LRLGE". "PET.Compacity" is probably the most intuitive feature, as it measures compactness, by assessing how compact the shape of the tumor is relative to a sphere (most compact). Hence, a nodular volume would be more at risk of being viable tumor tissue than a flat one, a principle that is often empirically used in oncology imaging. PET.std of the VOI values reflects the dispersion of the SUVs, and can be regarded as a marker of tumor heterogeneity. In a study with [¹¹C]-MET, *Hotta et al.* found a significant ($p < 0.005$) higher value of PET.std for recurrent brain tumor versus RN, but this study also included brain metastasis (14). One hypothesis to explain the relevance of this feature could be that tumor viability (generally high uptake) and RN (generally low or moderate uptake) are often co-existing in the same tumor volume (3). "PET.GLRLM_LRLGE" is a less-intuitive texture feature assessing the distribution of the long homogeneous runs with low grey-levels. *Hotta et al.* also found significantly higher values of "PET.GLRLM_LRLGE" for RN versus recurrence with [¹¹C]-MET (14). This might hypothetically be explained by greater homogeneous tumor volumes with higher co-occurrence of low-gray values in RN compared with a high heterogeneous uptake in tumor viability. Interestingly, there were no MRI-features in the selected top-3. If unrelated to the methodology, it could highlight the highest intrinsic information brought by radiolabeled amino acids PET.

This study has several limitations. First, it is a retrospective study with a low number of patients (29 lesions from 22 patients included for analysis). The dataset was greatly unbalanced, with only 6 lesions being considered as radionecrosis and 23 as true progression. Considering the feature extraction, the number of features tested was largely higher than the number of lesions (95 features tested), leading to a type-I error inflation. Furthermore, we didn't use a different set for the validation of the model generated by the random forest classifier, leading to a high risk of overfitting, which may explain the perfect diagnostic performance of the radiomic signature. Finally, we only used CET1/T1 calculated images for feature extraction on MRI. Future studies should at least include CET1, T1 and FLAIR images. Eventually, there was no low-grade glioma in our population, making those results only accountable for high-grade gliomas, which is a minor drawback since radiotherapy is not a standard treatment of low-grade glioma.

V. Conclusion

This preliminary study highlights the potential role of radiomic features extraction on combined [^{18}F]-DOPA PET and MRI to differentiate true progression from radiation necrosis of previously-irradiated gliomas. Despite being a retrospective study with several limitations, it emphasizes the potential use of radiomic features to improve diagnostic performance. Such innovative image analysis may provide key information guiding patients management without requiring invasive brain biopsy.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques de l'introduction :

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncol.* 30 oct 2020;22(12 Suppl 2):iv1-96.
2. Chakrabarti I, Cockburn M, Cozen W, Wang Y-P, Preston-Martin S. A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974-1999: GBM in Los Angeles County, 1974-1999. *Cancer.* 15 déc 2005;104(12):2798-806.
3. Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-Oncol.* nov 2019;21(11):1357-75.
4. Rice T, Lachance DH, Molinaro AM, Eckel-Passow JE, Walsh KM, Barnholtz-Sloan J, et al. Understanding inherited genetic risk of adult glioma - a review. *Neuro-Oncol Pract.* mars 2016;3(1):10-6.
5. Ron E, Modan B, Boice JD, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med.* 20 oct 1988;319(16):1033-9.
6. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst.* 16 oct 2002;94(20):1555-63.
7. Michaud DS, Holick CN, Batchelor TT, Giovannucci E, Hunter DJ. Prospective study of meat intake and dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines and risk of adult glioma. *Am J Clin Nutr.* sept 2009;90(3):570-7.
8. Piel C, Pouchieu C, Migault L, Béziat B, Boulanger M, Bureau M, et al. Increased risk of central nervous system tumours with carbamate insecticide use in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Epidemiol.* 1 avr 2019;48(2):512-26.
9. IARC classifies Radiofrequency Electromagnetic Fields as possibly carcinogenic to humans. 2011;6.
10. Cui Y, Hill AW. Atopy and Specific Cancer Sites: a Review of Epidemiological Studies. *Clin Rev Allergy Immunol.* déc 2016;51(3):338-52.
11. Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR, Olson SH, Scheurer ME, Il'yasova D, et al. Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* févr 2016;25(2):282-90.
12. Schwartzbaum J, Ding B, Johannesen TB, Osnes LTN, Karavodin L, Ahlbom A, et al. Association between prediagnostic IgE levels and risk of glioma. *J Natl Cancer Inst.* 22 août 2012;104(16):1251-9.
13. Tumeurs intracrâniennes [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/tumeurs-intracraniennes>
14. 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.

15. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e315-29.
16. Bush NAO, Chang S. Treatment Strategies for Low-Grade Glioma in Adults. *J Oncol Pract* [Internet]. 12 déc 2016 [cité 23 janv 2021]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JOP.2016.018622>
17. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 17 sept 2005;366(9490):985-90.
18. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 7 avr 2016;374(14):1344-55.
19. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet Lond Engl*. 7 oct 2017;390(10103):1645-53.
20. Nayak L, Reardon DA. High-grade Gliomas. *Contin Minneap Minn*. déc 2017;23(6, Neuro-oncology):1548-63.
21. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2013;31(3):344-50.
22. 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.
23. Gramatzki D, Kickingereder P, Hentschel B, Felsberg J, Herrlinger U, Schackert G, et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology*. 11 avr 2017;88(15):1422-30.
24. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):709-22.
25. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):699-708.
26. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 19 déc 2017;318(23):2306-16.
27. Ringel F, Pape H, Sabel M, Krex D, Bock HC, Misch M, et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro-Oncol*. janv 2016;18(1):96-104.
28. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. *Neuro-Oncol*. avr 2016;18(4):549-56.
29. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2009;75(1):156-63.

30. Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2013;86(5):873-9.
31. Carvalho BF, Fernandes AC, Almeida DS, Sampaio LV, Costa A, Caeiro C, et al. Second-Line Chemotherapy in Recurrent Glioblastoma: A 2-Cohort Study. *Oncol Res Treat.* 2015;38(7-8):348-54.
32. Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology.* 28 févr 2006;66(4):587-9.
33. Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, Grant R, Simes J, Khasraw M. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 nov 2018;11:CD008218.
34. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* juill 2020;70(4):299-312.
35. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer.* juill 2012;48(10):1532-42.
36. Kreth F-W, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* déc 2013;24(12):3117-23.
37. Oszvald A, Güresir E, Setzer M, Vatter H, Senft C, Seifert V, et al. Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age. *J Neurosurg.* févr 2012;116(2):357-64.
38. 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.
39. Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology.* 22 oct 2013;81(17):1515-22.
40. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, Palmer JD, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chin Clin Oncol.* août 2017;6(4):7-7.
41. Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro-Oncol.* sept 2015;17(9):1188-98.
42. Asari S, Makabe T, Katayama S, Itoh T, Tsuchida S, Ohmoto T. Assessment of the pathological grade of astrocytic gliomas using an MRI score. *Neuroradiology.* mai 1994;36(4):308-10.
43. Pierallini A, Bonamini M, Bozzao A, Pantano P, Stefano DD, Ferone E, et al. Supratentorial diffuse astrocytic tumours: proposal of an MRI classification. *Eur Radiol.* 1997;7(3):395-9.
44. Le Bas JF, Grand S, Krainik A, Lefournier V, Tropes I, Rémy C. [Perfusion MR imaging in brain tumors]. *J Radiol.* juin 2006;87(6 Pt 2):807-21.
45. Scott JN, Brasher PMA, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology.* 24 sept 2002;59(6):947-9.
46. Castet F, Alanya E, Vidal N, Izquierdo C, Mesia C, Ducray F, et al. Contrast-enhancement in supratentorial low-grade gliomas: a classic prognostic factor in the molecular age. *J Neurooncol.* 1 juill 2019;143(3):515-23.
47. Petrecca K, Guiot M-C, Panet-Raymond V, Souhami L. Failure pattern following complete resection plus radiotherapy and temozolomide is at the resection margin in patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* janv 2013;111(1):19-23.
48. Lemée J-M, Clavreul A, Menei P. Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone. *Neuro-Oncol.* oct 2015;17(10):1322-32.

49. Akbari H, Macyszyn L, Da X, Wolf RL, Bilello M, Verma R, et al. Pattern analysis of dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging demonstrates peritumoral tissue heterogeneity. *Radiology*. nov 2014;273(2):502-10.
50. Bullitt E, Zeng D, Gerig G, Aylward S, Joshi S, Smith JK, et al. Vessel tortuosity and brain tumor malignancy: a blinded study. *Acad Radiol*. oct 2005;12(10):1232-40.
51. Kremer S, Oppenheim C, Schmitt E, Dietemann J-L. [Diffusion MRI: technique and clinical applications]. *J Radiol*. mars 2007;88(3 Pt 2):428-43.
52. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. juin 2005;235(3):985-91.
53. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. janv 1995;1(1):27-31.
54. Scappaticci FA. Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 sept 2002;20(18):3906-27.
55. Law M, Young RJ, Babb JS, Peccerelli N, Chheang S, Gruber ML, et al. Gliomas: Predicting Time to Progression or Survival with Cerebral Blood Volume Measurements at Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology*. mai 2008;247(2):490-8.
56. Villien M. Méthodologie et application de l'imagerie de la perfusion cérébrale et de la vasoréactivité par IRM. :229.
57. Kong L, Chen H, Yang Y, Chen L. A meta-analysis of arterial spin labelling perfusion values for the prediction of glioma grade. *Clin Radiol*. 1 mars 2017;72(3):255-61.
58. Tsiouris S, Bougias C, Fotopoulos A. Principles and current trends in the correlative evaluation of glioma with advanced MRI techniques and PET. *Hell J Nucl Med*. déc 2019;22(3):206-19.
59. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2003;49(2):223-32.
60. Cordova JS, Shu H-KG, Liang Z, Gurbani SS, Cooper LAD, Holder CA, et al. Whole-brain spectroscopic MRI biomarkers identify infiltrating margins in glioblastoma patients. *Neuro-Oncol*. août 2016;18(8):1180-9.
61. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med*. 3 janv 2008;358(1):18-27.
62. Abdullah KG, Lubelski D, Nucifora PGP, Brem S. Use of diffusion tensor imaging in glioma resection. *Neurosurg Focus*. avr 2013;34(4):E1.
63. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2010;28(11):1963-72.
64. Buvat I. Les limites du SUV. *Médecine Nucl*. 1 avr 2007;31(4):165-72.
65. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. oct 1995;36(10):1836-9.
66. 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.
67. 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*. 2016;18(9):1199-208.
68. 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.

69. Warburg O. The Metabolism of Carcinoma Cells. *J Cancer Res.* 1 mars 1925;9(1):148-63.
70. Manabe O, Hattori N, Yamaguchi S, Hirata K, Kobayashi K, Terasaka S, et al. Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2015;42(6):896-904.
71. M. Bertaux, L. Rozenblum, A. Girard, N. Younan, A. Kas. Imagerie métabolique et fonctionnelle des tumeurs cérébrales par tomographie par émission de positon [Internet]. 2019 [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1306189/imagerie-metabolique-et-fonctionnelle-des-tumeurs->
72. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre J-Y. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* nov 2006;5(11):937-48.
73. Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yoshimoto K, Suzuki SO, et al. Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology.* févr 2013;55(2):135-43.
74. Colavolpe C, Metellus P, Mancini J, Barrie M, Béquet-Boucard C, Figarella-Branger D, et al. Independent prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET in high-grade gliomas. *J Neurooncol.* mai 2012;107(3):527-35.
75. Leiva-Salinas C, Schiff D, Flors L, Patrie JT, Rehm PK. FDG PET/MR Imaging Coregistration Helps Predict Survival in Patients with Glioblastoma and Radiologic Progression after Standard of Care Treatment. *Radiology.* mai 2017;283(2):508-14.
76. Kobayashi K, Ohnishi A, Promsuk J, Shimizu S, Kanai Y, Shiokawa Y, et al. Enhanced tumor growth elicited by L-type amino acid transporter 1 in human malignant glioma cells. *Neurosurgery.* févr 2008;62(2):493-503; discussion 503-504.
77. Youland RS, Kitange GJ, Peterson TE, Pafundi DH, Ramiscal JA, Pokorny JL, et al. The role of LAT1 in (18)F-DOPA uptake in malignant gliomas. *J Neurooncol.* janv 2013;111(1):11-8.
78. Kido Y, Tamai I, Uchino H, Suzuki F, Sai Y, Tsuji A. Molecular and functional identification of large neutral amino acid transporters LAT1 and LAT2 and their pharmacological relevance at the blood-brain barrier. *J Pharm Pharmacol.* avr 2001;53(4):497-503.
79. Langen K-J, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol.* avr 2006;33(3):287-94.
80. 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.
81. Nomura Y, Asano Y, Shinoda J, Yano H, Ikegame Y, Kawasaki T, et al. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *J Neurooncol.* juill 2018;138(3):649-58.
82. Timmers HJLM, Hadi M, Carrasquillo JA, Chen CC, Martiniova L, Whatley M, et al. The effects of carbidopa on uptake of 6-18F-Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2007;48(10):1599-606.
83. Glaudemans AWJM, Enting RH, Heesters MAAM, Dierckx RAJO, van Rheenen RWJ, Walenkamp AME, et al. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* avr 2013;40(4):615-35.
84. Rapp M, Heinzl A, Galldiks N, Stoffels G, Felsberg J, Ewelt C, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* févr 2013;54(2):229-35.

85. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, Suchorska B, Lutz J, Eigenbrod S, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2012;39(6):1021-9.
86. Nioche C, Soret M, Gontier E, Lahutte M, Dutertre G, Dulou R, et al. Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic 18F-FDopa PET/CT. *Clin Nucl Med*. févr 2013;38(2):81-7.
87. Poetsch N, Woehrer A, Gesperger J, Furtner J, Haug AR, Wilhelm D, et al. Visual and semiquantitative 11C-methionine PET: an independent prognostic factor for survival of newly diagnosed and treatment-naïve gliomas. *Neuro-Oncol*. 19 févr 2018;20(3):411-9.
88. Vettermann F, Suchorska B, Unterrainer M, Nelwan D, Forbrig R, Ruf V, et al. Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic 18F-FET PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2019;46(12):2581-9.
89. Verger A, Metellus P, Sala Q, Colin C, Bialecki E, Taieb D, et al. IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2017;44(8):1306-11.
90. Strauss SB, Meng A, Ebani EJ, Chiang GC. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radiation Necrosis. *Radiol Clin North Am*. nov 2019;57(6):1199-216.
91. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. sept 1980;6(9):1215-28.
92. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*. mai 2008;9(5):453-61.
93. Clarke JL, Chang S. Pseudoprogression and pseudoresponse: challenges in brain tumor imaging. *Curr Neurol Neurosci Rep*. mai 2009;9(3):241-6.
94. Bronk JK, Guha-Thakurta N, Allen PK, Mahajan A, Grosshans DR, McGovern SL. Analysis of pseudoprogression after proton or photon therapy of 99 patients with low grade and anaplastic glioma. *Clin Transl Radiat Oncol*. févr 2018;9:30-4.
95. Ostergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, Sorensen AG, Lev M, Kim L, et al. Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg*. févr 1999;90(2):300-5.
96. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4733-40.
97. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol Lond Engl*. mai 2014;10(7):1277-97.
98. Ali FS, Arevalo O, Zorofchian S, Patrizzi A, Riascos R, Tandon N, et al. Cerebral Radiation Necrosis: Incidence, Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Future Opportunities. *Curr Oncol Rep*. 19 juin 2019;21(8):66.
99. Raimbault A, Cazals X, Lauvin M-A, Destrieux C, Chapet S, Cottier J-P. Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: a diagnostic challenge in MRI. *Diagn Interv Imaging*. oct 2014;95(10):985-1000.
100. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mai 1991;21(1):109-22.
101. Delishaj D, Ursino S, Pasqualetti F, Cristaudo A, Cosottini M, Fabrini MG, et al. Bevacizumab for the Treatment of Radiation-Induced Cerebral Necrosis: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med Res*. avr 2017;9(4):273-80.

102. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol.* mai 2000;21(5):901-9.
103. de Wit MCY, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevius Smitt P a. E, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology.* 10 août 2004;63(3):535-7.
104. Zeng Q-S, Kang X-S, Li C-F, Zhou G-Y. Detection of hemorrhagic hypointense foci in radiation injury region using susceptibility-weighted imaging. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 1 févr 2011;52(1):115-9.
105. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2004;25(2):201-9.
106. 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.
107. Smith EA, Carlos RC, Junck LR, Tsien CI, Elias A, Sundgren PC. Developing a clinical decision model: MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and radiation change in patients with new contrast-enhancing lesions. *AJR Am J Roentgenol.* févr 2009;192(2):W45-52.
108. Rock JP, Hearshen D, Scarpace L, Croteau D, Gutierrez J, Fisher JL, et al. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery.* oct 2002;51(4):912-9; discussion 919-920.
109. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol.* déc 2005;185(6):1471-6.
110. Zhou J, Tryggestad E, Wen Z, Lal B, Zhou T, Grossman R, et al. Differentiation between glioma and radiation necrosis using molecular magnetic resonance imaging of endogenous proteins and peptides. *Nat Med.* janv 2011;17(1):130-4.
111. Jiang S, Eberhart CG, Lim M, Heo H-Y, Zhang Y, Blair L, et al. Identifying Recurrent Malignant Glioma after Treatment Using Amide Proton Transfer-Weighted MR Imaging: A Validation Study with Image-Guided Stereotactic Biopsy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 janv 2019;25(2):552-61.
112. Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and (18)F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma. *Eur Radiol.* sept 2013;23(9):2628-35.
113. Mehrkens JH, Pöpperl G, Rachinger W, Herms J, Seelos K, Tatsch K, et al. The positive predictive value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment. *J Neurooncol.* mai 2008;88(1):27-35.
114. Deuschl C, Kirchner J, Poeppel TD, Schaarschmidt B, Kebir S, El Hindy N, et al. 11C-MET PET/MRI for detection of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* avr 2018;45(4):593-601.
115. 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.* mai 2018;137(3):583-91.
116. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2014;20(13):3550-9.

117. Cicone F, Carideo L, Minniti G, Scopinaro F. The mean striatal 18F-DOPA uptake is not a reliable cut-off threshold for biological tumour volume definition of glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 mai 2019;46(5):1051-3.
118. 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.
119. 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.
120. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, Hutterer M, Rapp M, Sabel M, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2015;42(5):685-95.
121. Kebir S, Fimmers R, Galldiks N, Schäfer N, Mack F, Schaub C, et al. Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2016;22(9):2190-6.
122. Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tscherpel C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro-Oncol*. sept 2015;17(9):1293-300.
123. Werner J-M, Stoffels G, Lichtenstein T, Borggreffe J, Lohmann P, Ceccon G, et al. Differentiation of treatment-related changes from tumour progression: a direct comparison between dynamic FET PET and ADC values obtained from DWI MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2019;46(9):1889-901.
124. Yang F, Wang Y, Li Q, Cao L, Sun Z, Jin J, et al. Intratumor heterogeneity predicts metastasis of triple-negative breast cancer. *Carcinogenesis*. 1 sept 2017;38(9):900-9.
125. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. févr 2018;15(2):81-94.
126. 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 Biol Phys*. 1 déc 2020;108(5):1339-46.
127. Zhang J, Zhao X, Zhao Y, Zhang J, Zhang Z, Wang J, et al. Value of pre-therapy 18F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2020;47(5):1137-46.
128. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. févr 2016;278(2):563-77.
129. Cook GJR, Goh V. What can artificial intelligence teach us about the molecular mechanisms underlying disease? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2019;46(13):2715-21.
130. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. avr 2020;61(4):488-95.
131. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124165.
132. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. mai 2020;295(2):328-38.
133. Orlhac 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 Off Publ Soc Nucl Med*. août 2018;59(8):1321-8.

134. Orlhac F, Lecler A, Savatovski J, Goya-Outi J, Nioche C, Charbonneau F, et al. How can we combat multicenter variability in MR radiomics? Validation of a correction procedure. *Eur Radiol.* 25 sept 2020;
135. 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.
136. Li L, Mu W, Wang Y, Liu Z, Liu Z, Wang Y, et al. A Non-invasive Radiomic Method Using 18F-FDG PET Predicts Isocitrate Dehydrogenase Genotype and Prognosis in Patients With Glioma. *Front Oncol.* 2019;9:1183.
137. Yu P, Ning J, Xu B, Liu J, Dang H, Lin M, et al. Histogram analysis of 11C-methionine integrated PET/MRI may facilitate to determine the O6-methylguanylmethyltransferase methylation status in gliomas. *Nucl Med Commun.* août 2019;40(8):850-6.
138. 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.
139. Kim M, Jung SY, Park JE, Jo Y, Park SY, Nam SJ, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma. *Eur Radiol.* avr 2020;30(4):2142-51.
140. Aerts HJWL. The Potential of Radiomic-Based Phenotyping in Precision Medicine: A Review. *JAMA Oncol.* 1 déc 2016;2(12):1636-42.
141. Wang K, Qiao Z, Zhao X, Li X, Wang X, Wu T, et al. Individualized discrimination of tumor recurrence from radiation necrosis in glioma patients using an integrated radiomics-based model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2020;47(6):1400-11.
142. Hotta M, Minamimoto R, Miwa K. 11C-methionine-PET for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis: radiomics approach with random forest classifier. *Sci Rep.* 30 oct 2019;9(1):15666.

Références bibliographiques de l'étude :

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncol.* 30 oct 2020;22(12 Suppl 2):iv1-96.
2. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-29.
3. Ali FS, Arevalo O, Zorofchian S, Patrizz A, Riascos R, Tandon N, et al. Cerebral Radiation Necrosis: Incidence, Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Future Opportunities. *Curr Oncol Rep.* 19 juin 2019;21(8):66.
4. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* sept 1980;6(9):1215-28.
5. Strauss SB, Meng A, Ebani EJ, Chiang GC. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radiation Necrosis. *Radiol Clin North Am.* nov 2019;57(6):1199-216.
6. Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and (18)F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma. *Eur Radiol.* sept 2013;23(9):2628-35.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* févr 2016;278(2):563-77.
11. 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.
12. Kim M, Jung SY, Park JE, Jo Y, Park SY, Nam SJ, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma. *Eur Radiol.* avr 2020;30(4):2142-51.
13. Wang K, Qiao Z, Zhao X, Li X, Wang X, Wu T, et al. Individualized discrimination of tumor recurrence from radiation necrosis in glioma patients using an integrated radiomics-based model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2020;47(6):1400-11.
14. Hotta M, Minamimoto R, Miwa K. 11C-methionine-PET for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis: radiomics approach with random forest classifier. *Sci Rep.* 30 oct 2019;9(1):15666.
15. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2010;28(11):1963-72.
16. Nioche C, Orhac F, Buvat I. Local Image Features Extraction — LIFEx — .:59.

17. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging*. févr 1998;17(1):87-97.
18. Shiri I, Hajianfar G, Sohrabi A, Abdollahi H, P Shayesteh S, Geramifar P, et al. Repeatability of radiomic features in magnetic resonance imaging of glioblastoma: Test-retest and image registration analyses. *Med Phys*. sept 2020;47(9):4265-80.
19. 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*. mai 2015;42(6):905-15.
20. Bashir A, Mathilde Jacobsen S, Mølby Henriksen O, Broholm H, Urup T, Grunnet K, et al. Recurrent glioblastoma versus late posttreatment changes: diagnostic accuracy of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography (18F-FET PET). *Neuro-Oncol*. 17 déc 2019;21(12):1595-606.
21. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller H-W, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain J Neurol*. mars 2005;128(Pt 3):678-87.
22. 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.
23. Orlhac 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 Off Publ Soc Nucl Med*. août 2018;59(8):1321-8.
24. Orlhac F, Lecler A, Savatovski J, Goya-Outi J, Nioche C, Charbonneau F, et al. How can we combat multicenter variability in MR radiomics? Validation of a correction procedure. *Eur Radiol*. 25 sept 2020;
25. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology*. 31 mai 2011;76(22):1918-24.
26. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol Lond Engl*. mai 2014;10(7):1277-97.
27. de Zwart PL, van Dijken BRJ, Holtman GA, Stormezand GN, Dierckx RAJO, Jan van Laar P, et al. Diagnostic Accuracy of PET Tracers for the Differentiation of Tumor Progression from Treatment-Related Changes in High-Grade Glioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. avr 2020;61(4):498-504.
28. Kobayashi K, Ohnishi A, Promsuk J, Shimizu S, Kanai Y, Shiokawa Y, et al. Enhanced tumor growth elicited by L-type amino acid transporter 1 in human malignant glioma cells. *Neurosurgery*. févr 2008;62(2):493-503; discussion 503-504.
29. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124165.
30. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. mai 2020;295(2):328-38.
31. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*. juin 2010;29(6):1310-20.
32. Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJC, Troost EGC, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep*. 5 août 2015;5:11075.

GLOSSAIRE :

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

AMAN : Analogues Marqués des Acides aminés Neutres

AMM : Autorisation de Mise sur Marché

APT : Amide Proton Transfer

ASL : Arterial Spin Labelling

AUC : Area Under Curve

CEST : Chemical Exchange Saturation Transfer

CE-T1 : Contrast-Enhanced T1

Cho : Choline

¹¹C-MET : ¹¹C-Méthionine marqué au carbone 11

Cr : Créatine

DSC : Dynamic Susceptibility Contrast

DTI : Diffusion Tensor Imaging

EANO : European Association of Neuro-Oncology

¹⁸F-FDG : Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18

¹⁸F-DOPA : fluoro-dihydroxy-phénylalanine marqué au fluor 18

¹⁸F-FET : fluoro-éthyl-tyrosine marqué au fluor 18

FLAIR : Fluid-Attenuated Liquid Recovery

GBM : Glioblastome

GLCM : Gray-Level Cooccurrence Matrix

GLDZM : Gray-Level Distance Zone Matrix

GLRLM : Gray-Level Run-length Matrix

GLSZM : Gray-Level Size Zone Matrix

Glx : Glutamate-Glutamine

HGG : High Grade Glioma

KPS : Karnofsky *Performance Status*

Lac : Lactate

LAT1/2 : L-amino Acid Transporters 1/2

LCR : Liquide céphalo-rachidien

Lip : Lipides

Mi : Myoinositol

MRI-vol : 3D-volume of interest from MRI

NAA : N-acetyl-aspartate

NGLDM : Neighborhood Gray-Level Dependence Matrix

NGTDM : Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix

NOS : Not Otherwise Specified

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PET-vol : 3D-volume of interest from PET

PCV : Procarbazine Lomustine Vincristine

rADC : Ratio d'ADC

rVSC : Volume Sanguin relatif

RANO : Response Assessment in Neuro-Oncology

ROI : Region Of Interest

RN : Radionecrosis

RT : Radiothérapie

SNC : Système nerveux central

SUV : Standardized Uptake Value

TEP : Tomographie par Émission de Position

TBR : Tumor to Brain Ratio

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Émission de Positron

TMZ : Temozolomide

TSR : Tumor to Striatum Ratio

TTP : Time To Peak

TTF : Tumor Treating Field

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VSC : Volume Sanguin Cérébral

ANNEXES :

Figure 1 : Pipeline of data processing.

AUC : Area Under Curve ; ROC : Receiver Operating Characteristic; SUR : Standard Uptake Ratio ; VOI : Volume of Interest ; VSURF : Variable Selection Using Random Forests

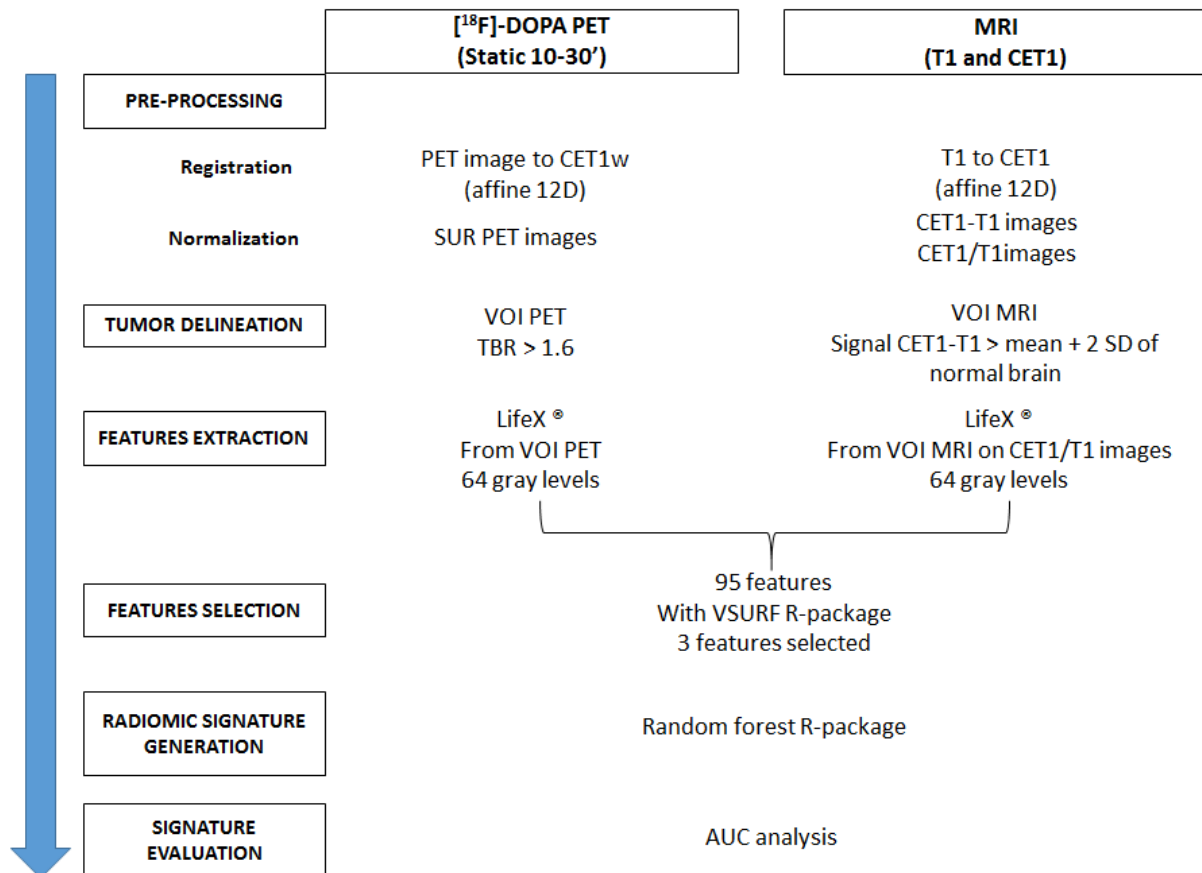


Figure 2 : Flowchart of patients

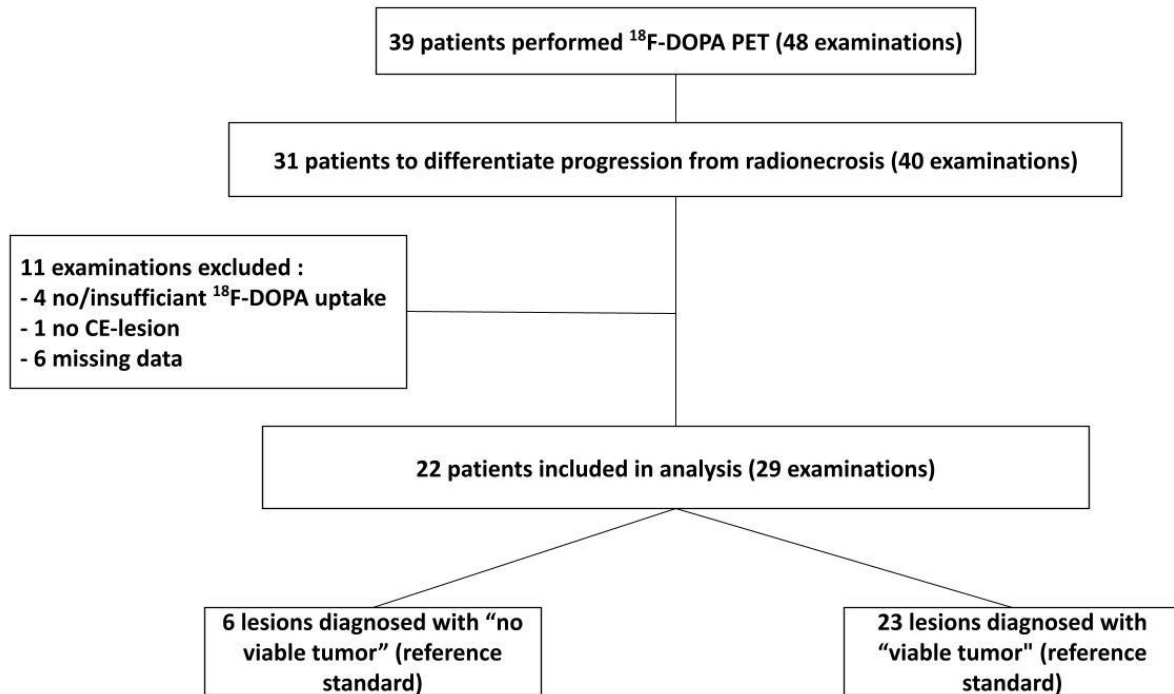


Figure 3 : Mean minimal depth of top-10 features in the 500 trees forest

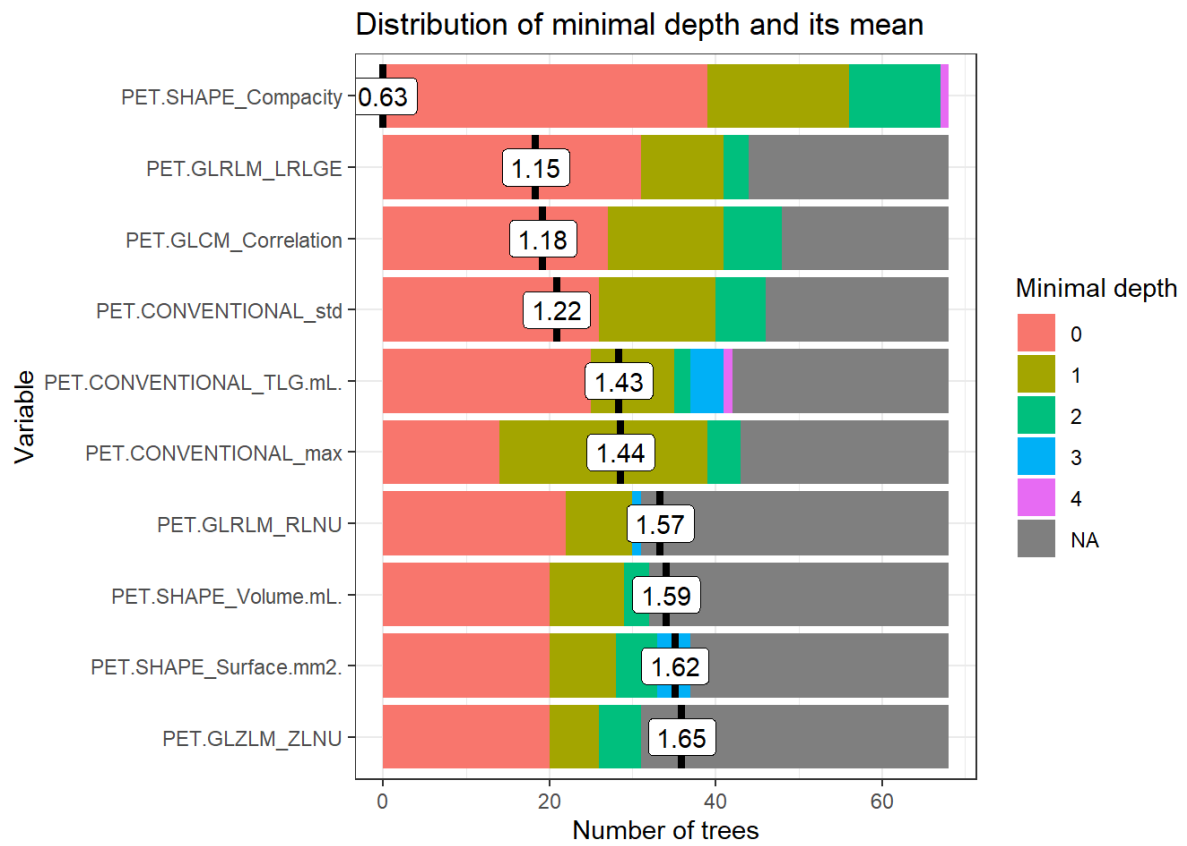


Figure 4 : Figure 4 : ROC curves comparison of “radiomic signature” (blue) versus “maximum T/N ratio on PET” (red) which is the quantitative value currently used in the routine practice (p=0.078 with DeLong's test)

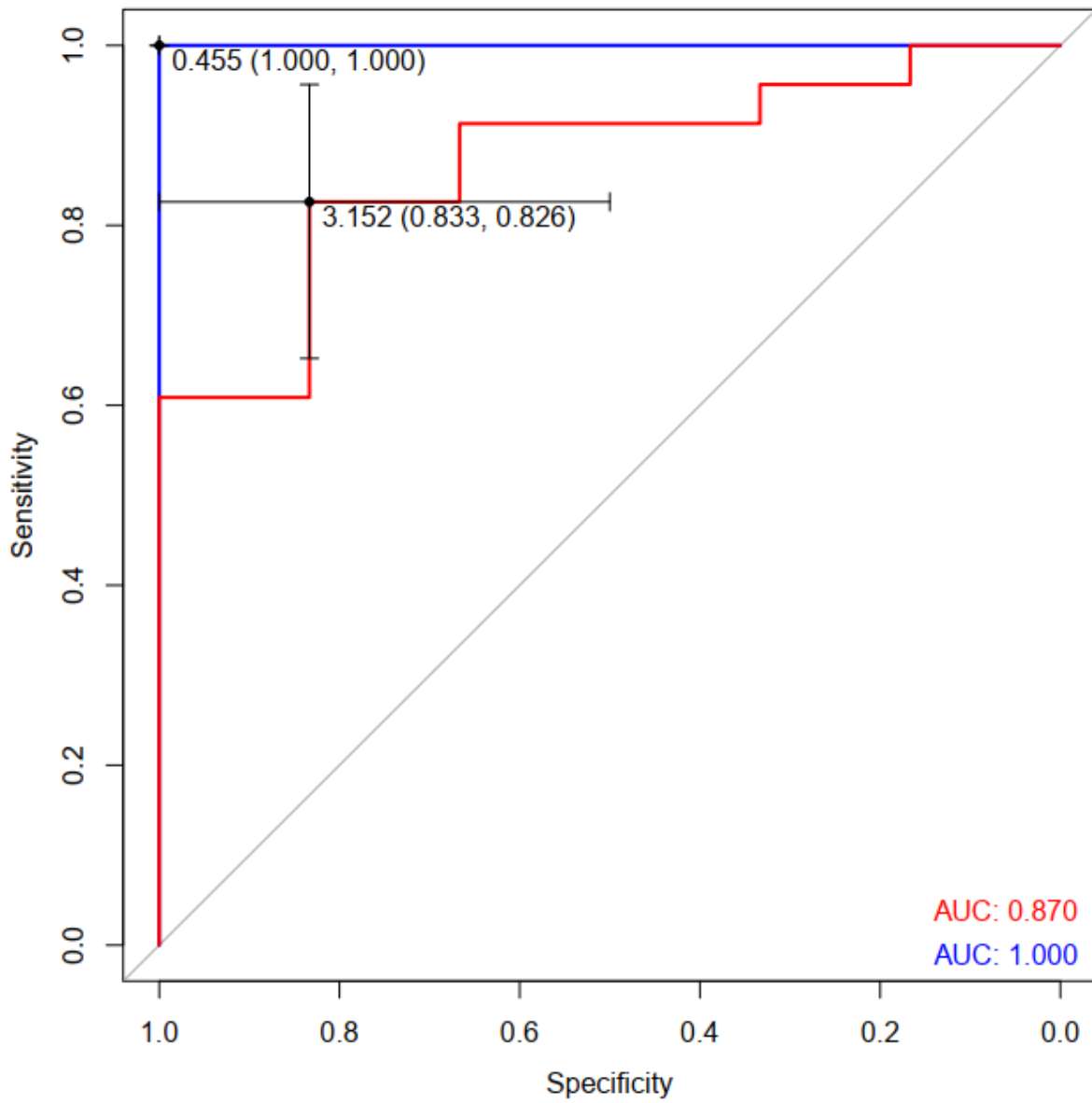
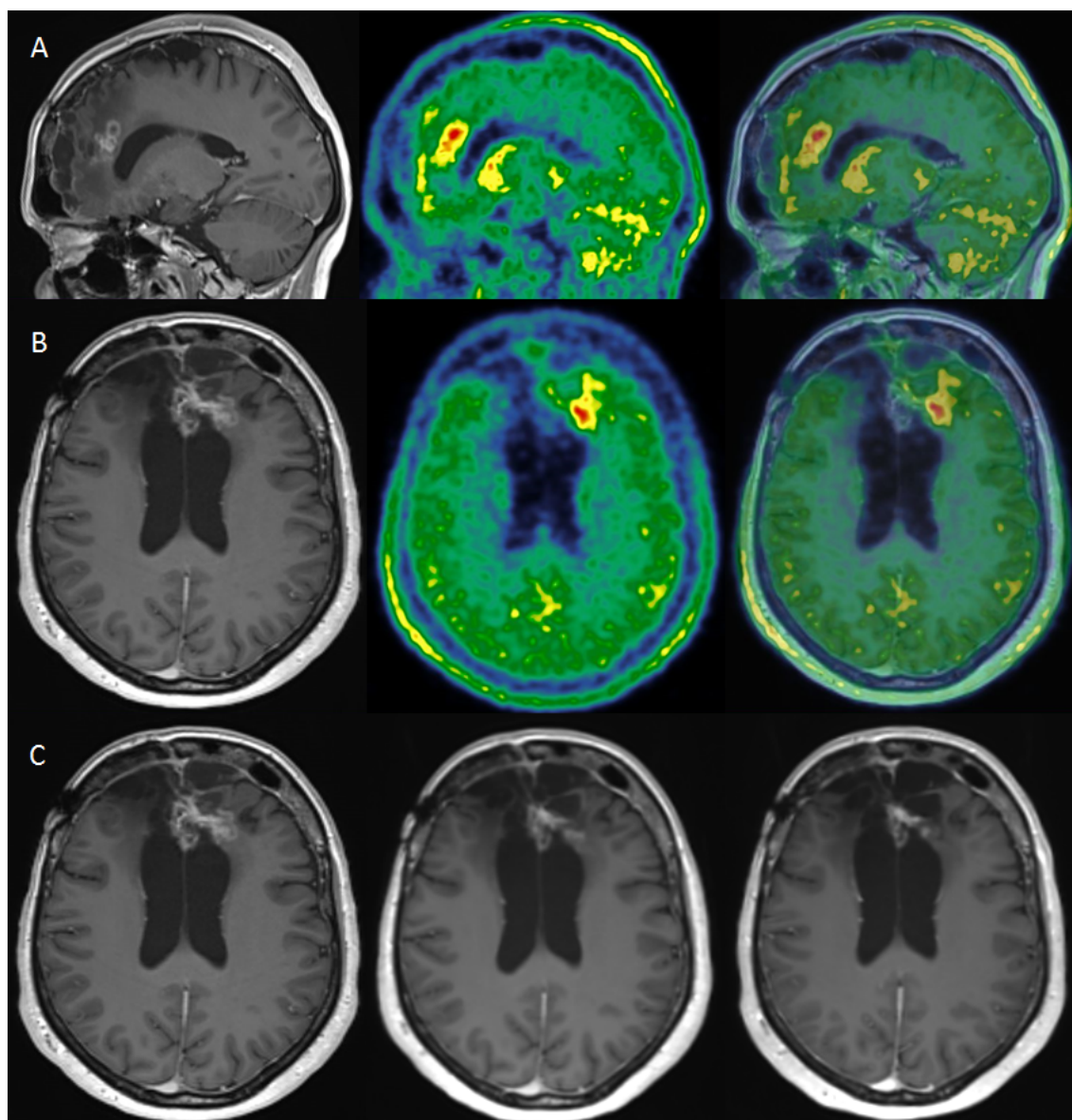
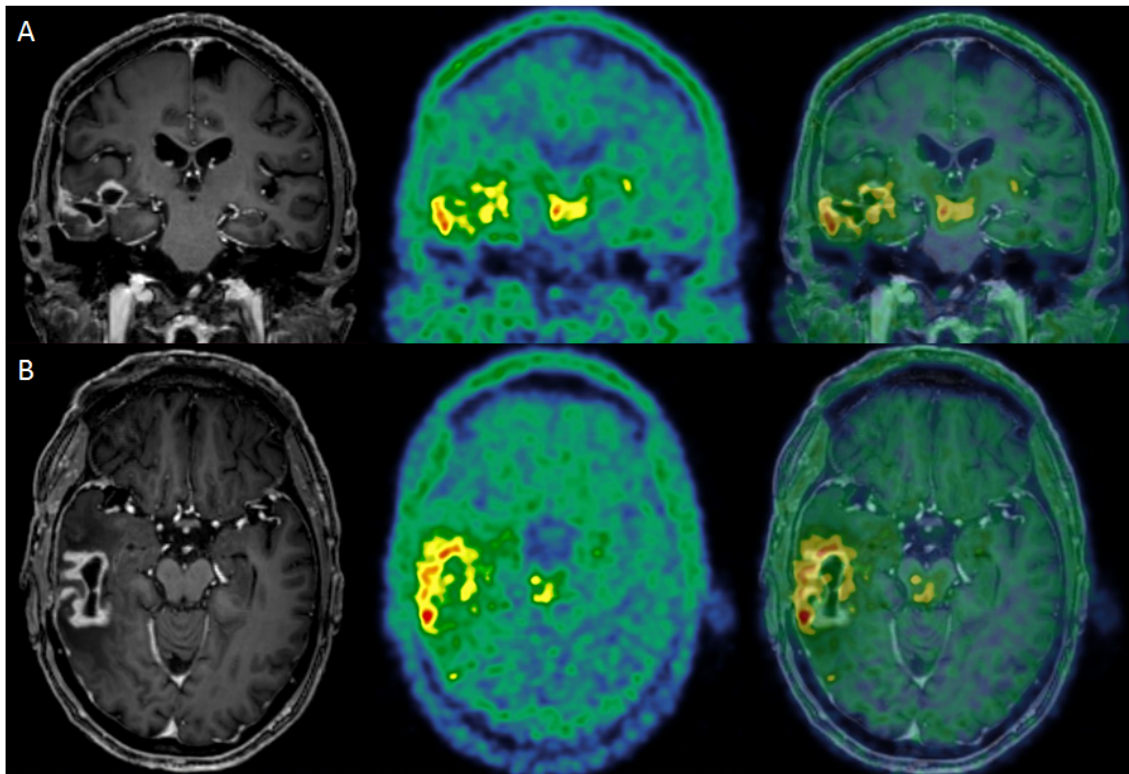


Figure 5 : CE-T1 MRI, [¹⁸F]DOPA-PET and fusion images of patients with cerebral RN.



Sagittal (A), axial (B) slices of CE-T1 MRI, [¹⁸F]-DOPA PET and fusion images from a previously resected and irradiated bifrontal grade III IDH-mutated 1p/19q deleted oligodendroglioma, [¹⁸F]-DOPA PET was performed 49 weeks after completion of RT. MRI displayed an increase of previously existing contrast enhancements near the surgical cavity. [¹⁸F]-DOPA PET exhibited a moderate uptake (SUVmax T/N ratio = 1.7). Radiomic analysis of [¹⁸F]-DOPA PET showed a low compacity (PET.Compacity 1.3). The final diagnosis was cerebral radionecrosis based on follow-up. Contrast-Enhanced MRIs of the follow-up (C) underwent 4 months and 1 year after the inconclusive MRI displayed a sustained shrinkage of the contrast enhancements, supporting the diagnosis of cerebral radionecrosis.

Figure 6 : CE-T1 MRI, [¹⁸F]DOPA-PET and fusion images of patients with tumor recurrence.

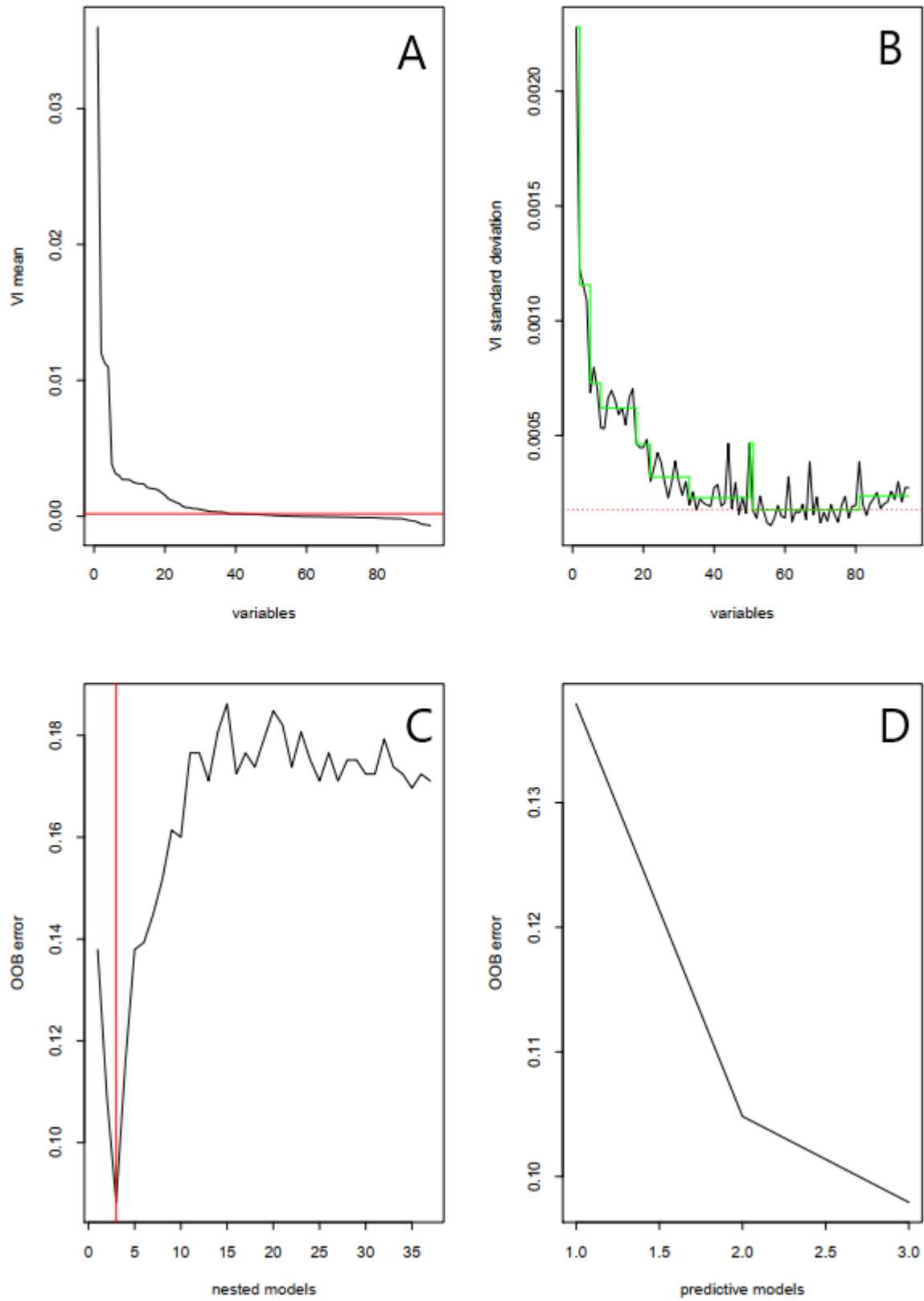


Coronal (A) and axial (B) slices of CE-T1 MRI, [¹⁸F]-DOPA -PET and fusion images from a previously resected and irradiated right-temporal glioblastoma. [¹⁸F]-DOPA PET was performed 31 weeks after RT. MRI displayed a thicker contrast-enhancement of the surgical cavity. [¹⁸F]-DOPA PET revealed a moderate uptake of the edges of the cavity (SUVmax T/N = 1.8). The radiomic analysis showed an elevated compacity (PET.Compacity 2.4). The final diagnosis of “viable tumor” was based on follow-up.

Table 1 : Patients characteristics

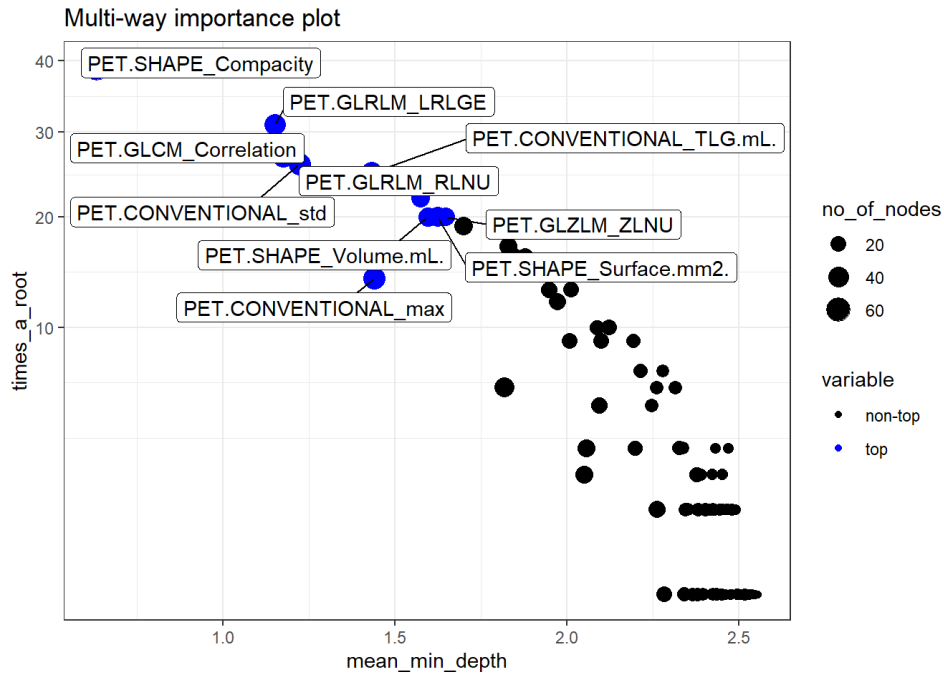
		n (%), median [IQR]
<i>Population (22 patients)</i>		
Age at PET (years)		58 [44-72]
Sex	Male	17 (59%)
	Female	12 (41%)
<i>Primary tumors (29 tumors)</i>		
WHO grade III	Astrocytoma, IDH-m	3 (11%)
	Astroblastoma, NOS	1 (3%)
	Oligoastrocytoma, IDH-m	2 (7%)
	Oligodendroglioma, IDH-mt 1p19q cod.	4 (14%)
	Oligodendroglioma, IDH-NOS 1p19q cod.	1 (3%)
WHO grade IV	Glioblastoma, IDH-wt	15 (53%)
	Glioblastoma, IDH-m	1 (3%)
	Glioblastoma, NOS	1 (3%)
	Gliosarcoma, IDH-wt	1 (3%)
<i>[¹⁸F]-DOPA PET (29 tumors)</i>		
Time delay between RT and PET (weeks)		84 [40-110]
Time delay between MRI and PET (days)		20 [13-25]
[¹⁸ F]-DOPA activity administered (MBq)		148 [132-170]
<i>Reference standard (29 tumors)</i>		
Radionecrosis		6 (21%)
	Histopathology	0 (0%)
	Follow-up	6 (100%)
Progression		23 (79%)
	Histopathology	7 (30%)
	Follow-up	16 (70%)

Supplementary Figure S1 : Features reduction with random-forest

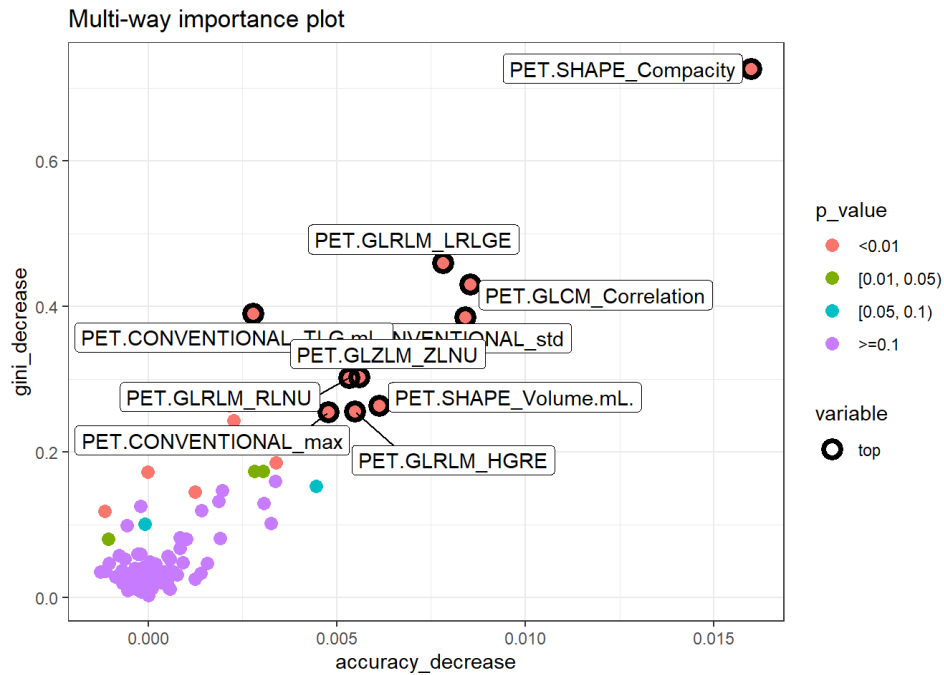


Supplementary Figure S2 : Multi-way importance plots of 95 studied features

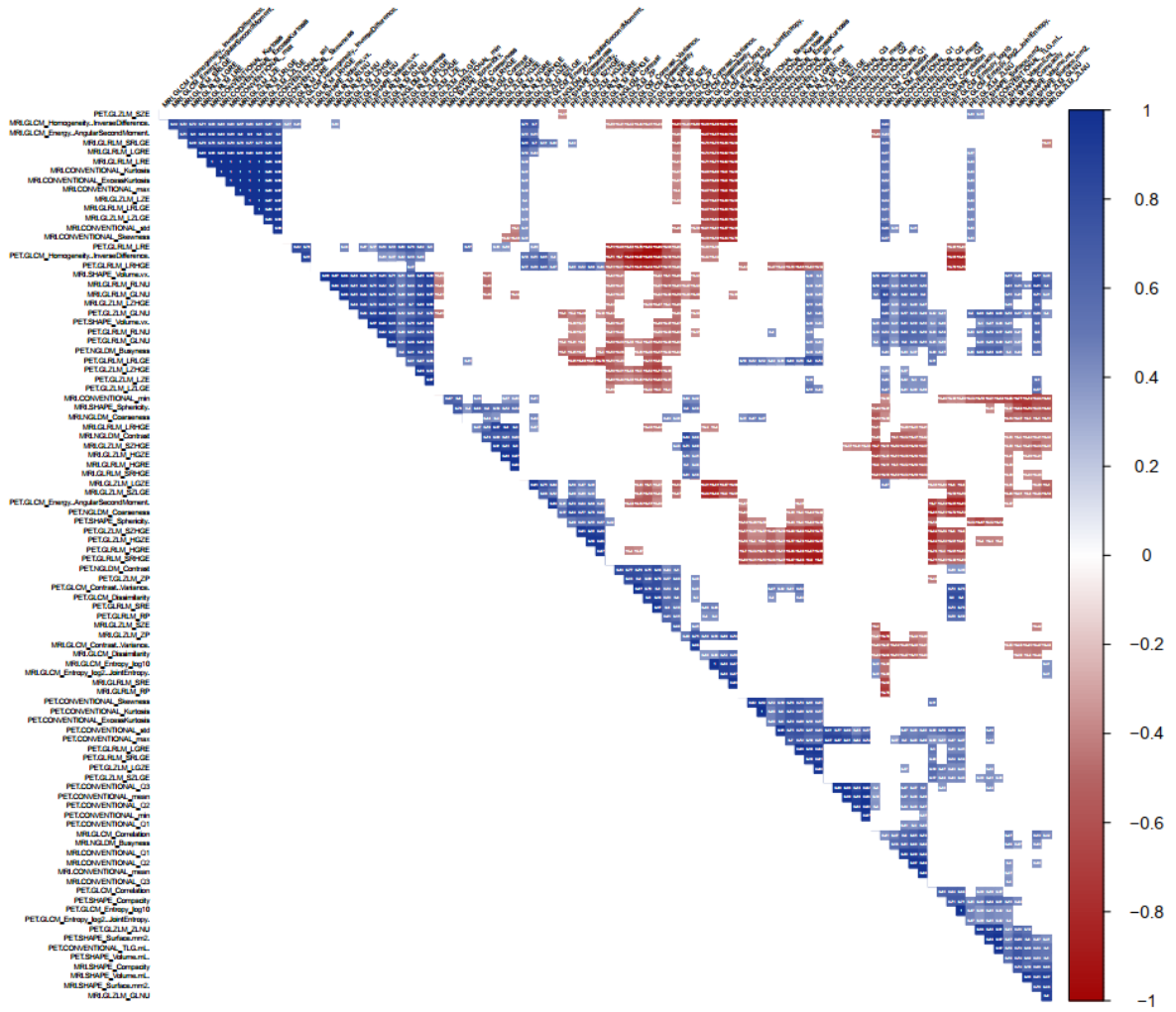
The multi-way importance plot shows the relation between three measures of importance and labels 10 variables which scored best when it comes to these three measures (i.e. for which the sum of the ranks for those measures is the lowest). The first multi-way importance plot focuses on three importance measures that derive from the structure of trees in the forest



The second multi-way importance plot shows importance measures that derive from the role a variable plays in prediction: accuracy_decrease and gini_decrease with the additional information on the p-value based on a binomial distribution of the number of nodes split on the variable assuming that variables are randomly drawn to form splits (i.e. if a variable is significant it means that the variable is used for splitting more often than would be the case if the selection was random).



Supplementary Figure S3 : Correlogram of 95 studied PET and MRI radiomic features



MÉNERET Pierre : L'analyse radiomique combinée de la TEP à la [¹⁸F]-DOPA et de l'IRM pour différencier récurrence tumorale et radionécrose après radiothérapie des tumeurs gliales : étude pilote.

79 feuilles, 9 figures, 1 tableau, 30 cm.- Thèse : (Médecine) ; Rennes 1; 2021 ; N° .

La réalisation d'une TEP à la [¹⁸F]-DOPA est indiquée dans le diagnostic différentiel de progression et de radionécrose cérébrale des tumeurs gliales irradiées. Depuis peu, l'analyse radiomique permet d'extraire des images des paramètres indiscernables à l'œil humain. L'objectif de cette étude était 1) de développer une méthode d'analyse radiomique applicable à l'imagerie combinée TEP à la [¹⁸F]-DOPA et IRM, et 2) d'identifier une signature radiomique permettant de différencier la récurrence tumorale de la radionécrose. Le standard de référence comportait l'analyse histologique chaque fois que celle-ci était disponible, sinon un critère composite de suivi clinique et d'imagerie d'au moins 6 mois. Parmi les 29 lésions analysées, 23 étaient conclues comme "tumeur viable" d'après le standard, et 6 comme "absence de viabilité tumorale". Trois paramètres radiomiques ont été sélectionnés comme discriminant à partir des images TEP à la [¹⁸F]-DOPA: la compacité, la déviation standard et la matrice d'agrégation de bas-niveaux de gris. Une signature basée sur ces trois paramètres permettait de différencier récurrence et radionécrose avec des performances très élevées (AUC=1,0).

Rubrique de classement : Imagerie diagnostique

Mots-clés : Tomographie par Émission de Positons, F-DOPA, IRM, radiomique, radionécrose, tumeurs gliales, gliomes, radiothérapie

Mots-clés anglais MeSH : Positron Emission Tomography, F-DOPA, MRI, radiomic, glioma, cerebral radionecrosis, radiotherapy

JURY :
Président : Pr Florence LE JEUNE
Assesseurs : Dr Antoine GIRARD [directeur de thèse]
Pr Jean-Yves GAUVRIT
Dr Joël CASTELLI
Dr Élodie VAULÉON

Adresses de l'auteur :