



Apport des paramètres dynamiques pour l'analyse des examens TEP à la ¹ F-FDOPA dans la prédiction de la classification OMS 2016 des gliomes

Merwan Ginet

► To cite this version:

Merwan Ginet. Apport des paramètres dynamiques pour l'analyse des examens TEP à la ¹ F-FDOPA dans la prédiction de la classification OMS 2016 des gliomes. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297706

HAL Id: hal-03297706

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297706v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Merwan GINET

le 30 avril 2019

**APPORT DES PARAMÈTRES DYNAMIQUES POUR L'ANALYSE
DES EXAMENS TEP À LA ¹⁸F-FDOPA DANS LA PRÉDICTION DE
LA CLASSIFICATION OMS 2016 DES GLIOMES**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur G. KARCHER

Président

M. le Professeur L. TAILLANDIER

Juge

M. le Professeur G. GAUCHOTTE

Juge

M. le Docteur A. VERGER

Juge et Directeur

M. le Docteur F. RECH

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

*Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY*

Chargés de mission

*Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI*

*Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET*

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE - Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5° sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2° sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAQUAT

2° sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4° sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{er} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicola SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2000)
Université de Dundee (Royaume-L)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Gilles KARCHER,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Biophysique et Médecine Nucléaire,

Merci de nous faire l'honneur d'assurer la présidence de notre thèse et de juger notre travail.

Merci de nous permettre de travailler dans ces formidables conditions et apprendre à vos côtés.

Vous êtes un modèle d'attachement professionnel et de dévouement pour la discipline.

Veuillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma profonde reconnaissance.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Neurologie,

Merci de nous honorer de votre présence et de pouvoir bénéficier de votre expertise.

Veuillez accepter, Monsieur et cher Maître, le témoignage de notre respect et de nos sincères considérations.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier d'Anatomie et Cytologie Pathologiques,

Merci de nous faire l'honneur de faire partie de ce jury et de juger notre travail.

Soyez assuré de notre reconnaissance de vos conseils avisés et contribution à ce travail.

Veillez trouver ici, Monsieur et cher Maître, l'expression de notre profond respect.

A notre juge et directeur de thèse,

Monsieur le Maître de Conférences Antoine VERGER,

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier de Biophysique et Médecine Nucléaire,

Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir permis de grandir à tes côtés.

Merci pour tes enseignements et ta bonne humeur au quotidien.

Tu as su me faire découvrir et me guider dans le monde de la recherche. Merci de ta générosité, disponibilité et soutien durant ces années.

C'est avec grand plaisir d'avoir partagé ces précieux moments en ta compagnie.

Sois certain de ma reconnaissance et de mon plus grand respect à ton égard.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Fabien RECH,

Praticien Hospitalier des Universités de Neurochirurgie,

Merci de votre implication, encouragements et soutien dont vous avez fait preuve tout au long de ce travail.

Soyez assuré de notre respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Biophysique et Médecine Nucléaire,

Pour votre implication et conseils bienveillants tout au long de la réalisation de ce travail.

Merci de votre disponibilité et temps consacrés à la formation des internes ainsi que vos formidables qualités humaines.

Vous restez pour nous un modèle de modestie et de rigueur scientifique.

Travailler à vos côtés a été pour moi une chance et un réel plaisir.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, ma profonde reconnaissance et mes sincères considérations.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Biophysique et Médecine Nucléaire,

Merci pour vos enseignements et votre loyauté envers le service. Votre gentillesse et accessibilité ont toujours été appréciables.

Veuillez accepter, Monsieur et cher Maître, mon immense reconnaissance.

A mes maîtres, enseignants et aînés, qui ont contribué à ma formation :

A Mathieu, Achraf, Marine, Hubert, Elodie et Saif, un grand merci pour vos enseignements et temps passés à mes côtés. Travailler avec vous a été un réel plaisir.

A Solène et Fanny, pour les lundis passés en votre compagnie et votre bonne humeur communicative.

A Mr Mayer, et sa précieuse collaboration.

A Sinan, Sylvie, Luminata et Jeany, pour m'avoir accueilli à bras ouverts lors de mes premiers pas dans la discipline.

A Yalcin, pour ton soutien, tes enseignements et ton amitié.

A l'équipe du **Pr Rey** et au service des maladies digestives de l'hôpital Legouest pour leur patience et accompagnement lors de mon premier semestre.

Au service de radiologie de l'hôpital Schuman et aux **Drs Bresson, Perrin, Rochette, Burgain, Marchal et Hamant** pour leurs enseignements et leur accueil.

A l'ensemble des radiologues du CHR de Mercy pour avoir contribué à ma formation en radiologie et pour votre gentillesse et bienveillance.

A tous mes co-internes, anciens, actuels et récents :

Ahmed et Fehd, merci pour les moments passés ensemble et pour les futurs.

Caroline, pour avoir presque partagé ces 4 ans avec toi.

Mohammad, ton succès sera un jour à hauteur de ton talent.

Marie, Manon, Elise et Elise, Charles-Edouard, Marine et Yuliya, je vous souhaite à tous un brillant avenir.

A Chloé, Sibel et Rithy, j'espère que vous êtes épanouis là où vous êtes.

A Timothée, pour ton aide et sans qui ce travail n'aurait certainement pas la même qualité.

A Véronique, pour ta disponibilité, efficacité et ton grand cœur.

A Thibaut et Rachel, Mme Lacomme et au service d'anatomie et cytologie pathologiques, et leurs participations à ce travail.

A l'ensemble du personnel des différents services fréquentés, radiopharmacien, physiciens, manips, secrétaires et aides soignantes, vous avez tous une place particulière dans mon cœur.

A Amine, pour ta bonté et ta présence depuis si longtemps et pour avoir passé tout ces obstacles ensemble.

A Yacine, pour notre trio infernal avec Amine durant toutes ces années. J'espère que tu te plais là où tu es.

A Mehdi et Kursat et nos années de fac.

A Waled, Wissam et Ryan, merci pour les fous rires, galères et retrouvailles.

A Jean-Pierre et notre rencontre fortuite. Merci pour ton amitié sincère.

A Ammar, et notre évolution depuis l'école primaire.

A ceux présents depuis le début et bien avant,

Charly, pour ton altruisme et ton soutien depuis de si longues années.

Thomas, pour ta fidélité et ton amitié sans faille.

Arthur ou plutôt Mouamar, pour ta générosité et ta présence même si loin.

Meh et ta vision si singulière des choses.

Merci pour ces précieux moments passés ensemble et qui valent tout l'or du monde.

A mes parents, qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci de votre soutien inconditionnel durant toutes ces années.

Merci à **ma mère** pour tous les sacrifices que tu as pu faire et les récentes épreuves que tu as dû surmonter. Merci d'avoir toujours fait passer notre bonheur avant le tien.

Merci à **mon père** pour ton aide sur ce travail et pour m'avoir inculqué ces valeurs de travail et d'abnégation qui te sont propres.

Même si je vous le dis que trop rarement, je vous aime.

A mon frère, parce que tu seras toujours mon modèle. Bravo pour la vie que tu mènes et continue de prendre soin d'Elyas et de Merve comme tu le fais.

A toute ma famille au Maroc, même si loin, je pense à vous chaque jour.

A Sanaa et Hicham, pour nous avoir vu grandir et évoluer ensemble.

Merci et mes excuses à ceux et celles que j'aurais malencontreusement oublié de mentionner.

Aux patients et à chacune de leurs histoires...

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	20
1 PRÉAMBULE.....	21
1.1 INTRODUCTION	21
1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE.....	22
1.3 FACTEURS DE RISQUES	23
1.4 CLASSIFICATION ET PRONOSTIC	23
1.4.1 Génétique moléculaire des gliomes.....	23
1.4.2 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	25
1.4.3 Pronostic.....	26
1.5 DÉCOUVERTE ET PRISE EN CHARGE	28
2 IMAGERIE	30
2.1 IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM).....	30
2.2 CRITÈRES RANO	33
2.3 TEP ET GLIOMES	34
2.4 TEP AUX ACIDES AMINÉS ET DONNÉES DYNAMIQUES.....	35
2.4.1 1-méthyl- ¹¹ C-méthionine (¹¹ C-MET)	36
2.4.2 3,4-dihydroxy-6- ¹⁸ F-fluoro-L-phenylalanine (¹⁸ F-FDOPA).....	37
2.4.3 Déroulement d'un examen en TEP cérébrale à la ¹⁸ F-FDOPA.....	37
2.4.4 O-2- ¹⁸ F-fluoroethyl-L-tyrosine (¹⁸ F-FET)	42
3 ASPECTS CONTEXTUELS ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	47
4 ARTICLE SCIENTIFIQUE	50
5 DISCUSSION ET CONFRONTATIONS DES RÉSULTATS.....	78
5.1 Sous-groupes et classification OMS 2016.....	78
5.2 Statut IDH et classification OMS 2016.....	81
5.3 TEP et IRM.....	86
5.4 Limitations.....	87
6 PERSPECTIVES.....	89
ANNEXE.....	90
BIBLIOGRAPHIE.....	91

LISTE DES ABRÉVIATIONS

¹¹C-MET : ¹¹C-methyl-L-methionine
¹⁸F-FDG : ¹⁸F-fluorodésoxyglucose
¹⁸F-FDOPA : 3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine
¹⁸F-FET : O-2-¹⁸F-fluoroethyl-L-tyrosine
AUC : Area under the curve, aire sous la courbe
BHE : Barrière hémato encéphalique
CBTRUS : Central brain tumor registry of United States
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery
IDH : Isocitrate déshydrogénase
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LAT : L-amino acid transporter, transporteur L des acides aminés
Mbq : Méga Becquerel
MGMT : Méthylguanine transférase
MTV : Metabolic tumor volume, volume tumoral métabolique
OMS/WHO : Organisation mondiale de la santé/ World Health Organization
PCV : Procarbazine/CCNU/Vincristine
RANO : Response Assessment in Neuro-Oncology
ROI : Region of interest, région d'intérêt
Se/Sp : Sensibilité/spécificité
SNC : Système nerveux central
SUV : Standard Uptake Value
T/N et T/S : Tumor/Normal brain et Tumor/Striatum
TAC : Time-activity curve, courbe temps-activité
TBR : Tumor brain ratio
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par émission de positons
TTP : Time to peak, temps au pic
TMZ : Témozolomide
VPP/VPN : Valeur prédictive positive/négative

1 – Préambule :

1.1 Introduction

Les cellules gliales sont les cellules les plus abondantes dans le système nerveux central (SNC) et ont un rôle de soutien indispensable à la survie des neurones. Elles sont en effet impliquées dans le fonctionnement neuronal en participant à la réparation des liaisons synaptiques, la nutrition et la conduction nerveuse.

On en distingue 4 types :

- Les astrocytes, qui approvisionnent les neurones, assurent leurs cicatrisations et participent à l'élimination de leurs déchets.
- Les oligodendrocytes, qui forment la gaine de myéline et facilitent la conduction nerveuse.
- Les épendymocytes qui assurent la circulation du liquide céphalo-rachidien dans les ventricules.
- Les cellules microgliales, cellules quiescentes, qui ont des propriétés immunitaires et participent à la défense du tissu cérébral.

Il y aurait approximativement autant, voire plus, de cellules gliales que de neurones soit près de 100 milliards.

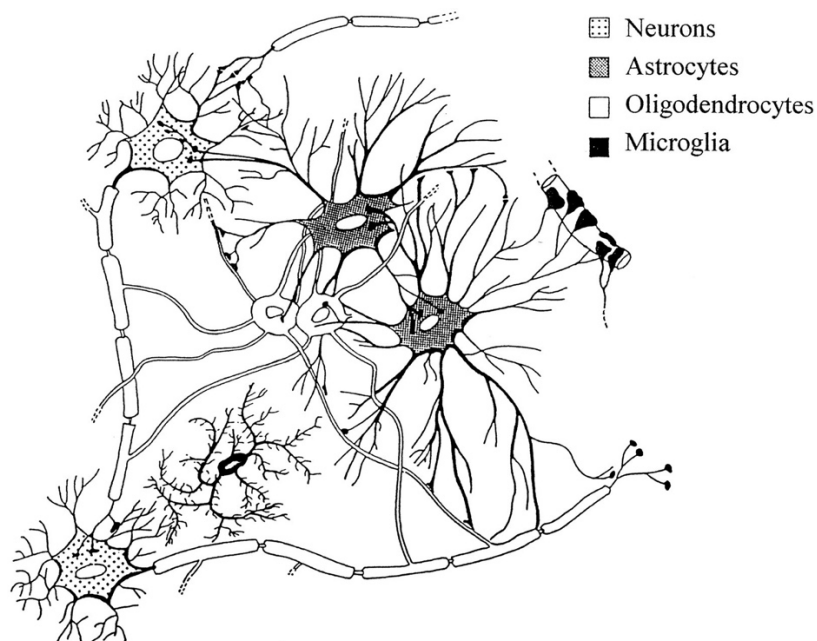


Figure 1. Représentation schématique des différents types de cellules gliales du SNC, *Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system, Physiol Rev, 2001*

Les gliomes sont les tumeurs primitives du système nerveux central développées aux dépens de divers éléments cellulaires de la névroglie (tissu interstitiel). Ils représentent un groupe de lésions tumorales hétérogènes, à classification évolutive. On distingue différentes entités, de façon non exhaustive : médulloblastome, épendymome, papillome choroïdien, astrocytome, oligodendrogliome et glioblastome.

1.2 Epidémiologie

Les tumeurs primitives du SNC sont rares et ne représentent que 2 à 3 % des cancers diagnostiqués chez l'adulte.

En France, on compte environ 5 000 nouveaux cas par an et selon le rapport annuel de l'institut national du cancer (2017), les gliomes représentaient 7 cas pour 100 000 habitants.

Les dernières observations d'une des plus grandes bases de données Américaine du Central Brain Tumors Registry of United States (CBTRUS) (1) montraient par ordre décroissant : 36,8 % de méningiomes, 26,6 % de gliomes et 16,2 % d'adénomes hypophysaires parmi les tumeurs primitives les plus fréquentes du SNC chez l'adulte (Figure 2).

Les gliomes ont une atteinte majoritaire supra tentorielle (61,2%) touchant par ordre décroissant les lobes frontaux 26,4 %, temporaux 20,2 %, pariétaux 11,7 % et le lobe occipital 2,9 %.

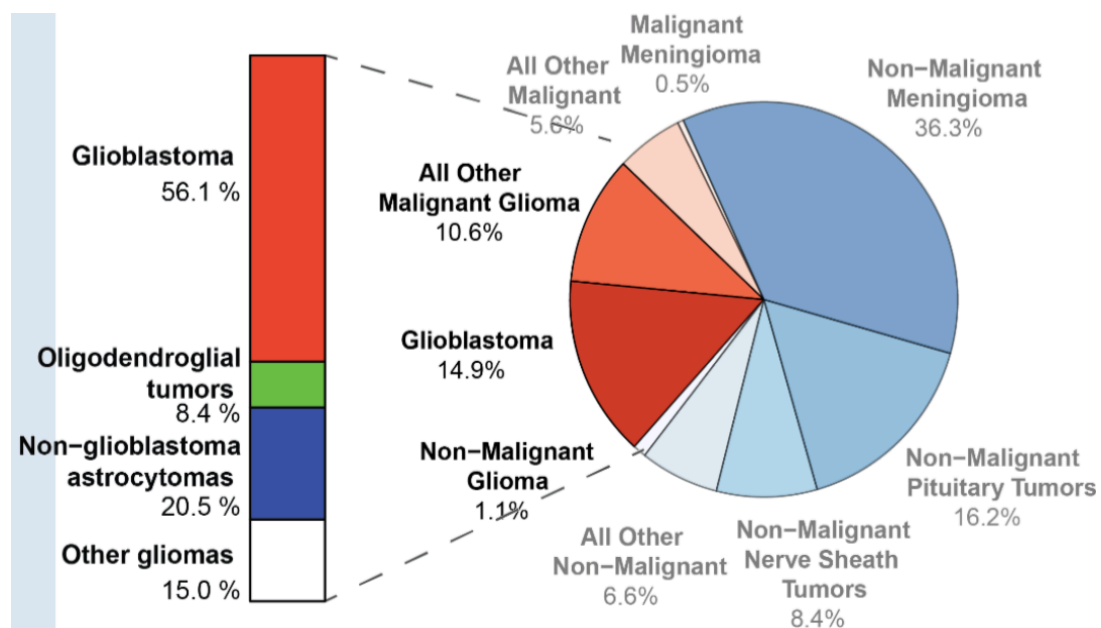


Figure 2. Distribution des gliomes par sous-types histologiques (n= 102 086), parmi les tumeurs primitives du SNC (n= 392 982) d'après le rapport statistique du CBTRUS 2011-2015, *Neuro-Oncology 2018* et *Epidemiology of glioma, 2017*.

Les glioblastomes sont les tumeurs gliales les plus fréquentes avec une incidence estimée à environ 2 400 nouveaux cas par an en France (4 cas pour 100 000 habitants) et avec une incidence accrue entre 74 et 85 ans (2).

1.3 Facteurs de risques

À ce jour, l'exposition externe à de fortes doses de rayonnements ionisants constitue le seul facteur avéré majorant le risque de développer une tumeur cérébrale. Certains désordres génétiques, notamment dans le cadre de syndromes tumoraux familiaux sont associés à des tumeurs du système nerveux telles que les phacomatoses (neurofibromatose de type 1 et 2, sclérose tubéreuse de Bourneville) ou les syndromes de Turcot ou de Li-Fraumeni.

Des polymorphismes génétiques concernant l'expression de gènes impliqués dans la stabilité génomique (telomerase reverse transcriptase promoter TERT, épithelium growth factor EGF, tumor protein TP53 et regulator of telomere elongation helicase 1 RTEL 1) ont également pour conséquence, une susceptibilité accrue à développer certaines tumeurs et notamment gliales (3).

Le risque lié à l'utilisation d'agents chimiques, l'exposition accrue aux ondes électromagnétiques ou à basses fréquences, reste encore très largement débattu et aucun lien de causalité n'a pu être prouvé.

La grande majorité des gliomes apparaissent de façon sporadique mais il semble toutefois exister une hétérogénéité et une variabilité inter-individuelle liées à des facteurs environnementaux et génétiques (3–5).

En revanche, allergies et terrain atopique seraient considérés comme protecteur contre le développement de gliomes (6).

1.4 Classification et pronostic

Les analyses morphologique et histologique seules ne sont plus suffisantes aujourd'hui pour caractériser de façon optimale les gliomes. De nombreux marqueurs cyto-génétiques et moléculaires ont montré leurs intérêts.

1.4.1 Génétique moléculaire des gliomes

Mutations des gènes IDH 1 et IDH 2 :

Les gènes IDH 1 et 2 codent pour 2 isoformes de l'enzyme isocitrate déshydrogénase (IDH) entrant dans le cycle de Krebs, IDH 1 agissant au niveau du cytosol et IDH 2 au niveau mitochondrial. Ces mutations provoquent une substitution d'acide aminé (arginine sur le codon 132 pour IDH 1 et arginine sur les codons 140 ou 172 pour IDH 2). Ces deux isoformes conduisent à la production accrue d'alpha-cétoglutarate aboutissant à un phénotype d'hyperméthylation, réduisant le stress oxydatif dans la cellule et provoquant l'inactivation d'un grand nombre de gènes induisant donc une diminution de la différenciation cellulaire. Le statut IDH muté est un facteur de bon pronostic permettant une chimiosensibilité accrue (7).

Cette mutation s'évalue habituellement par immunohistochimie, à la recherche de la protéine mutante IDH1-R132H présente dans près de 92 % des gliomes IDH mutés (8,9).

Codélétion 1p/19q :

Il s'agit d'une perte complète du bras court du chromosome 1 (1p) et du bras long du chromosome 19 (19q) consécutive à une translocation (1;19)(q10;p10). Cette codélétion est indispensable pour établir le diagnostic d'oligodendrogliome dans la nouvelle classification de l'organisation mondiale de la Santé de 2016.

C'est également un facteur de bon pronostic induisant une chimiosensibilité accrue (10).

Méthylation du promoteur de la O⁶-méthylguanine transférase :

La O⁶-méthylguanine transférase (MGMT) est une enzyme de réparation de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) intervenant dans les dégâts induits par les agents alkylants tels que le temozolomide qui est la chimiothérapie standard dans les glioblastomes (2). La méthylation de son promoteur entraîne son inactivation et permet donc une meilleure efficacité de la chimiothérapie par une absence de réparation. Cette méthylation est souvent corrélée au phénotype d'hyperméthylation induit par les mutations IDH et représente donc un marqueur de bon pronostic. Elle est observée sur 35 à 45 % des gliomes de haut grade contre près de 80 % des gliomes de bas grade (11).

Plusieurs autres marqueurs moléculaires connus en neuro-oncologie à des fins pronostiques de survie ou prédictifs à la réponse thérapeutique sont à rechercher tels que les mutations d'ATRX (Alpha-Thalassemia/mental retardation syndrome X-linked), la mutation du promoteur TERT (telomerase reverse transcriptase promoter), la mutation ou accumulation de P53 (gène suppresseur de tumeurs), la mutation du gène B-RAF ou l'amplification du récepteur à l'EGF (épithelium growth factor) et de c-MET (Mesenchymal-Epithelial Transition factor) (12,13).

La mutation du gène ATRX induit une dysfonction des télomères ainsi qu'une instabilité génomique. Elle apparaît surtout dans les glioblastomes d'évolution secondaire et serait moins fréquente dans les glioblastomes primaires ou les oligodendrogliomes (14).

L'impact de la mutation du promoteur TERT reste encore débattu et ses conséquences seraient en lien avec la présence d'autres marqueurs génomiques (IDH, MGMT).

Cependant en pratique courante, l'analyse de tous les marqueurs n'est pas toujours applicable en raison de quantité de prélèvements de plus petites tailles car segmentés pour analyses multiples : histologiques, immunohistochimiques et moléculaires...

1.4.2 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Auparavant basée essentiellement sur un concept histologique (15), la précédente classification de l'OMS des gliomes datant de 2007 a été révisée en 2016 (7). En raison des nombreuses avancées dans la cadre de la génétique des tumeurs, des paramètres de biologies moléculaires ont été incorporés à cette révision.

Cette dernière permet l'obtention de groupes plus homogènes, en termes de valeurs pronostiques et de réponses thérapeutiques, grâce à l'incorporation de paramètres moléculaires, mieux corrélés à l'évolution clinique (8). On parle aujourd'hui d'astrocytomes diffus IDH mutant ou sauvage, d'oligodendrogliomes IDH mutant 1p/19q codéleté et de glioblastomes IDH mutant ou sauvage. L'appellation NOS (not otherwise specified) caractérise l'incapacité ou une insuffisance de moyen à caractériser de façon formelle le type tumoral (Figure 3).

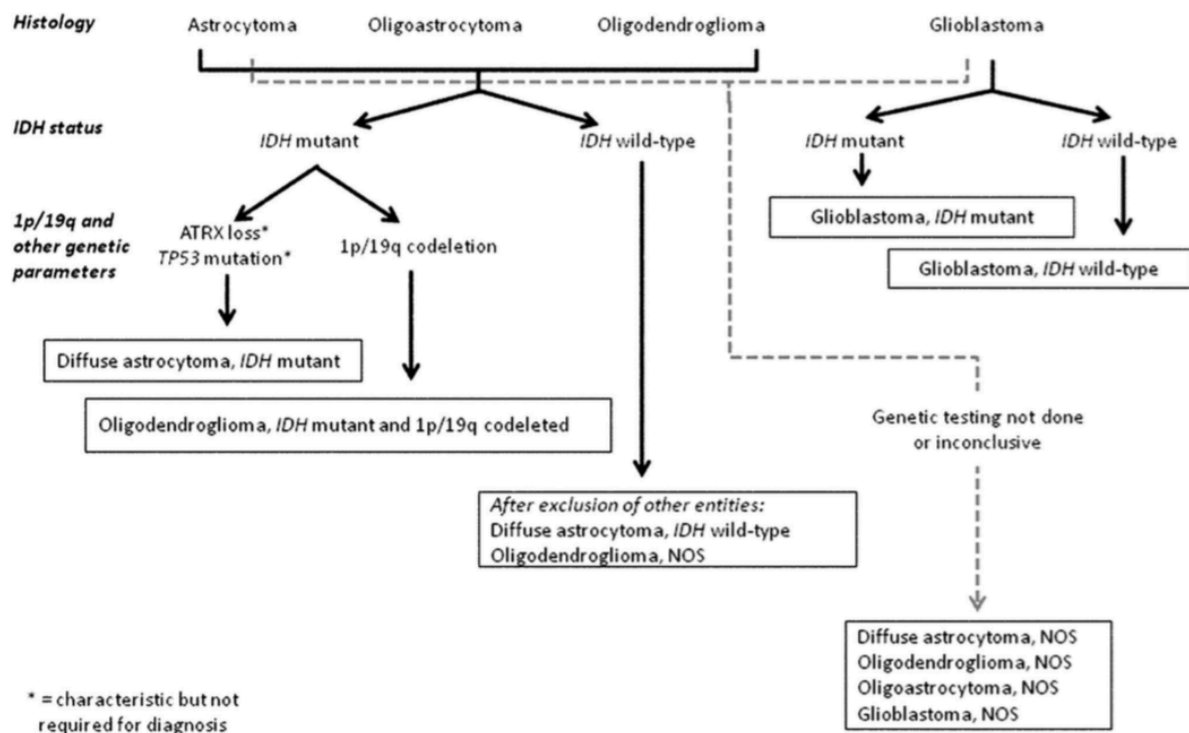


Figure 3. Algorithme simplifié de la classification des gliomes diffus basé sur l'histologie et les caractéristiques génétiques.

The WHO classification of tumors of the CNS: a summary, Acta Neuropathol, 2016.

Par ailleurs, une échelle de malignité caractérisée par le grade histologique a été déterminé d'après la classification OMS 2007 (15) et reste toujours d'actualité :

Grade I : tumeurs bénignes à croissance lente et bien circonscrites avec un faible potentiel prolifératif laissant envisager la possibilité de guérison après résection chirurgicale.

Grade II : tumeurs à croissance lente, aux limites imprécises et au caractère infiltratif expliquant les récives fréquentes après résection chirurgicale. Ces tumeurs ont également tendance à progresser vers de haut grade de malignité.

Grade III : tumeurs anaplasiques présentant des critères histologiques de malignité avec évolution rapide comparativement aux grades I et II.

Grade IV : tumeurs aux critères malins prédominants sur l'analyse anatomo-pathologique. Ils peuvent contenir divers types cellulaires aux potentiels multiplicatifs et ont une tendance nécrosante spontanée. L'exemple le plus fréquent est celui du glioblastome.

Type cellulaire	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Astrocytome	Astrocytome pilocytique	Astrocytome de bas grade	Astrocytome anaplasique	Glioblastome
Oligodendrogliome		Oligodendrogliome de bas grade	Oligodendrogliome anaplasique	
Oligodendrogliome ou gliome mixte		Oligodendrogliome de bas grade	Oligodendrogliome anaplasique	

Figure 4. Classification en grades des principales tumeurs gliales selon OMS 2007.

1.4.3 Pronostic

La survie moyenne relative et le pronostic sont à mettre en relation avec la symptomatologie, l'état général (stade OMS, indice de performance de Karnofsky) et l'âge au moment du diagnostic mais également avec les caractéristiques histo-génétiques et moléculaires de la tumeur.

Le pronostic est aussi bien évidemment corrélé aux données de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) : taille de la tumeur, franchissement de la ligne médiane, prise de contraste après injection de gadolinium et données perfusionnelles.

La qualité et l'étendue de l'exérèse chirurgicale sont aussi un déterminant pronostic majeur (16).

Le pronostic des glioblastomes (IDH mutant ou sauvage) est sombre (2), avec une survie moyenne à 1 et 5 ans estimée à 37,2 % et à 5,1 % et une survie moyenne de l'ordre de 12 à 16 mois d'après le CBTRUS (1).

Les anciennes données basées sur la classification OMS 2007 concernant les gliomes étaient hétérogènes en raison notamment d'histologie mixte (oligoastrocytome).

Cependant, nous pouvons aujourd'hui dire que les oligodendrogliomes présentent un pronostic favorable avec une survie à 5 ans de l'ordre de 80 % contre 50 % pour les oligodendrogliomes avec composante anaplasique (grade III).

Les astrocytomes diffus IDH mutant sont de bons pronostics (13), avec une survie à 5 ans supérieure à 50 % contrairement aux astrocytomes diffus IDH sauvage et les astrocytomes anaplasiques (survie à 5 ans inférieure à 40 %) (Figures 5 et 6).

Ces chiffres sont toutefois à réévaluer compte tenu de l'absence de base de données significative reclassée selon la classification de l'OMS de 2016 (17).

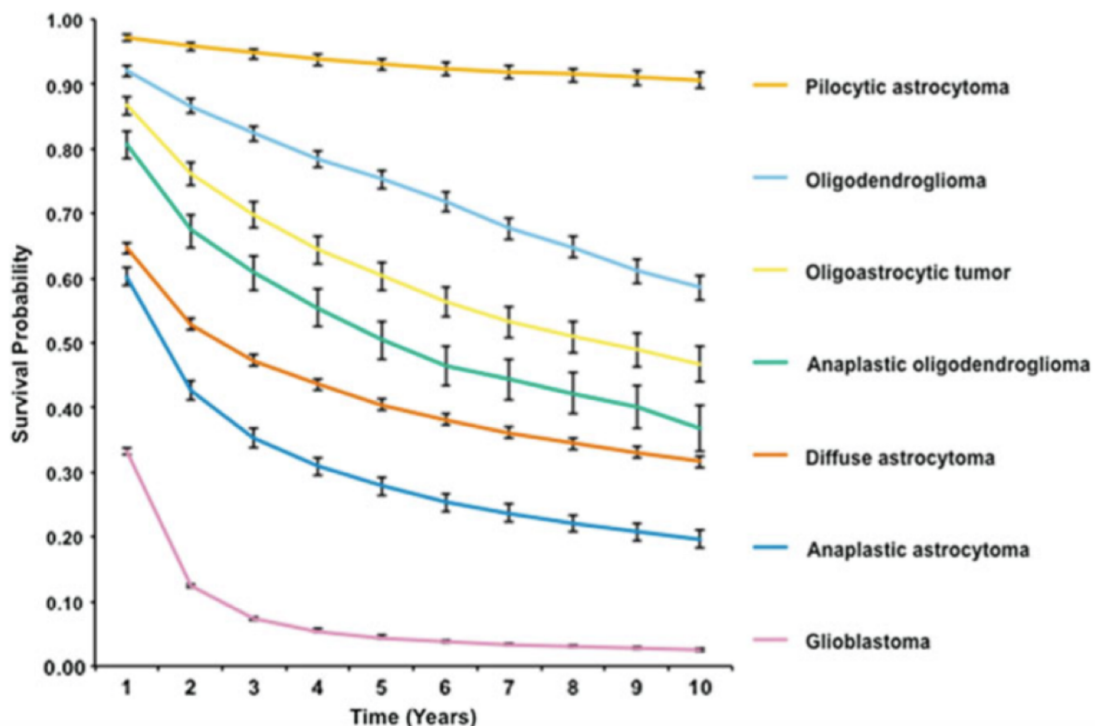


Figure 5. Survie relative à 10 ans des gliomes par sous type histologique selon la classification OMS 2007, *Current understanding and treatment of gliomas, 2015*

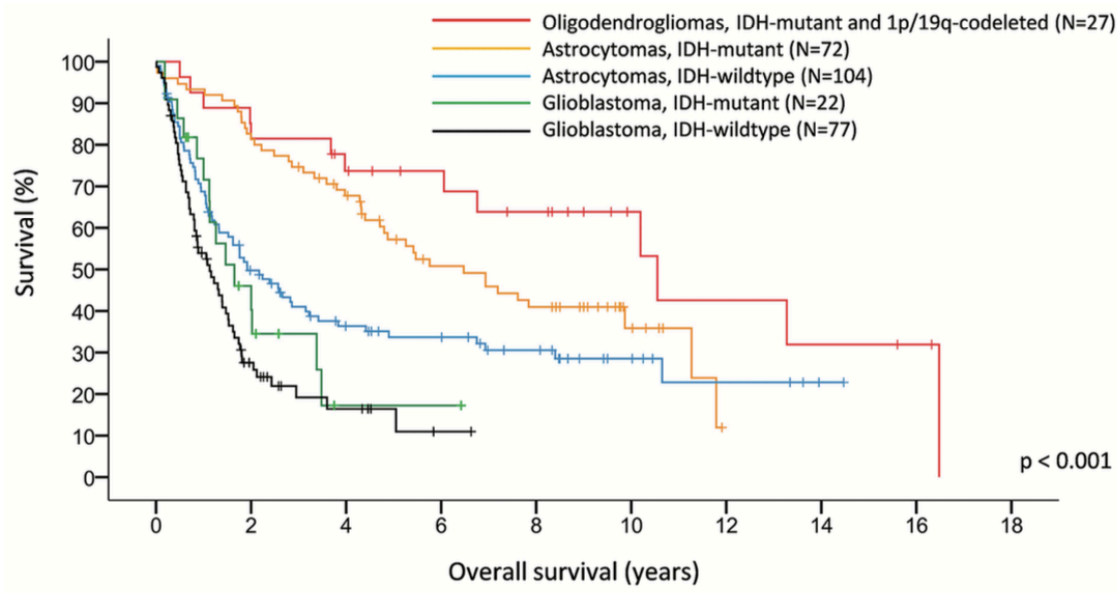


Figure 6. Survie relative en années des sous types de gliomes classés selon la classification OMS 2016. *BRAF mutations marks out specific subgroups of glioma, Glioma, 2018.*

1.5 Découverte et prise en charge

La découverte d'une tumeur gliale est habituellement faite devant l'apparition brutale de symptômes neurologiques plus ou moins bruyants. Elle peut cependant être faite de façon fortuite, en raison notamment d'imageries effectuées pour un traumatisme crânien ou symptômes sans rapport avec la tumeur.

Deux grands modèles de symptomatologie clinique semblent exister au diagnostic initial : soit les symptômes apparaissent précocement et sont à l'origine du diagnostic, soit ils apparaissent progressivement et font évoquer une lente évolution et progression de la maladie.

L'épilepsie est le mode d'entrée fréquent dans la maladie. Il peut s'y associer des signes d'hypertension intra-crânienne et d'état déficitaire en fonction de l'évolution et de la localisation de l'atteinte.

Par la suite, le patient sera rapidement pris en charge par un service de neurochirurgie avec une décision thérapeutique définie en réunion de concertation pluridisciplinaire afin d'obtenir un diagnostic anatomopathologique (par chirurgie exérèse ou biopsie stéréotaxique) et ainsi effectuer des analyses moléculaires dans le but d'affiner le pronostic et les modalités de prise en charge.

Le rapport bénéfice/risque et le maintien d'une qualité de vie optimale la plus longue possible doivent toujours dicter les décisions thérapeutiques envisagées. L'exérèse chirurgicale la plus complète possible doit être considérée en première intention en fonction de sa faisabilité et de l'état du patient. Elle a en effet prouvé sa supériorité à la fois en terme de survie globale et de survie sans récurrence (16).

Les stratégies thérapeutiques peuvent varier en fonction du grade tumoral et de l'évolution clinico-radiologique.

Les gliomes de bas grades (anciennement grade I et II OMS 2007) ont une évolution très lente avec une survie pouvant atteindre des décennies avec toutefois une croissance tumorale inexorable. Ils touchent majoritairement des sujets jeunes (de l'ordre de 40 ans) et une surveillance rapprochée est souvent initialement débutée. L'objectif est de retarder le plus longtemps possible la transformation anaplasique tout en préservant la qualité de vie du patient.

Les critères de mauvais pronostic sont : une taille tumorale supérieure à 5 cm, un franchissement de la ligne médiane, un âge supérieur à 40 ans, la présence de déficit neurologique et l'absence d'histologie oligodendrogliale (18).

La prise en charge thérapeutique doit être discutée au cas par cas. L'exérèse chirurgicale doit être envisagée en 1^{ère} hypothèse avec plus ou moins recours à une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante (par Procarbazine/CCNU (cytostatique alkylant de la famille des nitroso-urées – Lomustine)/Vincristine (PCV) et plus récemment Témozolomide (TMZ), mieux toléré). L'utilisation de la radiothérapie doit être réfléchi en raison de sa neurotoxicité et de son impact négatif sur la plasticité cérébrale.

Les gliomes anaplasiques (grade III OMS 2007), regroupent aujourd'hui astrocytomes et oligodendrogliomes anaplasiques (OMS 2016) et sont un groupe à évolution et pronostic hétérogènes.

Ils dépendent d'un traitement neurochirurgical en 1^{ère} intention avant d'envisager l'instauration de traitements complémentaires (radiothérapie et/ou chimiothérapie).

Pour les glioblastomes, le gold standard repose sur une résection chirurgicale la plus complète et large possible, associée à une radiochimiothérapie par témozolomide, puis adjuvante (2).

Au total, la prise en charge des gliomes est donc multidisciplinaire en reposant sur un traitement symptomatique et un traitement étiologique comportant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie ou une combinaison des 3 modalités en fonction du type histologique et moléculaire de la tumeur. Le souci premier est de préserver la qualité de vie la plus longue possible et d'adapter les thérapeutiques au cas par cas.

De nombreuses perspectives thérapeutiques sont à l'étude et en cours d'évaluation (immunothérapie, thérapie génique...).

2 – Imagerie :

2.1 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est l'examen de référence dans la découverte et le suivi des gliomes.

Au diagnostic initial, des séquences dans les 3 plans de l'espace pondérées en T1 avant et après injection de Gadolinium, ainsi que des séquences pondérées en T2-FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), T2, T2* et en diffusion sont idéalement réalisées.

L'évolution des techniques et l'accessibilité à l'IRM multimodale permettent souvent, dans un second temps, la réalisation de séquences de perfusion et de spectroscopie (19).

L'objectif premier est d'orienter le diagnostic et d'éliminer un diagnostic différentiel. Par la suite, l'imagerie cérébrale participera à la décision thérapeutique tout en assurant une évaluation du potentiel évolutif par le calcul de la pente de croissance entre deux examens successifs (4-6 mois d'intervalle) (20).

L'intérêt des séquences pondérées en T1 avant et après injection de Gadolinium est d'évaluer le rehaussement tumoral, témoin d'une rupture de la barrière hémato encéphalique (BHE).

La séquence en diffusion, permet d'évaluer la mobilité des molécules d'eau au sein du parenchyme cérébral (mouvement brownien). La mesure du coefficient apparent de diffusion (apparent diffusion coefficient ADC) apporte des informations sur les propriétés de diffusion de l'eau et la densité cellulaire dans les tissus au niveau du voxel afin d'obtenir une cartographie d'ADC. La valeur d'ADC est inversement corrélée à la densité cellulaire tumorale et permet donc une information utile dans le grading tumoral initial avec toutefois l'existence de chevauchement important des valeurs d'ADC (étendue variable de la nécrose cellulaire dans les gliomes de haut grades).

Cette séquence assure surtout l'élimination d'un accident vasculaire cérébral récent ou un abcès comme diagnostics différentiels.

La séquence de perfusion permet une approximation de la perfusion cérébrale locale (VSC = volume cérébral sanguin). Il s'agit d'une mesure relative (le rVSC) à comparer à une autre zone du cerveau (souvent le côté controlatéral, sans anomalie de signal). La mesure de la perfusion cérébrale peut être intéressante pour rechercher une zone hyperactive traduisant l'évolution vers une zone anaplasique.

L'imagerie spectroscopique par résonance magnétique (RMN) permet une mesure de la concentration des métabolites chimiques dans un volume choisi de tissu cérébral. Cette caractérisation métabolique peut influencer sur la prise en charge thérapeutique d'un gliome à l'autre, présentant toutefois un même aspect neuro-radiologique ou histologique.

Les métabolites étudiés en pathologie tumorale sont : le N-Acétyl-Aspartate (NAA), marqueur neuronal, la créatine/phosphocréatine (Cr), témoin du métabolisme global et de l'index de cellularité, la Choline/Phosphatidylcholine (Cho), marqueur de prolifération tumorale et le myo-inositol (ml), témoignant d'une nécrose cellulaire.

Les résultats obtenus sont sous forme de spectres en énergie.

Le profil tumoral est marqué par une diminution du rapport NAA/Cr et une augmentation du rapport Cho/Cr témoignent d'une souffrance neuronale associée à une augmentation du métabolisme membranaire (21).

De façon générale, les gliomes anciennement dits de bas grade (grade I et II OMS 2007) ne présentent habituellement pas de rehaussement après injection de gadolinium ou d'hypersignal sur les séquences en diffusion, un $rVSC < 1,5$ ainsi qu'une discrète augmentation du spectre de la Choline/Phosphatidylcholine et du myo-inositol et une normalité de celui du N-Acétyl-Aspartate.

A l'inverse, on objectivera habituellement une prise de contraste, un hypersignal lésionnel sur les séquences en diffusion, une perfusion cérébrale locale augmentée ($rVSC > 1,5$) ainsi qu'une domination spectrale des lipides, du myo-inositol et des lactates dans les gliomes anciennement dits de haut grade (grade III anaplasique et grade IV OMS 2007).

L'IRM peut toutefois être prise en défaut, que ce soit en diagnostic initial ou dans le cadre du suivi. La détermination du grade tumoral au bilan initial peut s'avérer être plus complexe, notamment comme le suggère une étude de 2014 sur 127 gliomes de bas grade suspectés à l'IRM qui ne s'est avéré n'en être que 71 après analyse anatomo-pathologique (22).

Dans le cadre du suivi, l'IRM peut souffrir d'anomalies de signal transitoires induites par la prise en charge multimodale par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie (23). Ces anomalies peuvent laisser envisager à tort une récurrence tumorale ou à l'inverse ne pas la suspecter.

La « pseudo-progression » apparaît généralement dans les 12 premières semaines après la radiothérapie et doit être différenciée d'une récurrence ou d'une vraie progression tumorale. Une augmentation du volume tumoral au décours de la radiothérapie correspond dans environ 30 % à une pseudo-progression. Elle résulte de phénomènes inflammatoires associés à une ouverture de la barrière hémato-encéphalique, potentiellement aggravés par l'association à certaines chimiothérapies (TMZ).

Progression tumorale et pseudo-progression se traduisent par une prise de contraste induite par la rupture de la BHE par la néo-angiogénèse au sein des vaisseaux tumoraux en cas de récurrence et par lésions endothéliales et phénomènes inflammatoires post-radiques en cas de pseudo-progression.

Seuls les prises de contraste situées en dehors du champ d'irradiation peuvent confirmer une vraie progression tumorale. Dans le cas contraire, l'imagerie métabolique par TEP aux acides aminés et l'IRM multimodale permettent de confirmer ou d'infirmer la récurrence et si cela s'avère impossible, un contrôle à distance ou un prélèvement à visée histologique peut être amené à être réalisé (Figure 7).

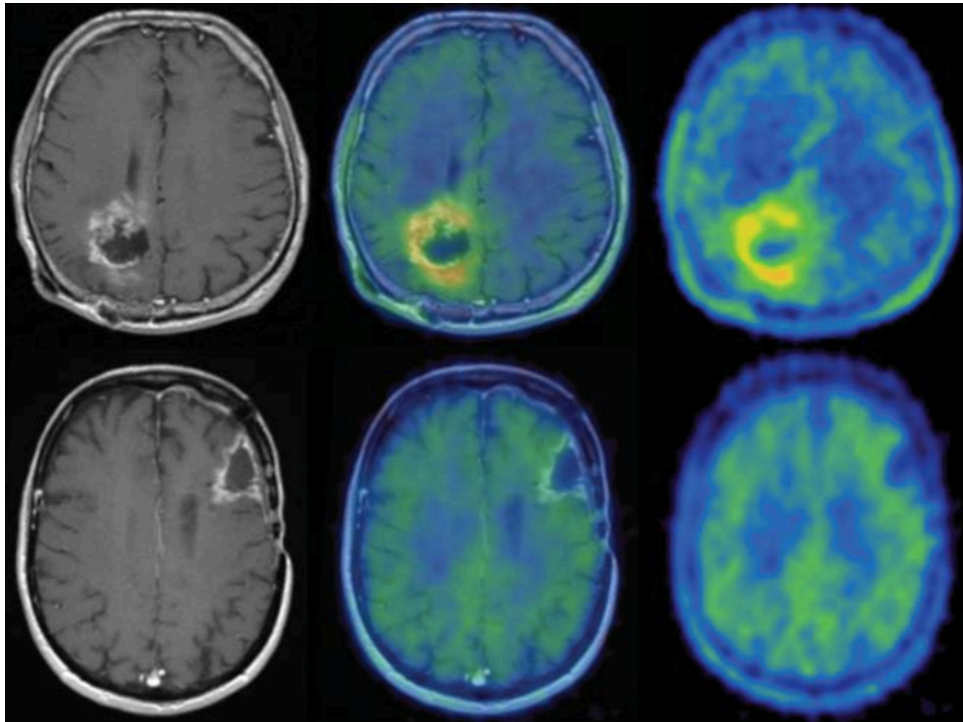


Figure 7. Intérêt de la TEP aux acides aminés (TEP ^{18}F -fluoroethyltyrosine FET) dans la différenciation entre progression tumorale vraie et pseudo-progression chez 2 patients traités par chirurgie et radiochimiothérapie pour glioblastome.

Coupes axiales en IRM pondérées en T1 avec injection de gadolinium (colonne de gauche), fusion TEP ^{18}F -FET-IRM (colonne du milieu) et TEP ^{18}F -FET (colonne de droite).

Rehaussement des berges de la cavité d'excérèse pariétale droite avec fixation pathologique en TEP ^{18}F -FET suggérant une progression tumorale vraie (panel supérieur).

Rehaussement des berges de la cavité d'excérèse frontale gauche sans fixation significative en TEP ^{18}F -FET suggérant une pseudo-progression (panel inférieur).

Molecular imaging of gliomas with PET : opportunities and limitations, Neuro-Oncol, 2011.

Plus tardivement, la difficulté réside en la différenciation de la radionécrose et d'une véritable récurrence. La radionécrose survient classiquement au cours des deux années qui suivent l'irradiation.

Sa prévalence est mal connue mais pourrait atteindre 20 % des tumeurs cérébrales irradiées. Elle fait apparaître ou accentue un déficit neurologique parfois associé à des signes d'hypertension intracrânienne et se développe habituellement à proximité de la cavité post-opératoire.

Un hyposignal T1, hypersignal T2 et FLAIR ainsi qu'une prise de contraste nodulaire associée à un œdème péri-lésionnel est habituellement observé. Cet aspect non spécifique ne peut être différencié d'un résidu ou d'une récurrence tumorale. Seule l'apparition d'autres anomalies localisées à distance du site tumoral traité peut faire éliminer la radionécrose.

L'introduction de traitements médicamenteux, notamment l'utilisation de thérapies anti-angiogéniques, peut également être responsable d'une modification de l'imagerie : diminution de la prise de contraste avec une augmentation paradoxale du volume tumoral. On parle alors de « pseudo-réponse » et un contrôle à 4 semaines est souvent réalisé afin de s'assurer de la véritable réduction du volume tumoral.

Devant les difficultés diagnostiques de récurrence post-thérapeutique versus radionécrose des gliomes et les facteurs limitants de l'IRM multimodale (lésions de petites tailles ou de composante hémorragique associée entraînant des artéfacts de susceptibilité magnétique par exemple), l'imagerie métabolique aux acides aminés apporte un complément d'information pertinent en cas d'IRM douteuse et permet aux cliniciens d'être confortés dans le choix de leur prise en charge thérapeutique.

2.2 Les critères RANO

Le « Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group » est un groupe multidisciplinaire international dont l'objectif est d'améliorer les critères de réponse et de définir des paramètres et seuils en imagerie neuro-oncologique. (24,25).

C'est dans ce contexte et suite à de nombreuses études que l'imagerie métabolique par émission de positons (TEP), notamment celle utilisant les analogues des acides aminés a démontré son intérêt et sa complémentarité à l'IRM dans la caractérisation et le suivi des gliomes.

Le groupe de travail RANO et l'association européenne de Neuro-Oncologie a récemment intégré et validé en routine clinique l'imagerie fonctionnelle par TEP (26) (Figure 8).

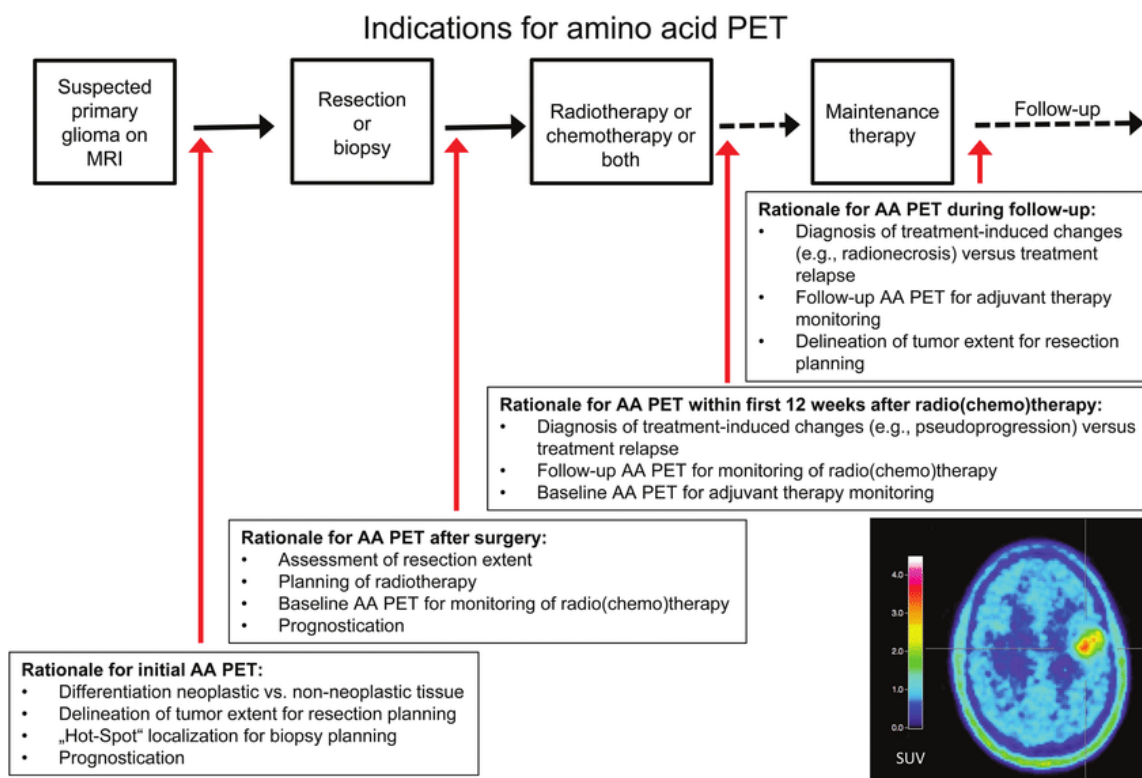


Figure 8. Vue d'ensemble des indications en TEP aux acides aminés.

Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas, Neuro-Oncology, 2016.

2.3 TEP et gliomes

La tomographie par émission de positons est un outil diagnostique métabolique non invasif largement utilisé dans le domaine oncologique et de plus en plus en neuro-oncologie (27). Son fonctionnement repose sur le métabolisme d'une molécule d'intérêt marquée par un isotope radioactif.

L'analyse fonctionnelle peut être qualitative, semi-quantitative ou quantitative.

Le radio-isotope le plus couramment utilisé est le ^{18}F , produit par cyclotron et émetteur de rayonnements β^+ , avec une demi-vie adaptée à l'utilisation en routine clinique (demi-vie de 110 minutes).

La TEP utilisant le fluorodéoxyglucose ^{18}F -FDG, qui est un analogue du glucose, est la plus répandue et accessible dans le monde.

Cependant en neuro-oncologie, son utilisation reste limitée en raison principalement du manque de contraste lésionnel par rapport au cerveau sain physiologiquement avide de fluorodéoxyglucose (26–28), limitant la sensibilité de cet examen (Figure 9). Nous savons toutefois que l'intensité de captation du ^{18}F -FDG au bilan initial est corrélé au grade du gliome.

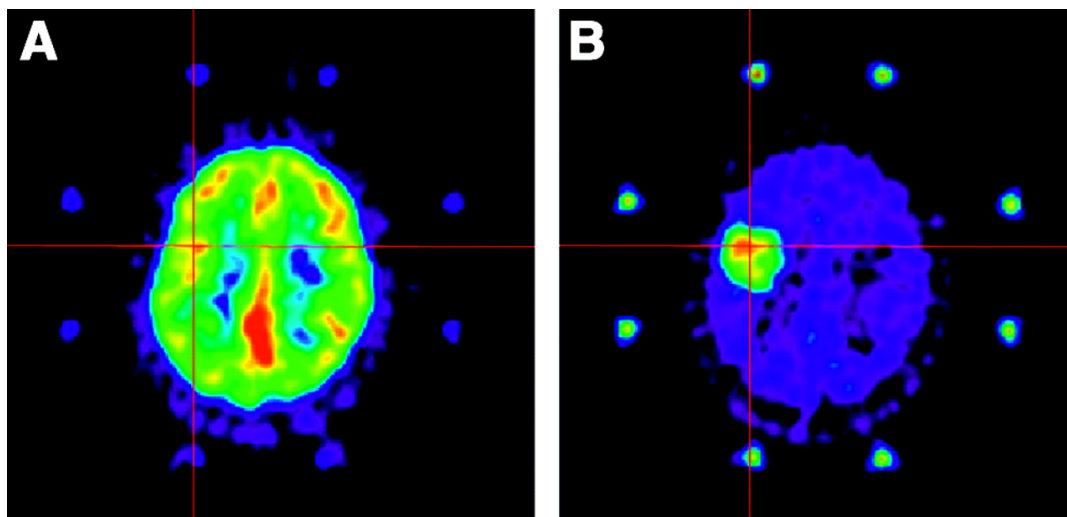


Figure 9. Comparaison d'une TEP au ^{18}F -FDG (A) et au ^{11}C -MET (Methionine) (B) chez un patient suivi pour un astrocytome anaplasique frontal droit.

Comparison of ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas, J Nucl Med, 2004.

2.4 TEP aux analogues des acides aminés

Les résultats des études citées dans les paragraphes suivants sont majoritairement centrés sur l'évaluation pronostique et le grading des gliomes, au bilan initial.

Le développement de radio-pharmaceutiques dérivant des acides aminés dont les 3 principaux sont la ^{11}C -methyl-L-methionine (^{11}C -MET), la O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET) et la 3,4-dihydroxy-6- ^{18}F -fluoro-L-phenylalanine (^{18}F -FDOPA), a permis de démontrer leur supériorité par rapport au ^{18}F -FDG en terme de grading initial (29) ou d'information pronostique (30), délimitation tumorale (31), planification biopsique (32), radiothérapie, chirurgie (33,34), suivi et de récurrence (35).

Ces traceurs dérivés des acides aminés sont aujourd'hui largement intégrés et employés dans le diagnostic, la planification thérapeutique et le suivi des gliomes que ce soit en bilan initial ou en récurrence (36–38).

Ces trois radiotraceurs intègrent les cellules via les transporteurs d'acide aminé de type L (L type amino acid transporter 1 et 2), surexprimés dans les cellules gliales tumorales et notamment LAT 1 (39).

Cette surexpression de synthèse protéique dans les cellules cancéreuses augmente l'incorporation intracellulaire de ces radio-traceurs induisant une nette différence de contraste tumeur/cerveau sain.

Leur transport est également corrélé à l'augmentation de la densité vasculaire mais reste indépendant d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Malgré des différences de marquages, de biodistribution, biocinétique et de clairance sanguine ainsi qu'un mécanisme de captation de ces dérivés d'acide aminés imparfaitement connu, ces 3 radio-pharmaceutiques présentent globalement des résultats similaires dans l'exploration des tumeurs cérébrales (40,41) (Figure 10).

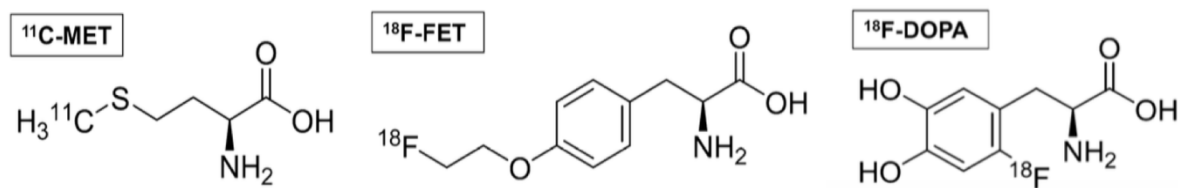


Figure 10. Structures moléculaires du ¹¹C-méthyl-L-méthionine (¹¹C-MET), O-(2-¹⁸F-fluoroéthyl)-L-tyrosine (¹⁸F-FET) et 3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine (¹⁸F-FDOPA).

2.4.1 Le 1-méthyl-¹¹C-méthionine (¹¹C-MET)

Le 1-méthyl-¹¹C-méthionine ou ¹¹C-MET est le premier analogue historique dérivant d'acide aminé le plus étudié à ce jour (42). Cependant, il présente l'inconvénient de nécessiter la présence d'un cyclotron à proximité du site d'utilisation en raison de la décroissance radioactive courte du radio-élément carbone 11 (demi-vie de 20 minutes), rendant son utilisation clinique courante marginale. Le marquage fluoré de la méthionine reste chimiquement instable.

Dès 2007, une étude s'est intéressée aux données dynamiques en ¹¹C-MET dans l'exploration initiale des gliomes, avec toutefois des résultats non concluants (43).

Depuis, une étude rétrospective récente (44) a analysé les patterns de courbe temps-activités du standard uptake value (SUV) maximal des principales tumeurs cérébrales du SNC, en particulier gliales (n= 139) en trois phases successives de 10 minutes.

Leurs données étaient basées sur la classification OMS 2007 et ont montré l'intérêt des paramètres dynamiques quantitatifs dans la discrimination non invasive des gliomes.

En effet, le SUV maximal était significativement plus élevé dans les phases précoce et tardive des glioblastomes en comparaison aux astrocytomes diffus et astrocytomes anaplasiques (Figure 11).

L'étude du temps au pic et de la pente permettait également des différences significatives entre les nombreux sous-groupes de gliomes étudiés (7 sous-groupes étudiés).

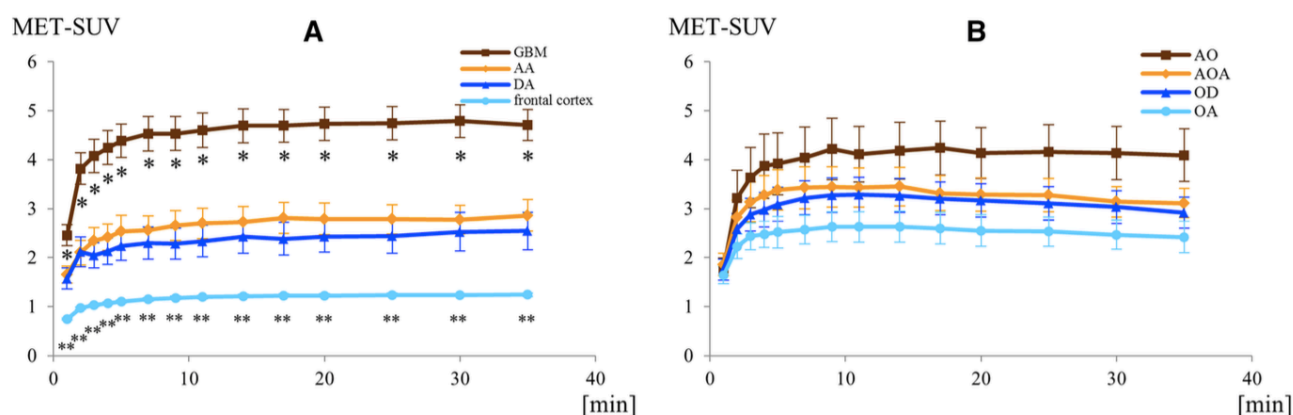


Figure 11. Courbes temps-activités du SUV maximal en ^{11}C -MET, significatif ($p < 0,05$) en (A) pour les glioblastomes (GBM) versus astrocytomes anaplasiques (AA), astrocytome diffus (DA) et non significatif ($p > 0,05$) en (B) pour les oligoastrocytomes anaplasique (AO et AOA), oligodendrogliomes (OD) et oligoastrocytomes (OA).

Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic ^{11}C -methionine PET in common primary brain tumors, J Neuro oncol, 2018.

2.4.2 Le 3,4-dihydroxy-6- ^{18}F -fluoro-L-phenylalanine (^{18}F -FDOPA)

Le 3,4-dihydroxy-6- ^{18}F -fluoro-L-phenylalanine ou ^{18}F -FDOPA, analogue de la dihydrophenylalanine (DOPA), est un radio-traceur précurseur de la dopamine permettant l'exploration fonctionnelle du système dopaminergique pré-synaptique dans le cadre de syndrome parkinsonien mais surtout dans l'étude des tumeurs cérébrales, décrite pour la première fois en 1996 (45).

La DOPA est un substrat des transporteurs d'acides aminés LAT 1 et 2, surexprimés dans les tumeurs gliales.

Après injection intraveineuse, la ^{18}F -FDOPA traverse la barrière hémato-encéphalique grâce aux transporteurs des acides aminés LAT. Elle est ensuite captée dans les neurones par un système de transport actif et est convertie en fluorodopamine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques.

2.4.3 Déroutement d'un examen en TEP cérébrale à la ^{18}F -FDOPA

Dans le cadre d'une suspicion d'une tumeur gliale, le patient est adressé dans un service de médecine nucléaire où il sera informé et pris en charge pour la réalisation d'une TEP cérébrale à la ^{18}F -FDOPA.

Le patient a été averti de la nécessité d'un jeûne protéique préalable d'au moins 4 heures pour éviter l'éventuelle compétition entre les acides aminés apportés par l'alimentation et l'acide aminé administré comme le préconise les recommandations de l'Association Européen de Médecine Nucléaire (EANM), le groupe de RANO et la Société de Médecine Nucléaire et d'Imagerie Moléculaire SNMMI (46).

Une prémédication par Carbidopa une heure avant l'injection peut être réalisée pour permettre d'augmenter par un facteur 2, la biodisponibilité de la 6-fluoro-[^{18}F]-L-DOPA au niveau du cerveau et cervelet en inhibant la décarboxylase périphérique et en réduisant le métabolisme périphérique de la 6-fluoro-[^{18}F]-L-DOPA avec formation de 3-O-méthyl-6-fluoro-[^{18}F]-L-DOPA (47) comme le suggère les recommandations de la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) datant d'octobre 2010.

(https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation_PublicWeb/LaTEP18F-FDOPA_V1.0.pdf)

Cependant, cette prémédication n'est plus préconisée par les récentes recommandations de l'EANM datant de décembre 2018 (46).

Quelques interactions médicamenteuses avec notamment des traitements psychiatriques peuvent intervenir dans le métabolisme de la ^{18}F -FDOPA à l'étage cérébral, mais restent mineures.

La dose injectée en intraveineuse était de l'ordre de 3 mégabecquerel (Mbq) par kilogramme, comme habituellement réalisé dans notre centre (48,49). Elle est actuellement de 2 Mbq/kg depuis novembre 2017.

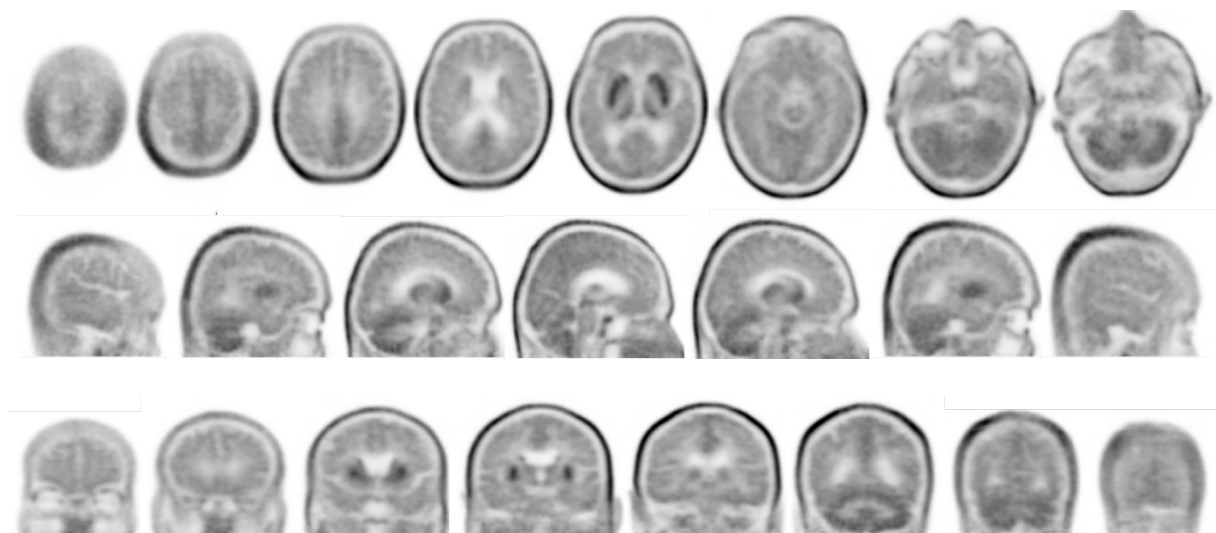


Figure 11. Répartition cérébrale physiologique du ^{18}F -FDOPA dans les 3 plans de l'espace.

L'étude princeps de l'imagerie cérébrale à la ^{18}F -FDOPA dans l'exploration de tumeurs cérébrales a été menée en 2006 par Chen et coll. (29) et a permis de prouver la supériorité de la ^{18}F -FDOPA par rapport au ^{18}F -FDG.

Elle a permis également d'établir des seuils diagnostiques semi-quantitatifs en se basant sur des ratios de standard uptake value (SUV) maximal et moyen entre la tumeur, le striatum et le cerveau sain. Des profils de courbes temps-activités (TAC : time activity curve) de la biodistribution du radio-traceur dans les structures cérébrales physiologiques et tumorales ont aussi été déterminés sur un temps d'acquisition de 75 minutes post-injection (Figure 12).

Une analyse visuelle en double aveugle ainsi qu'une analyse semi-quantitative ont été réalisées. Une région d'intérêt (ROI) a été placée en sommant 3 coupes successives contenant au moins 80 % du standard uptake value (SUV) maximal de la tumeur. D'autres ROI ont été centrées sur le cerveau sain controlatéral (au niveau du centre semi ovale), traduisant l'activité de bruit de fond et centrées sur le striatum controlatéral (hyperfixation physiologique en raison de la présence d'une grande quantité de transporteurs des précurseurs de la dopamine) permettant la réalisation de rapports tumeur/cerveau sain controlatéral (T/N) et tumeur/striatum (T/S).

Des seuils de ratio ont été établis pour discriminer une tumeur cérébrale d'un tissu cérébral non tumoral : fixation tumeur/striatum > 1 (96 % sensibilité, 100 % spécificité et valeur prédictive positive VPP de 100 %) ou fixation tumeur/hémisphère controlatérale > 1,3 (96 % sensibilité, 86 % spécificité et VPP de 96 %).

Concernant les courbes temps-activités obtenues, le radiotraceur avait une fixation maximale atteinte entre 10 et 30 minutes au sein de la tumeur et du cervelet alors que le pic de fixation striatal n'était atteint qu'à 50 minutes post-injection et ne présentait pas de décroissance significative au-delà de 75 minutes d'acquisition.

Aucune corrélation des profils des TAC n'a été objectivée selon le grade tumoral.

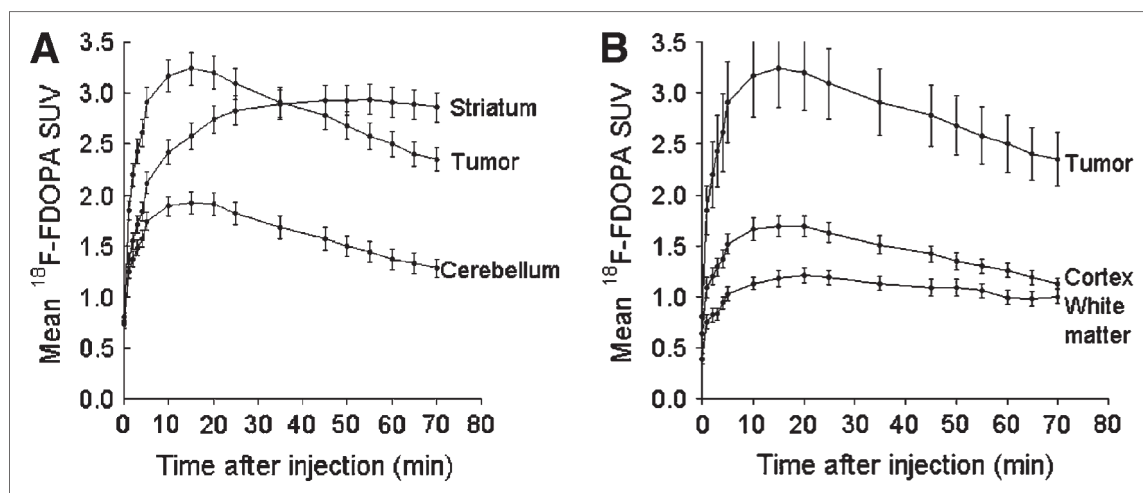


Figure 12. Courbes temps-activités en ^{18}F -FDOPA obtenues en moyenne sur 11 patients.
 ^{18}F -FDOPA PET imaging of brain tumors, J Nucl Med, 2006.

Par la suite, il a été montré que l'intensité de fixation mesurée par le SUV maximal en ^{18}F -FDOPA était significativement corrélée au grade et à l'index de prolifération tumorale évalués par l'antigène Ki 67 (50) sur une population de 22 patients en bilan initial.

Ces mêmes résultats ont été objectivés par l'équipe de Janvier et coll. (48) en 2015 avec une population en bilan initial et récidive (n= 31) et ayant comme paramètre statistiquement le plus performant pour séparer les gliomes de haut et bas grades, le rapport des SUV moyen (T/N) avec un seuil optimal à 1,33 (Se 71 %, Sp 100 %, et AUC (aire sous la courbe) 0,850).

En 2017, une étude sur 53 tumeurs cérébrales en bilan initial ne prenant pas le contraste à l'IRM dont 51 gliomes prouvés histologiquement a posteriori a également montré la capacité

à séparer les gliomes de haut et bas grades, avec un seuil discriminant optimal de fixation SUV maximal (T/N) à 2,16 avec une sensibilité de 60 % et spécificité de 100 %, 100 % de VPP et 83 % de valeur prédictive négative (VPN) (51).

D'autres études menées ont rapporté des résultats similaires avec des cohortes superposables concernant la capacité en ^{18}F -FDOPA à obtenir une information pertinente à visée pronostique au bilan initial (52,53).

L'apport des paramètres dynamiques en ^{18}F -FDOPA dans la caractérisation initiale des gliomes reste encore incertain et peu étudié (53–55).

La première étude (54), réalisée en 2007, dans la continuité des observations obtenues par l'étude princeps de 2006 par l'équipe de l'université de Californie, Los Angeles, a permis de mettre en évidence une corrélation entre le grade tumoral et la cinétique de captation de la ^{18}F -FDOPA d'après un modèle tri-compartmental basé sur la captation de la ^{18}F -FDOPA au sein de la tumeur, les striatum et le cervelet en fonction de constantes d'échanges et de correction faites a posteriori (au volume sanguin, métabolites et volume partiel).

Cette étude était basée sur 33 gliomes dont 9 au diagnostic initial et 24 en récidive pour 20 hauts grade contre 13 bas grades.

Les gliomes de haut grade possédaient une constante d'échange significativement plus rapide comparativement aux gliomes de bas grade chez les patients en caractérisation initiale.

Les courbes temps-activités extraites retrouvaient un temps au pic de captation au niveau tumoral, tous grades confondus, atteint à environ 15 minutes alors que les striatum présentaient une courbe croissante au cours du temps en plateau avec un maximum de fixation atteint à 37,5 minutes.

Les maximums de captation de la ^{18}F -FDOPA pour les tumeurs de haut grade étaient atteints à 12.7 minutes en moyenne contre 15.7 minutes de moyenne pour les bas grades sans que cette différence soit statistiquement significative.

Nioche et coll. (53) ont étudié en 2013 les performances des données quantitatives statiques et dynamiques sur une population également de 33 patients (dont 20 en bilan initial et 13 en récidive et parmi eux 18 haut grade contre 15 bas grade). Les données statiques permettaient de séparer de façon significative dans la population générale ainsi que dans le sous-groupe au bilan initial, les tumeurs de haut et bas grades, comme décrit dans la littérature.

L'acquisition dynamique réalisée de 40 minutes, se basant sur le modèle compartimental utilisé par Schieppers et coll. en 2007 (54) permettait d'augmenter légèrement mais non significativement les performances diagnostiques.

Les résultats obtenus montraient un temps au pic de captation de ^{18}F -FDOPA atteint à 8,5 minutes en moyenne pour les gliomes de haut grade (écart-type de 1,6 minutes) contre un temps au pic atteint à 8 minutes en moyenne pour les gliomes de bas grade (écart-type de 2,9 minutes) (Figure 13).

Ces valeurs de temps obtenues différaient de celles préalablement décrites et ont été justifiées vraisemblablement par un protocole d'injection différent.

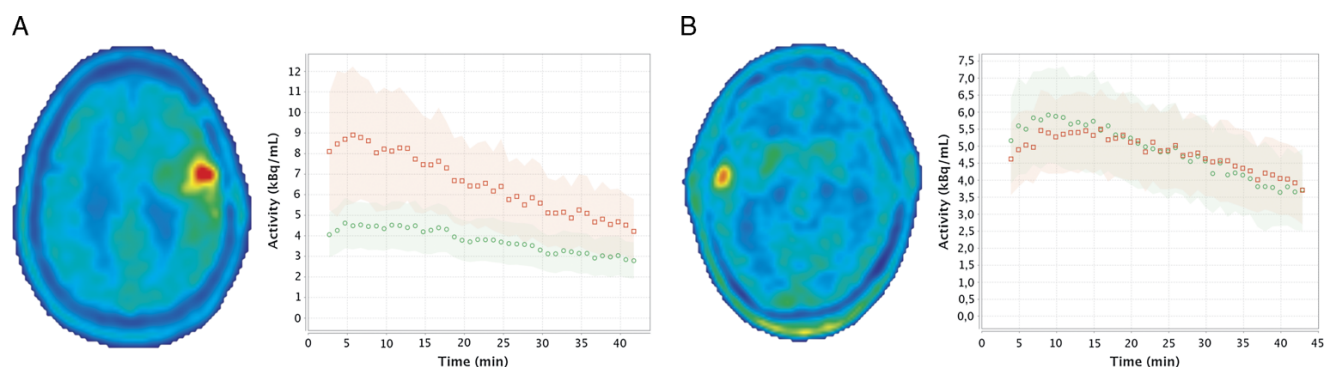


Figure 13. Courbes temps-activités sur 40 minutes avec écart-type pour un gliome de haut grade (A) et de bas grade (B) (rouge) et pour le cervelet (vert).

Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic ^{18}F -FDOPA PET/CT, Clin Nucl Med, 2013.

La dernière étude s'intéressant aux paramètres dynamiques en oncologie cérébrale à la ^{18}F -FDOPA a été menée par l'équipe de Kratochwil (55) en 2013 sur 16 patients suivis pour récurrence de gliomes (8 astrocytomes grade II et 8 glioblastomes grade IV).

Il s'agissait d'une étude comparative entre les deux radio-traceurs dérivant d'acide aminé les plus utilisés en routine clinique, en réalisant des acquisitions dynamiques de 40 minutes après injection intra-veineuse (IV) de ^{18}F -FDOPA et de ^{18}F -FET à 24h d'intervalle.

Un temps au pic a été atteint à 8 minutes en moyenne en ^{18}F -FDOPA contre 9 minutes en ^{18}F -FET pour les gliomes de haut grades.

Le temps au pic était de 10 minutes en moyenne en ^{18}F -FDOPA contre au moins 40 minutes en ^{18}F -FET pour les bas grades (courbes lentement croissantes sans pic atteint).

Les ratios T/N étaient toujours supérieurs en ^{18}F -FDOPA comparativement en ^{18}F -FET (SUV moyen à 5,23 versus 3,17 dans les glioblastomes grade IV et à 4,92 versus 3,17 dans les astrocytomes grade II).

Un wash-out après le pic atteint a toujours été observé quel que soit le type histologique de gliomes en ^{18}F -FDOPA contrairement en ^{18}F -FET où ce wash-out était moins prononcé et seulement observé chez les glioblastomes (pas de wash-out dans les astrocytomes car pas de pic atteint à 40 minutes).

Par ailleurs, aucune différence significative entre les valeurs absolues de SUV maximales n'a été mise en évidence selon les radio-traceurs et le grade tumoral.

Cette étude bien standardisée a permis de montrer la supériorité en terme de contraste lésionnel en dehors des striatums en faveur de la ^{18}F -FDOPA avec cependant une meilleure discrimination du grade tumorale en ^{18}F -FET d'après les acquisitions dynamiques.

2.4.4 La O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine (¹⁸F-FET)

La O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine ou ¹⁸F-FET est le troisième radio-traceur dérivé des acides aminés et dont les études, notamment concernant les données dynamiques ont été les plus étudiées. Depuis son apparition en 1999 (56), son utilisation a été croissante dans l'imagerie des gliomes.

Son transport est médié par le système L (LAT 2 majoritairement) (55), accru dans les tumeurs gliales et non dans les cellules inflammatoires (57).

Les données dynamiques en ¹⁸F-FET ont prouvé très tôt leurs apports dans le grading initial tumoral.

En effet, dès 2005, une étude avait comme objectif de comparer la cinétique de fixation de ce radiotraceur chez 22 gliomes confirmés par anatomopathologie au bilan initial (58). Une acquisition de 40 minutes séparée par 4 séquences de 10 minutes a été réalisée.

La fixation de la ¹⁸F-FET était significativement plus faible sur la 1^{ère} série d'images (0-10 minutes) pour les patients atteints de gliomes de bas grades (n=5) que pour ceux atteints de gliomes de haut grade (n=17).

Ensuite, Pöpperl et coll. ont montré en 2007 (59), sur une population de 54 patients présentant une suspicion de gliomes supra-tentorial à l'IRM, la capacité à différencier, grâce aux paramètres dynamiques semi-quantitatifs, de façon significative, et avec de meilleures performances diagnostiques comparativement aux paramètres statiques habituels (sensibilité 94 % et spécificité de 100 %), les gliomes de haut (n = 34) et bas grades (n = 20).

Les courbes temps-activités ont été obtenues en plaçant une région d'intérêt déterminée à partir d'un seuil fixé à plus de 90 % du SUV maximal et a été par la suite retranscrite sur les coupes successives de 5 à 60 minutes, au niveau du SUV maximal, comme réalisé lors de leur précédente étude de la cinétique en ¹⁸F-FET sur les gliomes en récurrence (60).

Le profil cinétique sous forme de courbe temps-activité était lentement croissant avec un temps au pic atteint tardivement dans les gliomes de bas grades contre un temps au pic précoce suivi d'un wash-out dans les formes les plus agressives (temps au pic atteint entre 15 et 20 minutes pour les glioblastomes, astrocytomes et oligoastrocytomes de grade III contre une évolution croissante, sans pic atteint sur 60 minutes d'acquisitions pour l'ensemble des gliomes de grade II) (Figure 14).

Les acquisitions dynamiques permettaient une discrimination entre les gliomes de haut et bas grades avec les meilleurs performances diagnostiques (Se 94 %, Sp 100% et AUC 0.967).

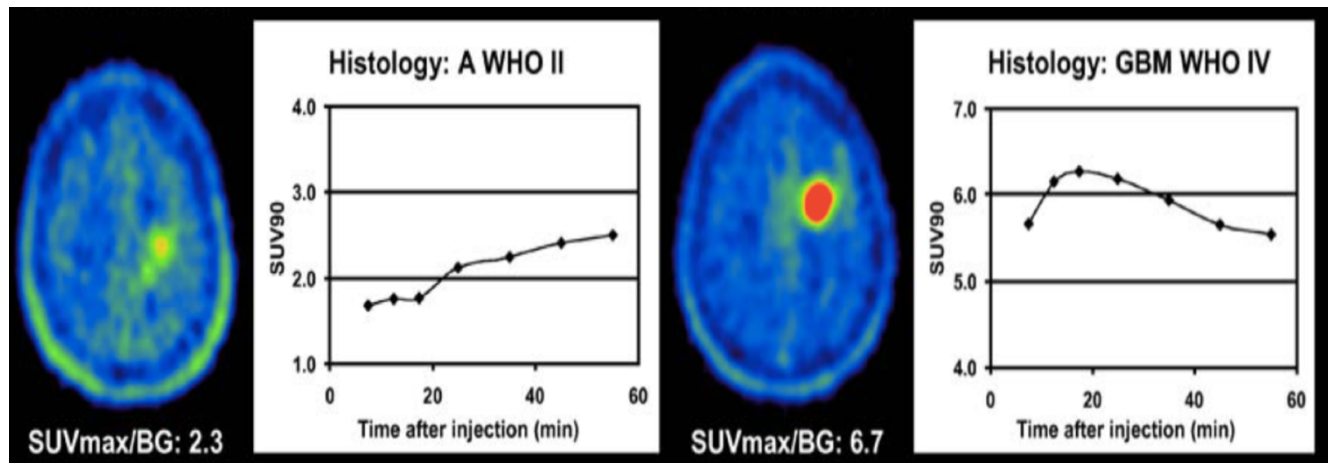


Figure 14. Courbes temps-activités d'un astrocytome OMS grade II et d'un glioblastome OMS grade IV en ^{18}F -FET TEP (BG = background, ROI hémisphérique sur cerveau sain controlatéral à la lésion).

FET PET for the evaluation of untreated gliomas : correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007.

En 2012, l'équipe allemande de l'université de Munich a montré l'apport des données dynamiques en ^{18}F -FET dans le cas où l'IRM initiale suspectait un gliome de bas grade (22). Ils ont inclus rétrospectivement 127 patients dont l'anatomopathologie a, a posteriori révélé l'existence de 71 gliomes de bas grades et 47 gliomes de haut grades parmi eux. Des courbes de temps-activités ont été extraites à partir du même modèle utilisé par Pöpperl et coll. en 2007 (59).

La valeur prédictive positive de détection de lésion tumorale tous grades confondus était mesurée à 96 %. Les lésions avec une TAC croissante étaient majoritairement évocatrices de lésion de bas grade (grade II) (VPN 95 %) (Figure 15).

A l'inverse, les lésions avec une courbe temps-activité décroissante représentaient majoritairement des lésions de haut grade (VPP 74 %). Il n'a cependant pas été mis en évidence de différence significative entre les profils cinétiques de captation des gliomes de haut et bas grades.

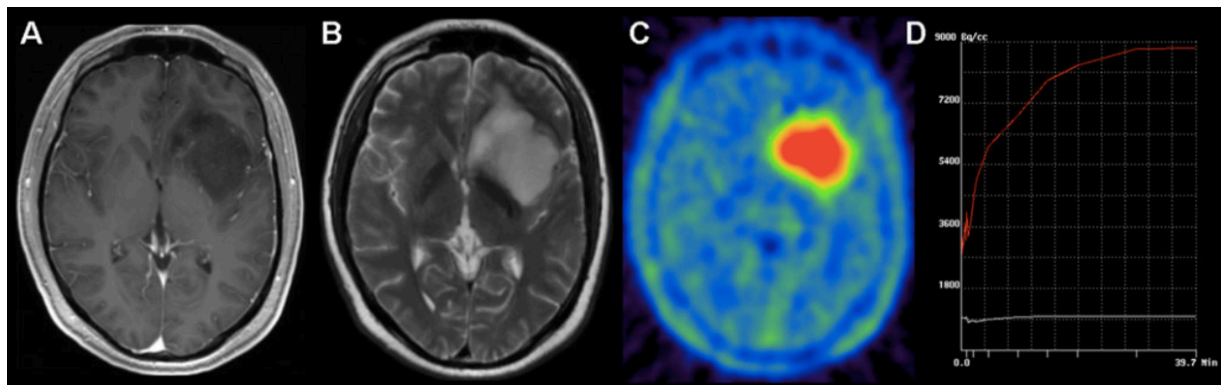


Figure 15. Coupes axiales en IRM pondérées en T1 après injection de gadolinium (A), T2 (B) et en TEP ^{18}F -FET (C) d'une lésion frontale gauche suspecte de gliome de bas grade. Le profil de la courbe temps-activité (D) évoquait également un gliome de bas grade, histologiquement confirmé (gliome grade II OMS 2007). *MRI-suspected low-grade glioma : is there a need to perform dynamic FET PET ? Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012.*

Dans la lignée de ces résultats, une étude en 2015, menée par Jansen et coll. a montré cette fois-ci l'apport des acquisitions dynamiques sur une population de gliomes de haut grades au bilan initial avec analyse de survie (30).

121 gliomes (51 gliomes de grade III et 70 gliomes de grade IV) ont été rétrospectivement inclus dans l'étude. 111 données dynamiques étaient disponibles. Le temps au pic (TTP : time-to-peak) moyen était atteint à 12,5 minutes dans les deux groupes.

Il existait une corrélation en analyse multivariée entre un pic de captation tardif et une survie sans progression et une survie globale plus longue (patients avec un TTP $\geq 12,5$ minutes avait une survie moyenne de 31,8 mois contre 15,6 mois pour ceux avec un TTP $\leq 12,5$ minutes) (Figure 16).

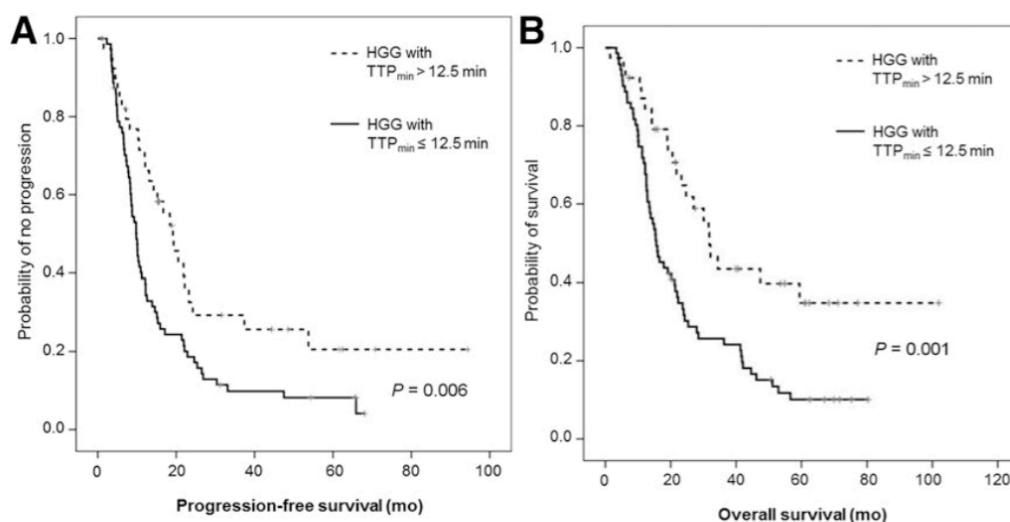


Figure 16. Estimateurs de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (A) et la survie moyenne (B) en fonction du temps au pic ($>$ ou $\leq 12,5$ minutes) chez des patients atteints de gliomes de haut grade (grade III et IV OMS 2007) nouvellement diagnostiqués.

Prognostic significance of dynamic ^{18}F -FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma, J Nucl Med, 2015.

Des résultats similaires dans la littérature ont montré l'intérêt pronostique et diagnostique de l'utilisation des acquisitions dynamiques dans la caractérisation initiale des gliomes en ^{18}F -FET (61–63).

Plus récemment, l'apport a également été étudié, dans une population reclassée en fonction des données moléculaires disponibles (reclassement selon le statut IDH et codéleté 1p/19q), au bilan initial (Figure 17) (64).

Il a été montré l'apport des acquisitions des dynamiques et leurs complémentarités aux données statiques permettant une séparation de certains sous-groupes de gliomes d'après la classification OMS 2016, dans une population composée d'astrocytomes IDH mutant, d'oligodendrogliomes IDH muté et 1p/19q codéleté et de glioblastomes IDH sauvage.

En effet, la combinaison de ces paramètres permettait de séparer les astrocytomes IDH mutant des glioblastomes IDH sauvage avec comme performances diagnostiques : sensibilité à 72 % et spécificité à 81 % pour un cut-off de temps au pic à 30 minutes et sensibilité 74 % et spécificité 70 % pour un cut-off de la pente (slope) à -0,02 SUV/h.

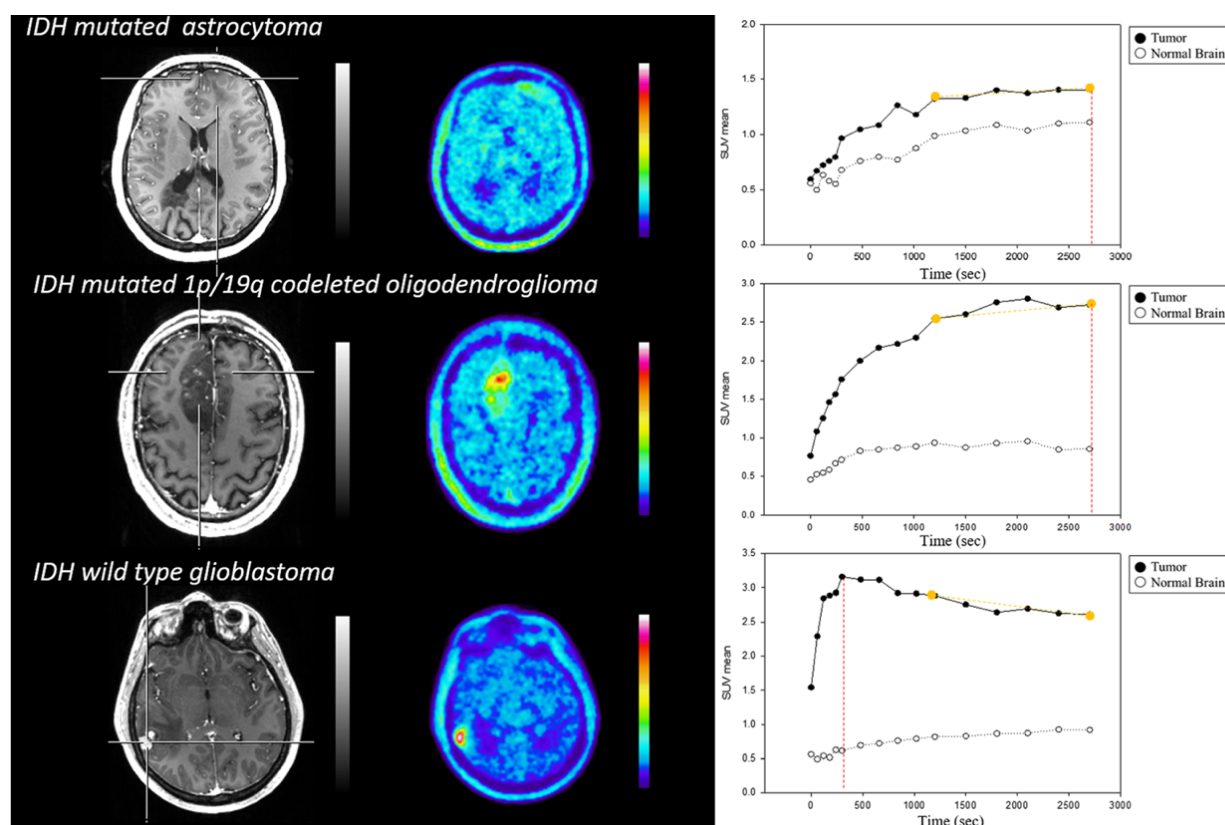


Figure 17. Coupes axiales en IRM pondérées en T1 après injection de gadolinium (colonne de gauche), en TEP ^{18}F -FET (colonne du milieu) et courbes temps-activités de captation du ^{18}F -FET avec ligne en pointillée rouge caractérisant le temps au pic (TTP) et la ligne en pointillée jaune ocre correspondant à la régression linéaire de la pente (slope). *Static and dynamic ^{18}F -FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017.*

La ligne supérieure montre une patiente de 33 ans suivie pour un astrocytome IDH mutant anaplasique OMS grade III (temps au pic à 37.5 minutes et une pente à 0,26 SUV/h).

La ligne centrale montre un patient de 60 ans suivi pour un oligodendrogliome IDH mutant codélété 1p/19q OMS grade II (temps au pic à 37.5 minutes et une pente à 1,12 SUV/h).

La ligne inférieure montre une patiente de 32 ans suivie pour un glioblastome IDH sauvage OMS grade IV (temps au pic à 6.5 minutes et pente à – 0,83 SUV/h).

L'ensemble des publications étudiées analysant l'apport des paramètres dynamiques dans l'exploration des tumeurs gliales a été résumé sous forme de tableau en annexe.

3 - Aspects contextuels et objectif de l'étude :

Notre expérience locale en TEP cérébrale à la ^{18}F -FDOPA, sa production sur site et son accessibilité nous a permis de développer notre étude, conformément à ce qui a déjà été réalisé dans la littérature (29,48,49).

Une région d'intérêt sphérique bi-dimensionnelle de 2 cm de diamètre a été centrée sur le maximum de fixation de la tumeur (T) afin de déterminer le standard uptake value (SUV) maximal et moyen.

Une seconde région d'intérêt sphérique similaire a été placée sur le striatum controlatéral (S) et une troisième, elliptique ($X = 20 \text{ mm}$; $Y = 40 \text{ mm}$) a été positionnée sur l'hémisphère controlatéral sain (N), au niveau du centre semi-ovale, en incluant substance blanche et grise cérébrale, permettant les rapports de fixation T/N et T/S.

Les rapports maximaux et moyens T/N et T/S ont été calculés en faisant le rapport des SUVmax ou SUVmoyen de la tumeur divisée par le SUVmoyen des striatums (T/S maximal ou T/S moyen) ou du cerveau sain controlatéral (T/N maximal ou T/N moyen).

Dans les cas où il n'était pas objectivé d'hyperfixation tumorale (T/N maximal $< 1,6$) (10 cas sur 58), la région d'intérêt tumorale a été placée en regard des anomalies FLAIR à l'IRM après avoir fusionné les acquisitions TEP et IRM.

En plus des paramètres statiques habituels calculés, un volume tumoral métabolique (MTV : metabolic tumoral volume) a été déterminé par auto-délimitation tri-dimensionnelle seuillée à partir du SUV moyen du striatum controlatéral (65). À savoir qu'aucun de nos 58 patients ne présentait une lésion tumorale envahissant le striatum controlatéral.

Les paramètres dynamiques ont été extraits à partir de courbes temps-activités représentant l'évolution au cours du temps du rapport T/N moyen.

Un recalage des images dynamiques a été réalisé à partir des données tomodensitométriques afin d'établir une correspondance spatiale entre chaque image dynamique obtenue. Une ROI similaire à celle précédemment décrite (sphérique bi-dimensionnelle de 2 cm de diamètre) a été utilisée.

L'utilisation des TAC ratio, reflet de l'évolution du rapport T/N moyen au cours du temps, a été employé dans le but de s'affranchir du potentiel effet de la prise hétérogène de Carbidopa dans la population étudiée.

Par la suite, nous avons réalisés un ajustement de la courbe (fitting) afin de réduire le bruit dans nos données.

Deux paramètres dynamiques ont pu ainsi être déterminés :

- Le temps au pic (TTP time-to-peak) : délai en minutes obtenu entre le début des acquisition dynamiques (correspondant à l'injection du radio-traceur) et la valeur maximale de T/N moyen.
- La pente (slope) : coefficient exprimé par heure (h^{-1}), obtenu à partir d'une régression linéaire appliquée à la courbe entre les 10^{ème} et 30^{ème} minutes post-injection.
Sa valeur relative permet de décrire le sens de l'inclinaison (croissant ou décroissant) et sa valeur absolue, sa force (plus elle sera élevée plus l'inclinaison de la courbe sera forte).

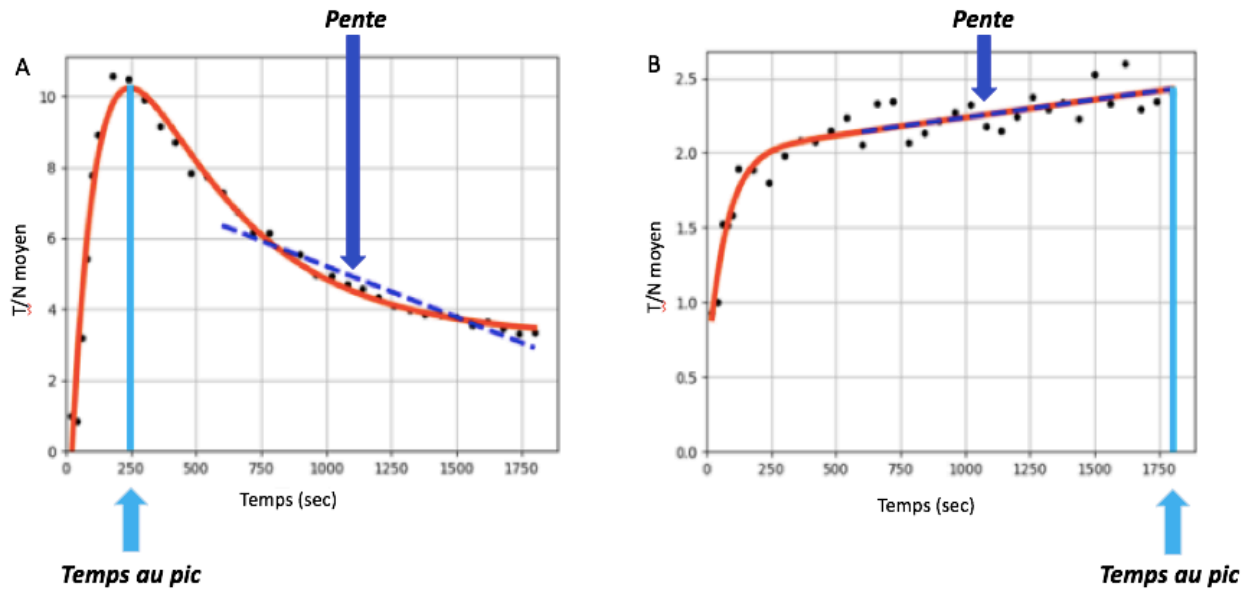


Figure 18. Représentation des temps au pic (TTP) et pentes dans la caractérisation initiale d'un glioblastome IDH sauvage (A) (TTP à 4,1 minutes et pente à $-10,34 \text{ h}^{-1}$) et d'un oligodendrogliome IDH muté codé-lété 1p/19q (B) (TTP > 30 minutes et pente à $0,86 \text{ h}^{-1}$).

Les données antérieures disponibles sur l'analyse dynamique en TEP à la ^{18}F -FDOPA dans la caractérisation initiale des gliomes suggéraient un apport peu contributif et très difficilement applicable en routine clinique (acquisitions réalisées sur 75 minutes, quantification d'après des modèles compartimentaux avec calculs de constantes d'échanges et corrections a posteriori). Ces résultats étaient également obtenus à partir de cohorte de patients restreintes et hétérogènes (33 tumeurs gliales au maximum).

De plus, l'histologie tumorale était basée sur la précédente classification OMS 2007, qui classait les gliomes selon le type cellulaire prédominant et ne prenant pas en compte les paramètres moléculaires, intégrés depuis 2016, permettant un diagnostic intégré, combinant histologie et biologie moléculaire dans le but de définir des entités avec une meilleure valeur pronostique et prédictive.

Cette récente modification permettant une meilleure homogénéisation de chaque groupe en intégrant des paramètres moléculaires doit nous faire réadapter et repenser nos résultats précédemment obtenus, qui étaient majoritairement en accord avec la classification datant de 2007.

De plus, le groupe de travail RANO a récemment validé en routine clinique l'intérêt de l'imagerie fonctionnelle aux acides aminés dans la caractérisation initiale des tumeurs gliales. En effet, la seule caractérisation par IRM au bilan initial d'une tumeur gliale peut s'avérer complexe comme le suggère l'étude de l'équipe de l'université de Munich en 2012 (22), avec une erreur de classement entre lésions et haut ou bas grades pouvant atteindre jusqu'à 40 %. L'apport diagnostique et pronostique de l'imagerie fonctionnelle et de ses paramètres dynamiques semble donc aujourd'hui majeur dans le bilan initial.

Dans notre étude, les données dynamiques ont été obtenues de façon différente de ce qui avait été fait précédemment dans les études avec de la ^{18}F -FDOPA, qui semblait difficilement applicable en routine clinique.

Nous nous sommes donc appuyés sur les observations réalisées en TEP à la ^{18}F -FET, autre traceur dérivant d'acide aminé, dont les paramètres dynamiques ont été largement plus étudiés comparativement à la ^{18}F -FDOPA et dont les résultats montraient une plus-value diagnostique dans la caractérisation initiale de gliomes (22,30,61,64).

Les paramètres dynamiques étudiés étaient similaires : temps au pic et pente.

Cependant, afin de nous affranchir d'un effet potentiel de l'hétérogénéité de la prémédication par Carbidopa dans notre population, nous avons étudié la cinétique de ratios de fixation (T/N moyen) au cours du temps.

Notre but est de renforcer nos connaissances générales sur les données en neuro-oncologie et en TEP cérébrale à la ^{18}F -FDOPA au vue des nouvelles recommandations et mises à jour.

L'objectif de notre étude est de montrer l'apport des paramètres dynamiques en routine clinique en ^{18}F -FDOPA dans la caractérisation des gliomes en bilan initial, en accord avec la classification OMS 2016.

4 - Article scientifique :

Integration of dynamic parameters in the analysis of ^{18}F -FDopa PET imaging improves the prediction of the WHO 2016 classification of gliomas

GINET Merwan^{1*}, ZARAGORI Timothée^{1,2*}, MARIE Pierre-Yves^{1,3}, ROCH Véronique¹, GAUCHOTTE Guillaume^{4,5}, RECH Fabien^{6,7}, BLONSKI Marie^{6,7}, LAMIRAL Zohra³, TAILLANDIER Luc^{7,8}, IMBERT Laëtitia^{1, 2}, VERGER Antoine^{1, 2}

¹ CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, F-54000, Nancy, France;

² Université de Lorraine, IADI, INSERM, UMR 1254, F-54000, Nancy, France;

³ Université de Lorraine, INSERM, U1116, F-54000, Nancy, France;

⁴ CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Department of Pathology, F-54000, Nancy, France;

⁵ Université de Lorraine, INSERM U1256, F-54000, Nancy, France;

⁶ CHU-Nancy, Department of Neurosurgery, F-54000, Nancy, France;

⁷ Université de Lorraine, Centre de Recherche en Automatique de Nancy CRAN, CNRS UMR 7039, F-54000, Nancy, France;

⁸ CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Department of Neuro-oncology, F-54000, Nancy, France.

* The authors have equally contributed to this work

Original article

Word count: 5811

Address for correspondence: Dr Antoine Verger, Médecine Nucléaire, Hôpital de Brabois, CHRU-Nancy, Allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France.

Tel: (+33) 3 83 15 39 09; Fax: (+33) 3 83 15 38 39; E-mail: a.verger@chru-nancy.fr

Running-title: Dynamic analysis in ^{18}F -FDopa PET imaging

Funding: none

Conflict of interest: none

Authorship: All authors participated either to: 1) study conception and design or analysis and interpretation of the data, or both (MG, TZ, VR, ZL AV); 2) the drafting of the manuscript or revising it critically for important intellectual content (MG, TZ, FR, MB, GG, PYM, LI, AV) or 3) final approval of the submitted manuscript (FR, MB, GG, LT, LI, AV).

Abstract

Background: ^{18}F -FDopa PET imaging of gliomas is routinely interpreted with standard uptake value (SUV)-derived indices. This study aimed to determine the added-value of dynamic ^{18}F -FDopa PET parameters for predicting the grading of newly-diagnosed gliomas according to the World Health Organization (WHO) 2016 classification.

Methods: We retrospectively included 58 patients having undergone an ^{18}F -FDopa PET for establishing the initial diagnosis of glioma staging according to the WHO 2016 classification (20 IDH-mutant and 11 IDH-wildtype astrocytomas, 16 IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas, 10 IDH-wildtype and 1 IDH-mutant glioblastomas). Dynamic parameters, involving time-to-peak (TTP) values and curve slopes, were tested for the prediction of glioma types in addition to current static parameters, i.e. tumor-to-normal brain or tumor-to-striatum standardized uptake values (SUV) ratios and metabolic tumor volume (MTV).

Results: The combined analysis of MTV and TTP provided the best prediction for IDH-wildtype glioblastomas (area under the curve (AUC) of 0.938, $\text{MTV} \geq 30.1 \text{ mL}$ and $\text{TTP} \leq 5.1 \text{ min}$), as well as for IDH-wildtype astrocytomas (AUC of 0.907, $\text{MTV} \leq 13.6 \text{ mL}$ and $\text{TTP} \leq 6.2 \text{ min}$), whereas TTP was the sole significant predictor of IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas (AUC of 0.679, $\text{TTP} \geq 6.8 \text{ min}$).

Conclusion: The prediction of the WHO 2016 classification of newly-diagnosed gliomas with ^{18}F -FDopa PET is significantly enhanced when combining the analyses of dynamic with static PET parameters, in particular time-to-peak with metabolic tumor volume.

Key-words: ^{18}F -FDopa PET; dynamic analysis; glioma; diagnosis; WHO 2016 classification

Key-points

- ^{18}F -FDopa PET imaging allows a non-invasive prediction of untreated glioma prognosis
- The combination of static and dynamic analyses enhances the prediction of WHO 2016 classification
- IDH-wildtype glioblastomas and astrocytomas, with poorer prognosis, can be differentiated

Importance of the study

This study highlights the high potential of using dynamic analysis, easily transposable to clinical practice, as an adjunct to static analysis for ^{18}F -FDopa PET imaging relative to the prediction of the WHO 2016 classification for untreated gliomas. The addition of the dynamic time-to-peak parameter to the static metabolic tumor volume parameter allows the non-invasive discrimination of IDH-wildtype glioblastomas at initial diagnosis, which could be highly beneficial in elderly patients for whom biopsy or surgery cannot be performed owing to a clinical deficit. Moreover, the combination of these two parameters enables the non-invasive differentiation of IDH-wildtype astrocytomas with poor prognosis from other diffuse gliomas, allowing quickly initiating treatment which should not be delayed in these patients. Lastly, the IDH-mutated and 1p/19q codeleted oligodendrogliomas group is also differentiated but with lower diagnostic performance. Such dynamic analyses could be extrapolated to other amino-acid PET indications for the routine analysis of ^{18}F -FDopa PET imaging.

Introduction

The radiolabeled amino acid positron emission tomography (PET) imaging of gliomas is increasingly used for diagnostic and prognostic purposes, both for treatment planning and for tumor monitoring (whether under oncological treatment or without any treatment), including the specific diagnosis of glioma recurrence [1–5]. The Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group has recommended its use in these settings as a complement to standard magnetic resonance imaging (MRI) [6].

Until now, studies with 6- ^{18}F fluoro-L-DOPA (^{18}F -FDopa), an amino-acid PET radiotracer approved and currently used in Europe for assessing recurrent brain tumors [7–10], have been mainly performed using standard uptake value (SUV)-derived indices such as tumor-to-brain or tumor-to-striatum ratios [7–9,11,12]. Albeit less used in routine practice, the metabolic tumor volume (MTV) has also been shown to be informative in this setting [13]. However, this standard analysis does not take into account the dynamic information previously shown to markedly improve the grading of gliomas, although this improvement was established for PET recorded with O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET), another amino-acid radiotracer extensively used in glioma imaging [14,15]. In these dynamic ^{18}F -FET studies, low-grade gliomas typically show a continuous increasing slope with a late time-to-peak, as opposed to an early time-to-peak, followed by a decreasing slope in high-grade gliomas [14,15]. Only few studies with a limited number of patients have explored the dynamic data of ^{18}F -FDopa [16–18], but with non-routine-dedicated compartmental models for dynamic analysis and with predictive glioma grading provided by an older and less accurate World Health Organization (WHO) classification [19]. Moreover, dynamic data can be easily available in clinical practice with no-compartmental models [14,15].

The WHO classification has been recently upgraded with the introduction of molecular parameters including *IDH* (isocitrate dehydrogenase enzyme isoform) mutation and 1p/19q co-deletion, leading to improve the link with patient prognosis [20]. The correspondence with this new glioma grading has since been analyzed for PET performed with amino-acids other than ^{18}F -FDopa [21–23], or more recently with ^{18}F -FDopa PET using only static parameters and with inconclusive results [24]. Notwithstanding the latter, the potential effect of IDH mutation on ^{18}F -FDopa uptake has nevertheless been suggested in a series of diffuse gliomas [25,26]. In light with the above, this study aimed to determine the added-value of dynamic ^{18}F -FDopa PET parameters for predicting the grading of newly-diagnosed gliomas according to the WHO 2016 classification.

Materials and methods

Patients

Consecutive patients in whom ^{18}F -FDopa PET imaging was performed for a newly-diagnosed glioma were retrospectively selected, and only those for whom the dynamic PET parameters and the features of IDH mutation and 1p/19q co-deletion status were available, were included for the final analysis. In addition, the time window between PET imaging and neuropathological confirmation was 56.0 [9.3;109.0] days [8]. A flowchart describing patient selection is provided in Figure 1. The local ethics committee approved the retrospective data evaluation on June 7, 2018, and the CNIL (National Commission on Information Technology and Liberties) number authorization was delivered on June 25, 2018 (R2018-11). All patient-related research abided by the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

PET recording and reconstruction

^{18}F -FDopa PET-computed tomography (CT) scans were obtained on a Biograph hybrid system involving a six-detector CT for attenuation correction (Biograph 6 True Point, SIEMENS, Erlangen, Germany) in patients instructed to fast for at least 4 hours prior to their exam and one hour after Carbidopa administration in certain patients. The CT scan was first recorded and was subsequently followed by a 30-min 3D list-mode PET recording initiated during the bolus injection of 3 MBq of ^{18}F -FDopa per kilogram of body weight. The static PET images were reconstructed with the list mode data ranging from 10 to 30 min post-injection [9] while the dynamic consecutive PET images involved 6 consecutive frames of 20 sec followed by 28 frames of 1 min each [18].

All images were reconstructed with an OSEM 2D algorithm (2 iterations, 21 subsets, 4-mm Gaussian post-reconstruction filter), corrected for attenuation, scatter and radioactive decay, and subsequently displayed in a 256 x 256 matrix with $2.7 \times 2.7 \times 2.7 \text{ mm}^3$ voxels.

Analyses of PET images

Different regions of interest (ROIs) were placed on the static PET images using a dedicated software (Oasis, Nicesoft, Paris, France), consisting of: 1) two spherical ROIs of 2 cm diameter each, the first being centered on the tumor for determining the maximal and mean Standardized Uptake Values (SUV_{max} and SUV_{mean} , respectively) of the tumor and the second on the contralateral basal ganglia for the computing of tumor-to-striatum (TSR) ratios, and 2) an elliptic form (2 x 4 cm) ROI, positioned on the semioval center of the contralateral unaffected hemisphere including white and grey matter [9], for the computing of tumor-to-normal brain (TBR) ratios. TSR and TBR were computed as SUV_{mean} or SUV_{max} of the tumor divided by the SUV_{mean} of the striatum (TSR_{mean} and TSR_{max}) or of normal brain (TBR_{mean} and TBR_{max}).

In 10 cases, the tumor could not be detected with ^{18}F -FDopa PET ($\text{TBR}_{\text{max}} < 1.6$) and the tumor ROIs were placed at the site of the MRI abnormalities with the help of a fused display of PET and Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) MRI images [9].

As previously described [13], the metabolic tumor volume (MTV) was obtained through a 3D auto-contouring process with a threshold corresponding to the SUV_{mean} of the contralateral striatum [13].

In addition, time-activity curves, representing the evolution of the TBR_{mean} as a function of time ($\text{TAC}_{\text{ratio}}$), were extracted with the PLANET® Dose software (DOSIsoft, Cachan, France) and with the ROIs previously determined on the static images (see above) and subsequently registered on the CT images [27]. Two dynamic parameters were determined from fitted curves

to overcome noise effects, using a method already validated for ^{18}F -FET in the same setting [28], namely: 1) time-To-Peak (TTP), corresponding to the delay between the beginning of the dynamic acquisition (time of tracer injection) and the time-point of the maximal TBR_{mean} value, and 2) the slope from the 10th minute, calculated through linear regressions applied on the 10th to 30th minute interval.

Pathological grading of gliomas

Tumor samples were obtained by surgery or stereotactic biopsy prior to being used for glioma staging according to WHO 2016 classification [20]. IDH mutation status was assessed by immunohistochemistry with IDH1 R132H protein expression (Dianova, clone H09), or Sanger sequencing in case of ATRX immunohistochemical loss without IDH1 R132H staining [29]. Tumors presenting oligodendroglial morphology or showing IDH mutation without ATRX loss were additionally tested for 1p19q co-deletion using multiplex PCR fragment analysis (loss of heterozygosity), or comparative genomic hybridization [26].

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as percentages and continuous variables as means $\pm$ standard deviation. Inter-group comparisons were performed with Chi-2 tests for categorical variables and Mann-Whitney tests for continuous variables. Specifically, univariate predictors of a given glioma type were those showing a p-value lower than 0.05 for the Mann-Whitney test performed between the group of the selected glioma type and a group gathering all of the other glioma types. Multivariate analyses were also performed through ascending logistic regression models, with selected glioma types as outcome variable and with the static and dynamic parameters featuring a p value <0.10 at univariate analysis as explanatory variables. P-values ≤ 0.10 and >0.10 were used as criteria to respectively enter and remove the variables,

and the validity of assumptions of the models was verified, with the variation inflation factor and conditional index being used for multicollinearity diagnosis.

Receiver-Operating-Characteristic (ROC) curves were also tested for the prediction of glioma types of interest with the static and dynamic PET parameters. Optimal threshold values, extracted from the ROC curves, were considered to be those associated with the maximal value of the product of sensitivity by specificity. Continuous net reclassification improvement (NRI) was performed to assess the additional value of TTP parameter on top of MTV in predicting both IDH-wildtype astrocytoma and glioblastoma subgroups [30]. Probability values of less than 0.05 were considered significant. Analyses were performed with SPSS (SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) and SAS R9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) software packages.

Results

Fifty-eight patients (44.8 [34.2;59.4] years old, 20 women) were retrospectively selected with histological diagnosis obtained by surgery (n=34) or biopsy (n=24): 20 with IDH-mutant astrocytomas (including 8 anaplastic gliomas), 11 with IDH-wildtype astrocytomas (including 5 anaplastic), 16 with IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas (including 9 anaplastic), 10 with IDH-wildtype glioblastomas and 1 IDH-mutant glioblastoma, according to the WHO 2016 classification. Contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI was observed in 6 (30%) patients with IDH-mutant astrocytomas, 1 (9.1%) with IDH-wildtype astrocytoma, 2 (12.5%) with IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas, 9 (90%) with IDH-wildtype glioblastomas and 1 (100%) with IDH-mutant glioblastoma. No significant difference was noted among the different groups of gliomas, notably with regard to age, gender and Carbidoopa premedication ($p>0.09$, results not shown). In addition, the proportion of anaplastic gliomas (grade III WHO 2016) did not differ between the astrocytoma and oligodendroglioma groups nor did it influence PET parameters ($p>0.59$, results not shown). The distribution of PET parameters is provided in Table 1 for each glioma group, while ROC curve analyses are presented in Table 2. As detailed in Table 1, all static (TBR_{mean} , TBR_{max} , TSR_{mean} , TSR_{max} , MTV) and dynamic (TTP, slope) parameters were significant univariate PET predictors of the IDH-wildtype glioblastomas ($p<0.01$). All parameters except slope were also predictors of the IDH-wildtype astrocytomas ($p<0.05$), whereas TTP was the sole significant predictor of the IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas ($p=0.03$). By contrast, there was no significant univariate predictor of the IDH-mutant astrocytomas, although slight trends were documented for TTP and slope (respective p-values of 0.08 and 0.07).

In multivariate analysis, MTV and TTP were the best independent predictors for the IDH-wildtype glioblastomas ($p < 0.01$ for MTV and $p = 0.05$ for TTP), as well as for the IDH-wildtype astrocytomas ($p = 0.01$ for MTV and $p = 0.02$ for TTP).

Areas under the curve (AUC) were: i) 0.938 for the prediction of IDH-wildtype glioblastomas using the combined criteria of MTV and TTP (accuracy of 95% with $\text{MTV} \geq 30.1 \text{ mL}$ and $\text{TTP} \leq 5.1 \text{ min}$); ii) 0.907 for the prediction of IDH-wildtype astrocytomas with the combined criteria of MTV and TTP (accuracy of 83% with $\text{MTV} \leq 13.6 \text{ mL}$ and $\text{TTP} \leq 6.2 \text{ min}$), and iii) 0.679 for the prediction of IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas with the criterion of TTP (accuracy of 69% with $\text{TTP} \geq 6.8 \text{ min}$).

Moreover, as assessed by NRI tests, the TTP variable significantly increased reclassification on top of MTV for the predictions of IDH-wildtype glioblastomas as well as IDH-wildtype astrocytomas. NRIs were respectively 1.058 (95% CI: 0.502 to 1.161, $p = 0.0002$) for the discrimination of IDH-wildtype glioblastomas, and 1.041 (95% CI: 0.515 to 1.566, $p = 0.0001$) for the discrimination of IDH-wildtype astrocytomas (see supplementary Table for the detailed calculation of NRI).

Distribution of glioma groups according to both metabolic tumor volume (MTV) and time-to-peak (TTP) is shown in Figure 2 while representative examples of each glioma subgroup are provided in Figure 3.

Discussion

The present study shows that the prediction of the WHO 2016 classification of newly-diagnosed gliomas by ^{18}F -FDopa PET is significantly enhanced when combining dynamic analysis parameters with static PET parameters and in particular, TTP with MTV. When combined together, these 2 parameters provide a rather accurate prediction of IDH-wildtype glioblastomas, as well as of IDH-wildtype astrocytomas, along with a significant enhancement when compared with prediction provided by the static PET MTV parameter alone. Furthermore, although less significant, only the dynamic PET TTP parameter was a predictor of IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas. Finally, the integration of dynamic parameters led to an enhanced characterization of 3 of the 5 glioma groups with acceptable performances. Two among these 3 subgroups were diffuse gliomas according to the WHO 2016 classification (i.e. IDH-wildtype astrocytomas and oligodendrogliomas), whereas the third group corresponded to IDH-wildtype glioblastomas [20].

To date, the characterization of gliomas with dynamic analyses of ^{18}F -FDopa PET has been reported in only a few studies, and furthermore performed with compartmental models or involving a limited number of patients (16 to 37), all with inconclusive results [16–18]. These previous studies were moreover based on the 2007 WHO classification of gliomas [18], whereas the WHO 2016 classification provides a much more accurate characterization with regard to prognostic and therapeutic outcomes [19]. This recent upgrade in the WHO classification is mainly related to the introduction of molecular parameters of high prognostic and therapeutic significance, in particular with regard to IDH mutation and 1p/19q co-deletion [19].

The present study proposes a simple approach for the dynamic analysis of ^{18}F -FDopa PET, easily transposable to clinical practice and akin to that previously validated in a similar clinical setting for ^{18}F -FET, another amino-acid PET radiotracer [14,15].

The discrimination of glioblastomas from the other glioma subtypes has already been shown in most ^{18}F -FDopa PET imaging studies, with the use of predominantly static parameters [7–9]. The present study strengthens these results, while also providing additional evidence that the identification of newly-diagnosed IDH-wildtype glioblastomas is significantly and markedly enhanced by the dynamic TTP parameter. This point is further illustrated by the net reclassification improvement when TTP was added to MTV for identifying the IDH-wildtype glioblastomas, reaching a detection accuracy of 95%. From a clinical point of view, the non-invasive detection of such glioblastomas with ^{18}F -FDopa PET, in addition to MRI-contrast enhancement, could be particularly beneficial in elderly patients for whom biopsy or surgery is unfeasible due to a high rate of clinical deficit at initial diagnosis [31].

Furthermore, this study also shows that the dynamic TTP parameter: i) significantly enhanced the prediction of IDH-wildtype astrocytomas, as compared with MTV alone, leading to an improvement in reclassification of patients in this group of gliomas associated with a poor prognosis; and ii) represented the sole significant univariate predictor of the IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas. ^{18}F -FDopa, as well as other amino-acid PET radiotracers, have already been reported to fail in differentiating between the different groups of diffuse gliomas when using only the conventional static PET parameters [11,12,32,33], even when taking into account molecular parameters [24]. From a clinical standpoint, differentiating the group of IDH-wildtype astrocytomas, which are associated with a poorer prognosis [34], from the other diffuse gliomas with a non-invasive method is challenging, particularly when endeavoring to swiftly determine the type of gliomas for which initiating treatment cannot be delayed [35]. In these diffuse gliomas, searching for MRI-contrast-enhancement is unfortunately weakly contributive (only one patient with IDH-wildtype astrocytoma exhibited a contrast-enhancement on MRI in the present study). The current study shows that by adding an analysis of dynamic TTP parameters, in adjunction to static parameters, IDH-wildtype

astrocytomas could be differentiated from the other gliomas with an 83% accuracy. In these diffuse poor-prognosis gliomas, the diagnostic TTP threshold was found to be short (≤ 6.2 min), close to that observed with IDH-wildtype glioblastomas (≤ 5.1 min) (see Figure 2). By contrast, a shorter TTP was not commonly observed with the other glioma classes. These short TTP could thus represent a common feature of IDH-wildtype gliomas associated with a poorer outcome [34]. On the other hand, the MTV of IDH-wildtype astrocytomas was found to be rather small, with a volume not exceeding 13.6mL, contrary to that currently documented for glioblastomas but also for the other classes of diffuse gliomas (see Figure 2). This latter point is in accordance with previous observations that ^{18}F -FDopa uptake is significantly higher in IDH-mutant gliomas comparatively to the IDH-wildtype diffuse gliomas and, thus, with a paradoxical inverse relationship with the prognosis currently documented for these two classes of diffuse gliomas [25,26]. Moreover, our results also suggest that a certain degree of prediction of the IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas could be obtained with the criterion of a particularly long TTP (≥ 6.8 min), as opposed to most aggressive IDH-wildtype entities (see Figure 2). The latter is of particular importance since oligodendrogliomas are characterized by high amino-acid uptakes, notably with ^{18}F -FET and ^{11}C -methionine PET, which could interfere with potential glioblastoma diagnosis in static analysis [36–38].

Our retrospectively selected study population represents a particular and highly selected group, even if compliant with recent epidemiological glioma characteristics according to the WHO 2016 classification [39]. Therefore, extrapolation to more general populations should be done with caution, particularly for the diagnostic thresholds and performances documented herein for the prediction of each glioma type with ^{18}F -FDopa PET. It should moreover be specified that the $\text{TAC}_{\text{ratio}}$ used in the present study was chosen to overcome the potential effect of Carbidopa premedication for dynamic parameter analyses [40] and to more generally extrapolate our results independently of this premedication.

To conclude, this study highlights the significant added-value of including dynamic parameters for routine ^{18}F -FDopa PET imaging interpretation, by improving the characterization of newly-diagnosed gliomas according to the WHO 2016 classification. The present findings need to be further confirmed in larger-scale prospective trials while also considering clinical and MRI variables of interest, in order to improve the non-invasive prediction of glioma type as well as to facilitate patient management. Further clinical questions involving ^{18}F -FDopa PET imaging in gliomas such as recurrence or treatment monitoring could also be assessed by integrating these dynamic parameters.

Funding

None

Acknowledgements

The authors thank Pierre Pothier for critical review of the manuscript.

References

1. Langen K-J, Galldiks N, Hattingen E, Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:279–89.
2. Langen K-J, Galldiks N. Update on amino acid PET of brain tumours. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:354–61.
3. Galldiks N, Langen K-J. Amino acid PET in neuro-oncology: applications in the clinic. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:395–7.
4. Verger A, Langen K-J. PET Imaging in Glioblastoma: Use in Clinical Practice. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cited 2018 Jan 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469986/>
5. Verger A, Arbizu J, Law I. Role of amino-acid PET in high-grade gliomas: limitations and perspectives. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 2018;62:254–66.
6. 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;18:1199–208.
7. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006;47:904–11.
8. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2010;51:1532–8.
9. Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karcher G, et al. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin Nucl Med*. 2015;40:e429-435.
10. Humbert O, Bourg V, Mondot L, Gal J, Bondiau P-Y, Fontaine D, et al. 18F-DOPA PET/CT in brain tumors: impact on multidisciplinary brain tumor board decisions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;
11. Bund C, Heimburger C, Imperiale A, Lhermitte B, Chenard M-P, Lefebvre F, et al. FDOPA PET-CT of Nonenhancing Brain Tumors. *Clin Nucl Med*. 2017;42:250–7.
12. Patel CB, Fazzari E, Chakhoyan A, Yao J, Raymond C, Nguyen H, et al. 18F-FDOPA PET and MRI characteristics correlate with degree of malignancy and predict survival in treatment-naïve gliomas: a cross-sectional study. *J Neurooncol*. 2018;139:399–409.

13. 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.* 2014;20:3550–9.
14. Pöpperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1933–42.
15. Lohmann P, Herzog H, Rota Kops E, Stoffels G, Judov N, Filss C, et al. Dual-time-point O-(2-[(18F)fluoroethyl)-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *Eur Radiol.* 2015;25:3017–24.
16. 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.* 2007;48:1651–61.
17. 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.* 2013;38:81–7.
18. 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.* 2014;16:434–40.
19. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007;114:97–109.
20. 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;131:803–20.
21. Lopci E, Riva M, Olivari L, Raneri F, Soffietti R, Piccardo A, et al. Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;
22. Verger A, Stoffels G, Bauer EK, Lohmann P, Blau T, Fink GR, et al. Static and dynamic (18F)-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;
23. Kebir S, Weber M, Lazaridis L, Deuschl C, Schmidt T, Mönninghoff C, et al. Hybrid 11C-MET PET/MRI Combined With “Machine Learning” in Glioma Diagnosis According to the Revised Glioma WHO Classification 2016. *Clin Nucl Med.* 2018;
24. Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Arcella A, Giangaspero F, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma. *Ann Nucl Med.* 2019;

25. 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* [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 14]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-017-3668-6>
26. Isal S, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Planel S, Chawki MB, et al. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II-III gliomas. *Br J Radiol*. 2018;20170803.
27. Ye H, Wong K-P, Wardak M, Dahlbom M, Kepe V, Barrio JR, et al. Automated movement correction for dynamic PET/CT images: evaluation with phantom and patient data. *PLoS One*. 2014;9:e103745.
28. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, Judov N, Filss CP, Rapp M, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-Oncol*. 2016;
29. Perizzolo M, Winkfein B, Hui S, Krulicki W, Chan JA, Demetrick DJ. IDH Mutation Detection in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Gliomas Using Multiplex PCR and Single-Base Extension: IDH1/2 Mutation Detection by SNaPshot®. *Brain Pathol*. 2012;22:619–24.
30. Pencina MJ, D’Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30:11–21.
31. Kaloshi G, Psimaras D, Mokhtari K, Dehais C, Houillier C, Marie Y, et al. Supratentorial low-grade gliomas in older patients. *Neurology*. 2009;73:2093–8.
32. Dunet V, Rossier C, Buck A, Stupp R, Prior JO. Performance of 18F-fluoro-ethyl-tyrosine (18F-FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and Metaanalysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2012;53:207–14.
33. Rapp M, Heinzel 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*. 2013;54:229–35.
34. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372:2481–98.
35. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncol*. 2013;15:595–606.
36. Jansen NL, Schwartz C, Graute V, Eigenbrod S, Lutz J, Egensperger R, et al. Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [(18)F]FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas. *Neuro-Oncol*. 2012;14:1473–80.

37. 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*. 2015;42:896–904.
38. Bashir A, Brennum J, Broholm H, Law I. The diagnostic accuracy of detecting malignant transformation of low-grade glioma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine positron emission tomography: a retrospective study. *J Neurosurg*. 2018;1–14.
39. Jiang H, Cui Y, Wang J, Lin S. Impact of epidemiological characteristics of supratentorial gliomas in adults brought about by the 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system. *Oncotarget*. 2017;8:20354–61.
40. Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, Grafton SC, Luxen A, Mahoney DK, et al. The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1992;33:1472–7.

Table 1. Median [interquartile range] of all considered static or dynamic PET parameters in each glioma group

	IDH-mutant astrocytomas (n=20)	IDH-wildtype astrocytomas (n=11)	IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas (n=16)	IDH-wildtype glioblastomas (n=10)	IDH-mutant glioblastomas (n=1)
TSR _{mean}	1.04 [0.89;1.24]	0.94 [0.81;0.97] *	1.30 [0.98;1.48]	1.49 [1.33;1.68] *	3.04
TSR _{max}	1.88 [1.40;2.13]	1.41 [1.09;1.47] *	2.16 [1.46;3.04]	2.96 [2.52;3.43] *	6.33
TBR _{mean}	1.34 [1.24;1.71]	1.25 [1.18;1.29] *	1.58 [1.25;1.97]	2.22 [1.75;2.58] *	3.51
TBR _{max}	2.48 [1.74;3.23]	1.82 [1.60;2.10] *	2.94 [1.90;3.85]	4.34 [3.54;4.97] *	7.30
MTV (mL)	16.34 [2.79;29.10]	3.41 [0.61;12.34] *	25.97 [13.98;41.33]	62.23 [39.01;79.31] *	42.25
TTP (min)	14.49 [4.99;30.00]	4.89 [1.96;6.41] *	10.85 [5.96;30] *	4.03 [3.78;4.76] *	5.40
Slope (h ⁻¹)	-0.06 [-0.65;0.11]	-0.27 [-0.56;-0.03]	-0.28 [-1.05;0.24]	-1.90 [-3.67;-1.50] *	-10.81

* $p < 0.05$ for the comparison between the considered group and all other gliomas aggregated into a single group; MTV: metabolic tumor volume; TBR: tumor-to-brain ratio; TSR: tumor-to-striatum ratio; TTP: time-to-peak

Table 2. Results of the ROC curve analyses for identifying selected glioma groups with the considered static and dynamic PET variables.

Parameter	AUC	p-value	Cut-off	Sensitivity	Specificity	Accuracy
IDH-mutant astrocytomas vs. other gliomas						
TSR _{mean}	NS	0.229	-	-	-	-
TSR _{max}	NS	0.249	-	-	-	-
TBR _{mean}	NS	0.245	-	-	-	-
TBR _{max}	NS	0.295	-	-	-	-
MTV (mL)	NS	0.252	-	-	-	-
TTP (min)	NS	0.078	-	-	-	-
Slope (h ⁻¹)	NS	0.069	-	-	-	-
IDH-wildtype astrocytomas vs. other gliomas						
TSR _{mean}	0.785	0.003*	≤ 0.99	82%	79%	79%
TSR _{max}	0.716	0.027*	≤ 1.51	82%	79%	79%
TBR _{mean}	0.752	0.010*	≤ 1.32	82%	72%	74%
TBR _{max}	0.704	0.036*	≤ 2.29	82%	70%	72%
MTV (mL)	0.816	0.001*	≤ 13.6	91%	74%	78%
TTP (min)	0.692	0.046*	≤ 6.2	73%	53%	57%
Slope (h ⁻¹)	NS	0.743	-	-	-	-
IDH-mutant 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas vs. other gliomas						
TSR _{mean}	NS	0.708	-	-	-	-
TSR _{max}	NS	0.429	-	-	-	-
TBR _{mean}	NS	0.931	-	-	-	-
TBR _{max}	NS	0.774	-	-	-	-
MTV (mL)	NS	0.531	-	-	-	-
TTP (min)	0.679	0.034*	≥ 6.8	69%	69%	69%
Slope (h ⁻¹)	NS	0.186	-	-	-	-
IDH-wildtype glioblastomas vs. other gliomas						
TSR _{mean}	0.800	0.003*	≥ 1.31	80%	73%	74%
TSR _{max}	0.781	0.005*	≥ 2.33	90%	71%	74%
TBR _{mean}	0.816	0.002*	≥ 1.72	80%	75%	76%
TBR _{max}	0.802	0.003*	≥ 3.32	90%	73%	76%
MTV (mL)	0.883	< 0.001*	≥ 30.1	90%	73%	76%
TTP (min)	0.760	0.009*	≤ 5.1	90%	69%	72%
Slope (h ⁻¹)	0.865	< 0.001*	≤ -0.97	90%	79%	81%

* p -value<0.05; AUC: area under the curve; MTV: metabolic tumor volume; NS: non-significant; TBR: tumor-to-brain ratio; TSR: tumor-to-striatum ratio; TTP: time-to-peak

Figure 1. Flowchart of the retrospective selection of the study patients

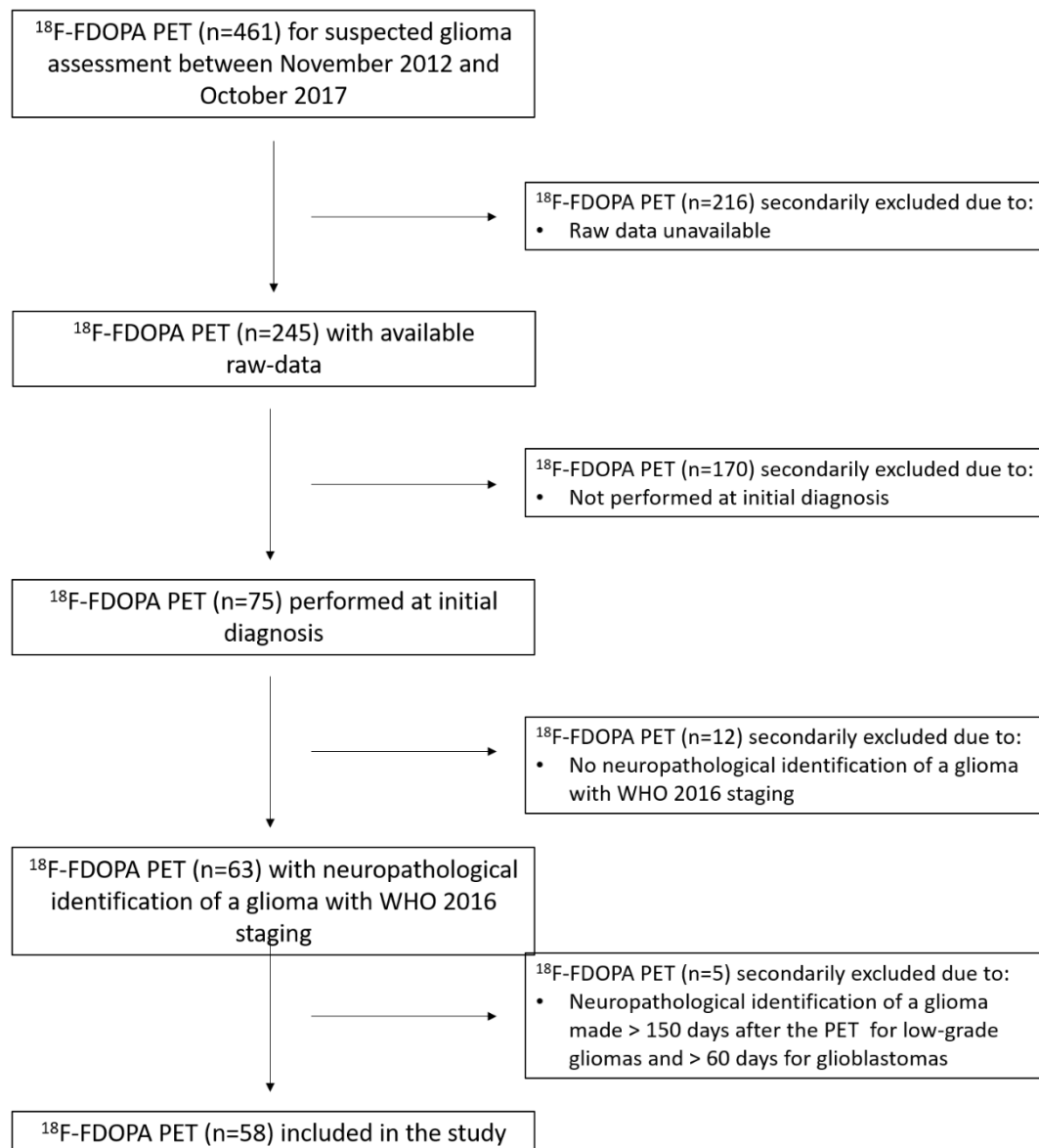
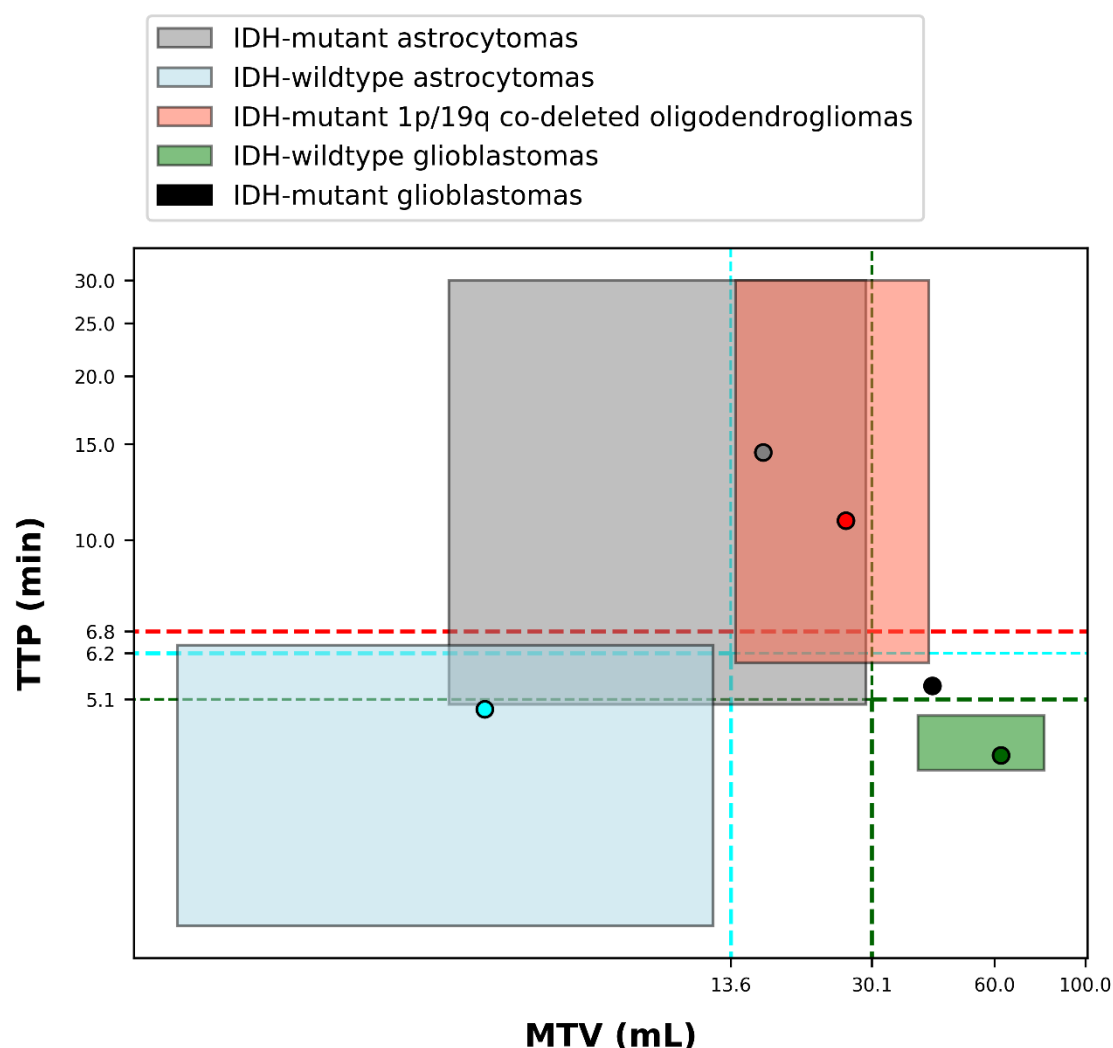
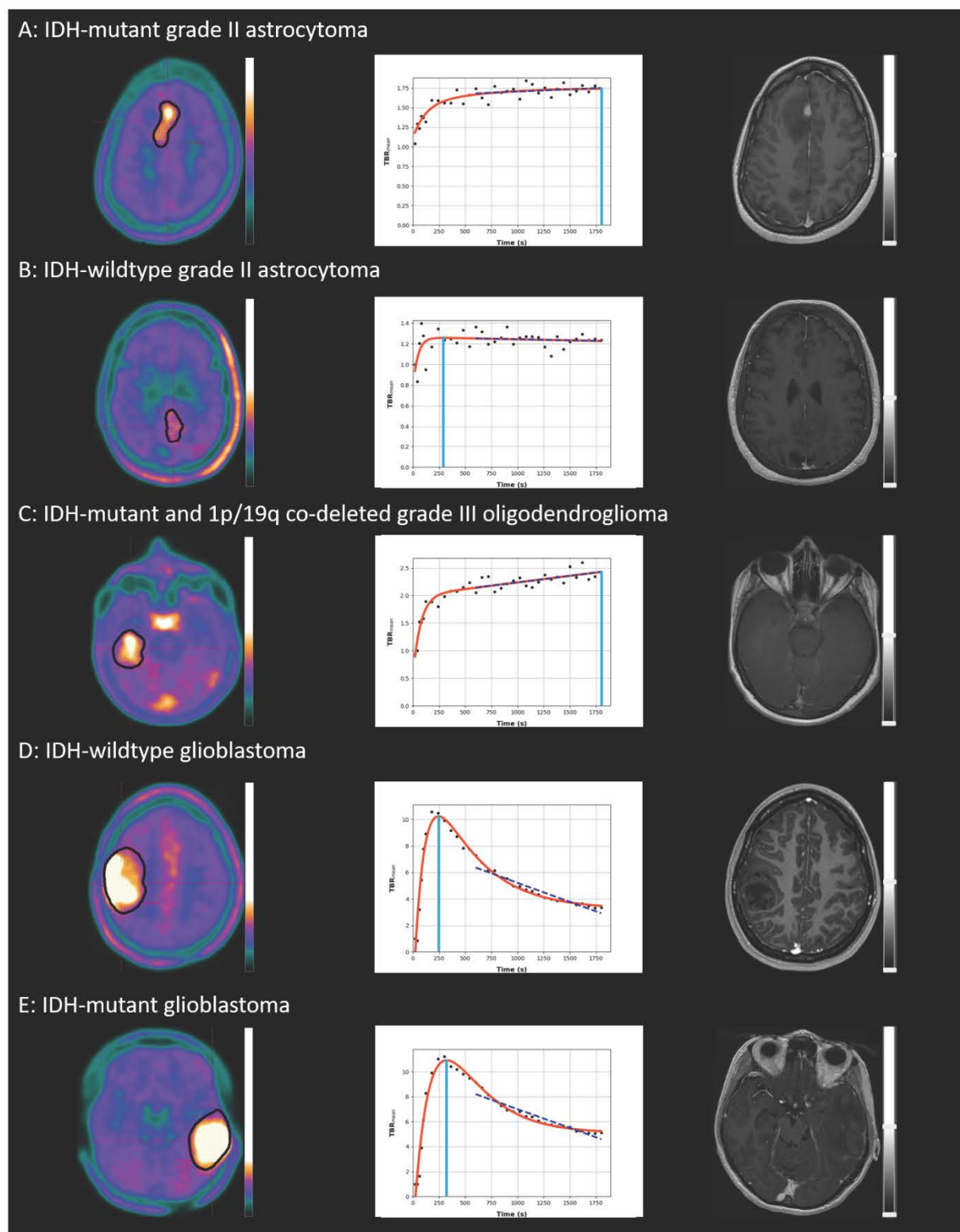


Figure 2.



Distribution of median values (points) and interquartile ranges (colored rectangles) according to both metabolic tumor volume (MTV) and time-to-peak (TTP) expressed in natural logarithm, for IDH-wildtype (blue) and IDH-mutant (grey) astrocytomas, IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas (red) and IDH-wildtype-glioblastomas (green). The single case of IDH-mutant glioblastomas is represented with a black dot and the threshold diagnostic values provided by the ROC curve analyses are represented by dashed lines.

Figure 3.



Representative examples of metabolic tumor volume delineation for each glioma group, performed on an axial slice of ^{18}F -FDopa PET (left column) with the dynamic TBR_{mean} curve (middle column) providing the time-to-peak delay-time (light blue line) and the 10-to-30 min slope (dark blue line), along with, for illustration purposes, the same slice location recorded on contrast-enhanced T1-weighted MRI (right column).

A : 27-year-old woman with an IDH-mutant grade II astrocytoma with contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR_{mean} of 1.4, TBR_{max} of 2.7, TSR_{mean} of 1, TSR_{max} of 2, MTV of 16.6 ml, TTP 30 min and slope 0.21 h^{-1}).

B : 79-year-old woman with an IDH-wildtype grade II astrocytoma without contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR_{mean} of 1.3, TBR_{max} of 1.6, TSR_{mean} of 1, TSR_{max} of 1.2, MTV of 12.3 mL, TTP of 4.9 min and slope of -0.07 h^{-1}).

C : 57-year-old woman with an IDH-mutant and 1p/19q co-deleted grade III oligodendroglioma without contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR_{mean} of 1.7, TBR_{max} of 2.8, TSR_{mean} of 1.3, TSR_{max} of 2.2, MTV of 27.5 mL, TTP of 30 min and slope of 0.86 h^{-1}).

D : 22-year-old woman with an IDH-wildtype glioblastoma with contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR_{mean} of 2.7, TBR_{max} of 5.3, TSR_{mean} of 2.2, TSR_{max} of 4.2, MTV of 73 ml, TTP of 4.1 min and slope of -10.34 h^{-1}).

E : 37-year-old woman with an IDH-mutant glioblastoma with contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR_{mean} of 3.5, TBR_{max} of 7.3, TSR_{mean} 3, TSR_{max} of 6.3, MTV of 42.3 ml, TTP of 5.4 min and slope of -10.81 h^{-1}).

Supplementary material

Details for the net reclassification index (NRI) calculation: Data are from the model in which the time-to-peak (TTP) is added to the metabolic tumor volume (MTV) for identifying IDH-wildtype astrocytomas and IDH-wildtype glioblastomas (events) from the remaining glioma population (non-events).

	IDH-wildtype astrocytomas	IDH-wildtype glioblastomas
Number of events	11	10
Number of non-events	47	48
Increase for events (proportion of event cases with increased probability)	0.818 (9/11)	0.800 (8/10)
Increase for non-events (proportion of non-event cases with increased probability)	0.298 (14/47)	0.271 (13/48)
Decrease for events (proportion of event cases with decreased probability)	0.182 (2/11)	0.200 (2/10)
Decrease for non-events (proportion of non-event cases with decreased probability)	0.702 (33/47)	0.729 (35/48)
NRI for events (increase – decrease for events)	0.636	0.600
NRI for non-events (decrease – increase for non-events)	0.404	0.458
NRI (NRI for events + NRI for non-events)	1.041	1.058

5 - Discussion et confrontation des résultats :

5.1 Sous-groupes et classification OMS 2016

Notre étude, dont la méthodologie simple d'utilisation et applicable en routine clinique, s'est basée sur une population de 58 gliomes dont 20 astrocytomes IDH mutant (12 grade II et 8 grade III), 11 astrocytomes IDH sauvage (6 grade II et 5 grade III), 16 oligodendrogliomes IDH mutant, codélété 1p/19q (7 grade II et 9 grade III), 10 glioblastomes IDH sauvage et 1 glioblastome IDH mutant.

Les résultats obtenus montrent la plus-value des paramètres dynamiques en association avec les paramètres statiques dans la caractérisation des gliomes au bilan initial selon la classification OMS 2016.

Ils permettent d'établir des seuils discriminatifs, même si uniquement propres à notre population, et des profils cinétiques plus ou moins caractéristiques de chaque groupe de gliomes et donc d'obtenir un outil diagnostique et pronostique non invasif performant pouvant nous aider au quotidien.

La combinaison des paramètres dynamiques aux paramètres statiques, ces paramètres étant complémentaires, permet d'améliorer sensiblement les performances diagnostiques. L'association entre le « temps au pic », paramètre dynamique, avec le « volume métabolique tumoral », paramètre statique, en est le parfait exemple.

Cette association permet de séparer significativement et avec une forte puissance statistique (AUC à 0,938, précision statistique à 95 % pour un temps au pic ≤ 5.1 minutes avec un MTV $\geq 30,1$ ml) les glioblastomes IDH sauvage des autres sous types de gliomes.

Dans la littérature en ^{18}F -FDOPA, la capacité à séparer les glioblastomes des autres gliomes a déjà été montrée grâce aux paramètres statiques utilisés en routine (29,48,50,53). Ces résultats permettent donc de les renforcer, notamment grâce à la valeur ajoutée des paramètres dynamiques comme le confirme les index de reclassement (Net reclassement improvement – NRI test) (66), avec une précision statistique atteignant 95 %.

Il s'agit également de la première étude s'intéressant aux paramètres dynamiques dans une population de gliomes entièrement reclassés selon OMS 2016 en ^{18}F -FDOPA.

Les glioblastomes présentent habituellement une rupture de la barrière hémato-encéphalique visible avec une prise de contraste lésionnelle à l'IRM (9 cas sur 10 dans notre population) et sont donc plus facilement différenciable du reste des autres gliomes par l'IRM seule.

Cependant, la complémentarité de ces deux techniques d'imagerie peut apporter une plus-value dans la décision et l'orientation thérapeutique (détection de « hot-spots », meilleure orientation des biopsies ou décision ou non d'une prise en charge chirurgicale chez des patients plus âgés ou à l'état général plus précaire).

De plus, cette association permet également de séparer de façon statistiquement intéressante les astrocytomes IDH sauvage des autres groupes (AUC à 0,907, précision statistique à 83 % pour un temps au pic ≤ 6.2 minutes avec un MTV $\leq 13,6$ ml).

Ce résultat nous semble important à souligner car il s'agit d'un groupe de gliomes dont le pronostic reste sombre (de l'ordre de 35 % de survie à 5 ans) et leur discrimination au bilan initial reste extrêmement complexe.

En effet, une prise de contraste à l'IRM dans cette population reste marginale (1 cas sur 11 astrocytomes IDH sauvage) et la capacité à discriminer cette population en imagerie métabolique par TEP aux acides aminés reste encore à démontrer.

Avec les glioblastomes, les astrocytomes IDH sauvage sont le 3^{ème} sous types de gliomes, d'après la classification OMS 2016, au pronostic le plus sombre en terme de survie (Figure 6). Leur caractéristique commune est un temps au pic précoce comparativement aux astrocytomes IDH muté et oligodendrogliomes, qui présentent habituellement une captation du radio-traceur croissante au cours du temps (temps au pic médian > 10 minutes).

D'un autre côté, comparativement aux glioblastomes, les astrocytomes présentent majoritairement un volume métabolique plus réduit (valeur médiane à 3,41 ml dans notre population) contre des valeurs nettement plus élevées pour les glioblastomes (valeur médiane à 62,23 ml pour les glioblastomes IDH sauvage contre 42,25 ml pour l'unique glioblastome IDH muté).

Ce profil cinétique se rapprochant des glioblastomes peut être expliqué en partie par une activation pro-angiogénique supplémentaire dans les gliomes IDH sauvage (67) (Figure 19).

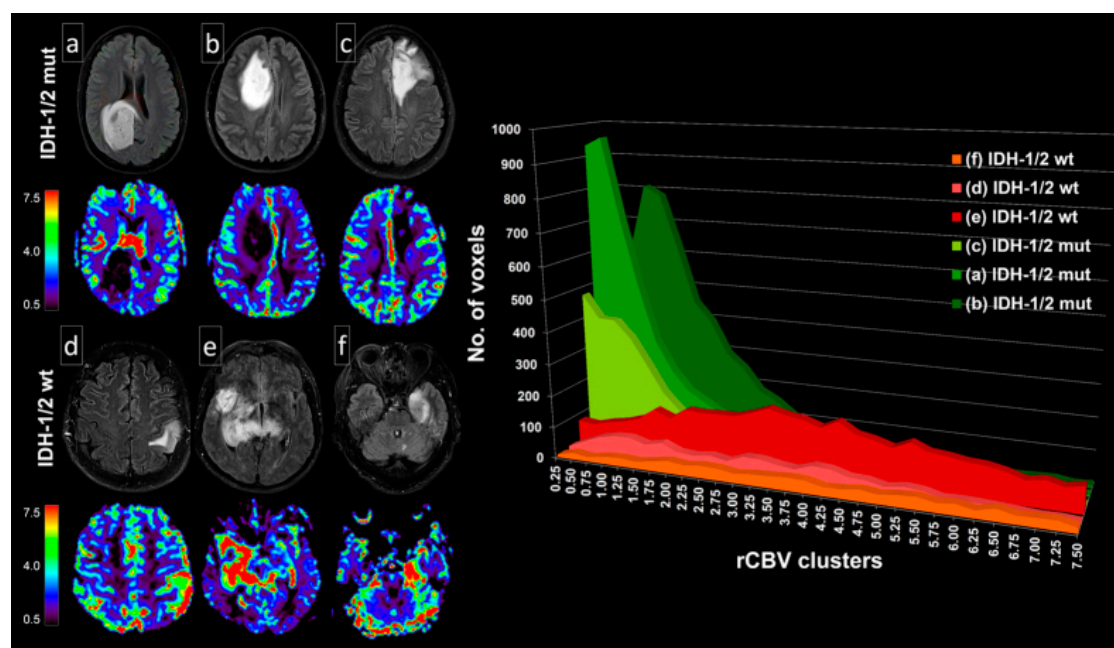


Figure 19. Coupes axiales de pré-traitement en IRM (FLAIR et perfusion représentant le rVSC (rCBV cerebral blood volume)) de 6 patients IDH muté (a-c) et IDH sauvage (d-f). Histogramme représentant la distribution du rVSC-voxel avec des valeurs nettement inférieures avec les IDH muté (mut) (vert) que sauvage (wt = wildtype) (rouge).

IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma, Sci Rep, 2015.

L'apport de ces résultats d'un point de vue clinique, au-delà des seuils discriminatifs mis en évidence, serait de détecter plus précocement les tumeurs ne prenant pas le contraste en IRM et d'identifier des supposés gliomes anciennement dits de « bas grade » à mauvais pronostic.

La difficulté repose surtout sur l'extrapolation des données cinétiques préexistantes majoritairement recueillies à partir de base de données classées selon la classification OMS 2007 comme le montre le tableau en annexe.

Notre population d'astrocytomes IDH sauvage regroupent des astrocytomes de grade II (n = 6) et de grade III (n = 5), donc des gliomes anciennement dits de bas et de haut grades.

Par ailleurs, le temps au pic est le seul paramètre en analyse univariée discriminant les oligodendrogliomes des autres gliomes avec cependant une valeur diagnostique intermédiaire (AUC : 0,679, Se 69 %, Sp 69 % pour un temps au pic $\geq$ 6,8 minutes).

Il s'agit toutefois d'un résultat inédit jamais observé dans la littérature, concernant une population au pronostic à long terme favorable (de l'ordre de 80 % de survie à 5 ans).

En effet, la caractérisation métabolique au bilan initial à partir des paramètres statiques des oligodendrogliomes a été l'une des premières difficultés soulevées, et ce dès 2008, dans une étude menée en ^{11}C -MET, où l'on observait une importante fixation dans les gliomes à composante oligodendrogliale (oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade II et oligodendrogliomes grade III) (68).

Cette caractéristique potentiellement confondante avec une lésion de haut grade (grade III et IV) a été relevée plus récemment en 2015, toujours en ^{11}C -MET (69) sur 46 patients.

En ^{18}F -FET, aucun des paramètres statiques ou dynamiques ainsi que leur association n'ont permis de séparer les oligodendrogliomes (IDH muté et 1p/19q codéleté) des autres sous-groupes de gliomes dans une étude sur 90 gliomes en bilan initial reclassé selon OMS 2016, publiée en 2017 (64).

Concernant la ^{18}F -FDOPA, seule une étude datant de 2013 (52), sur une population hétérogène (bilan initial et récurrence) de 10 patients dont un oligodendrogliome grade II et un oligoastrocytome grade IV, fait mention d'un caractère métabolique potentiellement confondant des gliomes à composante oligodendrogliale en raison de leur fixation augmentée.

Nos résultats obtenus semblent également aller dans ce sens sans que cela soit toutefois significatif : les oligodendrogliomes présentent une fixation moyenne supérieure aux astrocytomes mais inférieure aux glioblastomes quel que soit leur statut IDH (valeur médiane des T/N moyen des oligodendrogliomes à 1,58 (1,25;1,97) contre 1,25 (1,18;1,29)/1,34 (1,24;1,71) pour les astrocytomes IDH sauvage/muté et 2,22 (1,75;2,58) pour les glioblastomes IDH sauvage) (médiane (1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile).

Cela peut être expliqué par la densité vasculaire supérieure des oligodendrogliomes comparativement aux astrocytomes responsable d'une expression accrue des récepteurs LAT 1 (70).

Au total, l'intégration des paramètres dynamiques permet de renforcer la capacité de séparation des glioblastomes IDH sauvage préalablement établis avec les paramètres

statiques et surtout d'envisager une discrimination de 2 autres groupes (astrocytomes IDH sauvage et oligodendrogliomes) aux pronostics différents, en accord avec la classification OMS 2016.

L'apport des paramètres dynamiques semble être donc une plus-value non négligeable dans l'exploration initiale d'au moins 3 groupes de gliomes sur 5 d'après la classification OMS 2016, offrant des perspectives de discrimination intéressantes d'un point de vue diagnostique et pronostique.

5.2 Statut IDH et classification OMS 2016

Comme précédemment mentionné, la classification OMS 2016 a permis un renouveau dans la caractérisation des gliomes en intégrant des données de biologie moléculaire et certaines entités de sous types histologiques ont été supprimées (oligoastrocytomes).

Des nouvelles données en accord avec cette nouvelle classification doivent donc être collectées afin d'améliorer nos connaissances et obtenir des informations standardisées.

La caractérisation métabolique en fonction du statut IDH reste encore imparfaitement établie et en cours d'investigation en raison d'une grande majorité de résultats dépendant de l'ancienne classification OMS 2007. Cependant, des études se basant sur la classification OMS 2016 se développent de plus en plus afin d'obtenir des données en accord les récentes mises à jour.

En effet, Lopci et coll. ont étudié en ^{11}C -MET (71) 109 gliomes au bilan initial ou en récurrence (40 gliomes grades I ou II OMS 2007 et 69 grades III ou IV OMS 2007) dont 72 ont pu être reclassés selon leur statut IDH. Il a été mis en évidence une relation significative inversement corrélée à la présence du statut IDH muté (Figure 20).

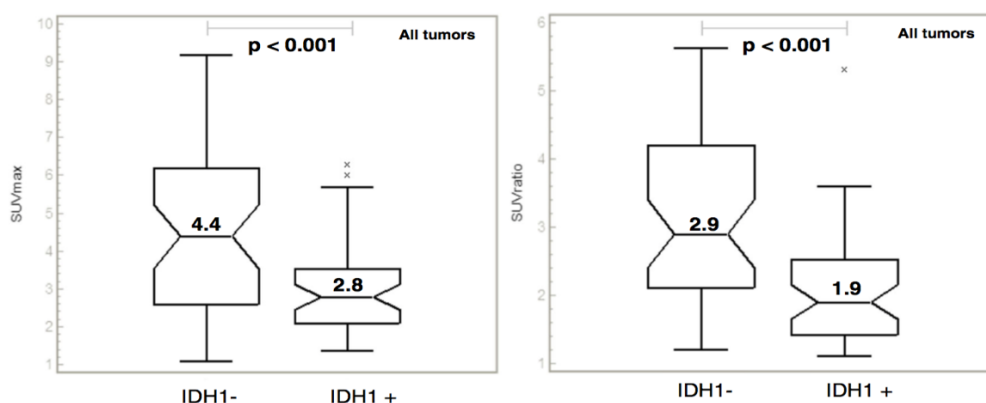


Figure 20. SUVmax et rapport tumeur/cerveau sain controlatéral (T/N) en fonction du statut IDH 1 sur des gliomes tous grades confondus. *Prognostic value of molecular imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017.*

Une autre étude menée en ^{11}C -MET-IRM (72) a reclassé 39 gliomes au bilan initial en fonction des paramètres moléculaires IDH et de la présence ou non de la codélétion 1p/19q.

Ils ont formé 4 groupes : glioblastomes IDH sauvage, gliomes de grades II/III IDH sauvage, gliomes de grades II/III IDH mutant et codélété 1p/19q et gliomes de grades II/III IDH mutant et non codélétés 1p/19q.

Ils ont montré la capacité à séparer significativement, par le biais de paramètres statiques (rapport T/N maximal), les groupes glioblastomes IDH sauvage des gliomes de grades II/III IDH mutant et non codélétés 1p/19q.

Ces résultats restent en accord avec ceux objectivés dans notre étude : séparation statistiquement significative des glioblastomes IDH sauvage de tous les autres gliomes grâce aux paramètres statiques et dynamiques (Tableau 1 de l'article scientifique).

En ^{18}F -FET, les résultats obtenus par Verger et coll. (64), en étudiant à la fois les paramètres statiques et dynamiques ont été en accord avec ceux écrit en ^{11}C -MET précédemment décrit, à savoir une relation inverse entre l'intensité de captation du radio-traceur à la présence du statut IDH muté. Cependant, seule une population d'astrocytomes IDH mutés, d'oligodendrogliomes IDH mutés 1p/19q codélétés et de glioblastomes IDH sauvages a été étudiée.

Récemment, une étude se basant sur 300 gliomes au bilan initial de grade II à IV OMS 2007 ayant été reclassé en 4 groupes selon les données moléculaires disponibles (indisponibles chez 22 patients) : IDH muté avec codélétion 1p/19q, IDH muté sans codélétion 1p/19q, IDH sauvage grades II et III et glioblastomes, a été réalisée (73).

Les rapports de fixation T/N maximal, le temps au pic ont été analysé en fonction de la survie sans progression (PFS progression free survival) et de la survie générale (OS overall survival).

Comme précédemment décrit (Figure 6), la survie générale et sans progression était significativement meilleure chez des patients porteurs de gliomes IDH muté avec codélétion 1p/19q et était la pire chez les glioblastomes.

Au final, 255 patients ont pu bénéficier de l'analyse dynamique (ont été exclues les données en ^{18}F -FET négative et d'autres en raison de problèmes techniques). La valeur médiane dans l'ensemble de la population du temps au pic était de 17,5 min et ses valeurs supérieures étaient prédictives d'une meilleure survie générale et sans progression ($p < 0,001$) quel que soit le statut IDH.

Dans l'analyse sous-groupe, seul le temps au pic a été montré comme paramètre pronostic favorable (TTP > 25 minutes) dans le groupe IDH muté sans codélétion 1p/19q (Figure 21).

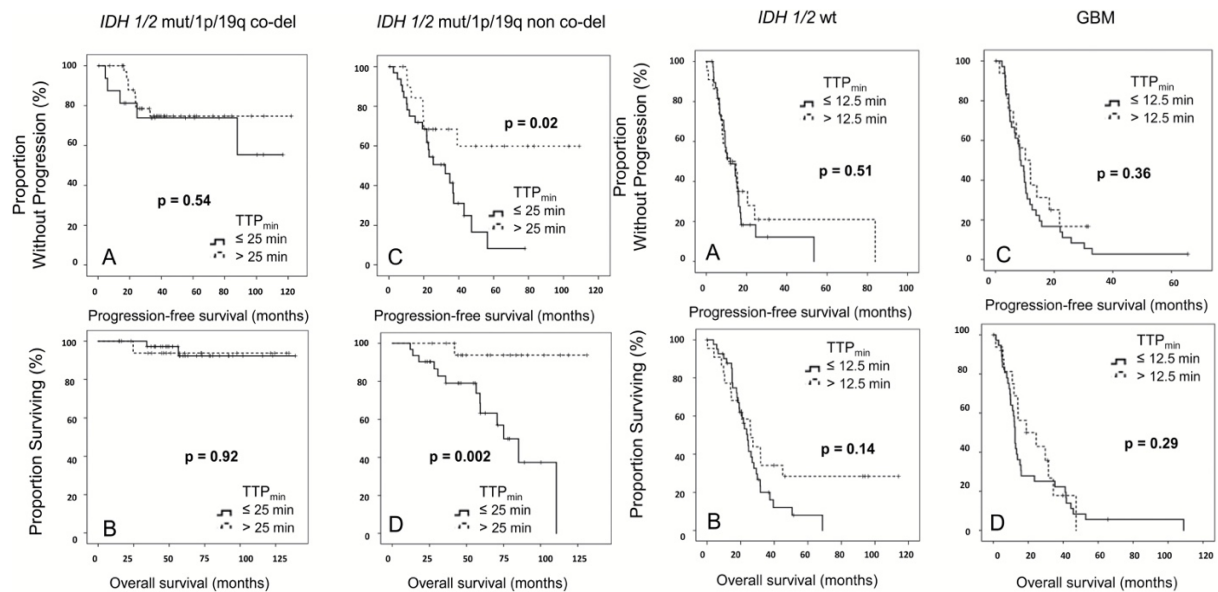


Figure 21. Corrélation de la survie sans progression (PFS) et survie générale (OS) en fonction de la valeur du temps au pic médiane dans les gliomes IDH muté codélecté 1p/19q (A-B 1^{ère} colonne), IDH muté non codélecté 1p/19q (C-D 2^{ème} colonne), IDH sauvage (A-B 3^{ème} colonne), et glioblastomes (C-D 4^{ème} colonne).

Identification of time-to-peak on dynamic ¹⁸F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma, Neuro-Oncol, 2018

Une étude allemande publiée en 2018 (74), a étudié l'intérêt des acquisitions dynamiques en ¹⁸F-FET chez des patients présentant des gliomes caractérisés selon OMS 2016 et sans prise de contraste à l'IRM.

Il existait parmi les 98 patients analysés :

- 33 gliomes IDH muté non codélecté 1p/19q grade II,
- 19 gliomes IDH muté codélecté 1p/19q grade II,
- 8 gliomes IDH muté non codélecté 1p/19q grade III,
- 9 gliomes IDH muté codélecté 1p/19q grade III,
- 7 gliomes IDH sauvage grade II,
- 18 gliomes IDH sauvage grade III,
- 4 glioblastomes IDH sauvage.

Un temps au pic plus long a été significativement objectivé chez les tumeurs IDH muté (35 minutes versus 12,5 minutes pour les IDH sauvages) et a été également corrélé à une meilleure survie générale (Figure 22) dans l'ensemble de la population quel que soit le grade tumoral.

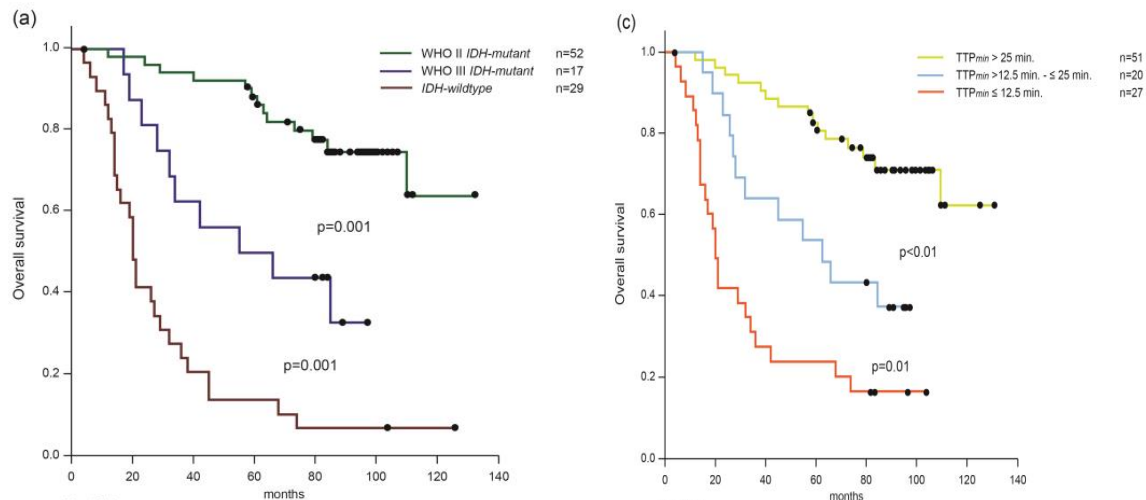


Figure 22. Estimateurs de Kaplan-Meier pour la survie générale de la population étudiée en fonction du grade OMS et du statut IDH (a) et de l'analyse du temps au pic (TTP) (c).

Dynamic ^{18}F -FET PET is a powerful imaging biomarker in gadolinium-negative gliomas, Neuro-Oncol, 2018.

Les données statiques obtenues en ^{18}F -FDOPA dans ce domaine sont discordantes et ne font pas consensus. Aucune étude cinétique n'a été menée à ce jour.

En effet, une étude sur 43 gliomes de grades II et III, au bilan initial, et reclassée a posteriori en fonction de leur statut IDH (34 IDH mutant versus 9 IDH sauvage), a montré de façon significative une corrélation entre l'intensité de fixation et le statut IDH muté ainsi qu'avec le grade tumoral (75) (Figure 23).

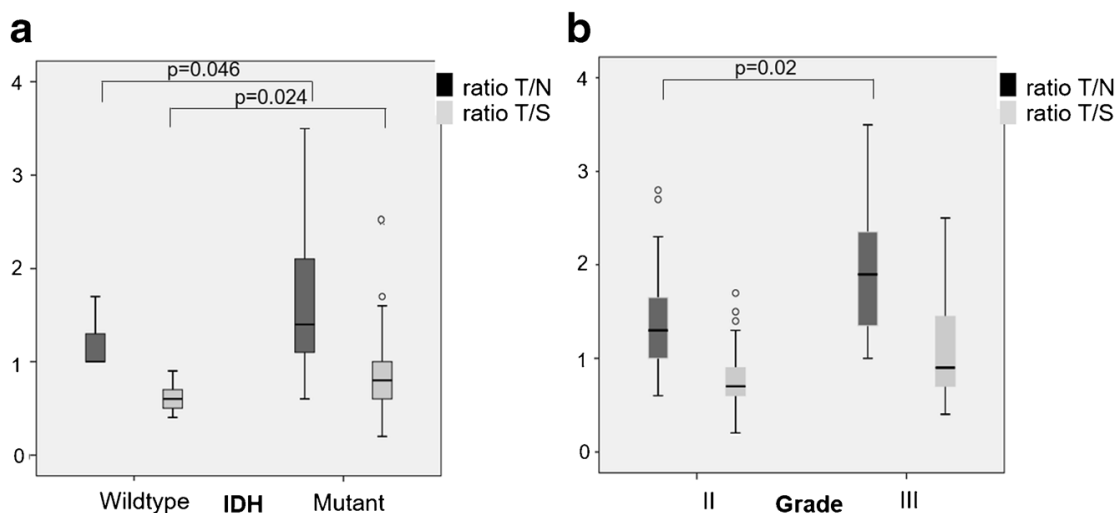


Figure 23. Distribution des rapports de fixation tumeur/cerveau sain controlatéral (T/N) et tumeur/striatum (T/S) en fonction du statut IDH muté (mutant) ou sauvage (wildtype) (a) ou selon leur grade tumoral II ou III (b).

IDH mutation is paradoxically associated with higher ^{18}F -FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017.

En 2018, Patel et coll. (76) n'ont pas objectivé de corrélation significative entre l'intensité de captation en ^{18}F -FDOPA en fonction du statut IDH sur une population de 45 gliomes au bilan initial (grade I à IV). Ils ont relevé de façon non significative une corrélation inverse entre le statut IDH muté et l'intensité de fixation, parmi les 39 gliomes aux données histo-moléculaires disponibles.

De plus, une étude publiée en janvier 2019 s'intéressant à une population de 33 gliomes (grade II à IV), reclassé selon OMS 2016, naïf de tout traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, n'a pas montré de corrélation entre la captation en ^{18}F -FDOPA (évalué par le SUV maximal et le ratio de fixation T/N maximal (Figure 24)) et le statut histo-génétique tumoral (mutation IDH et codélétion 1p/19q) (77).

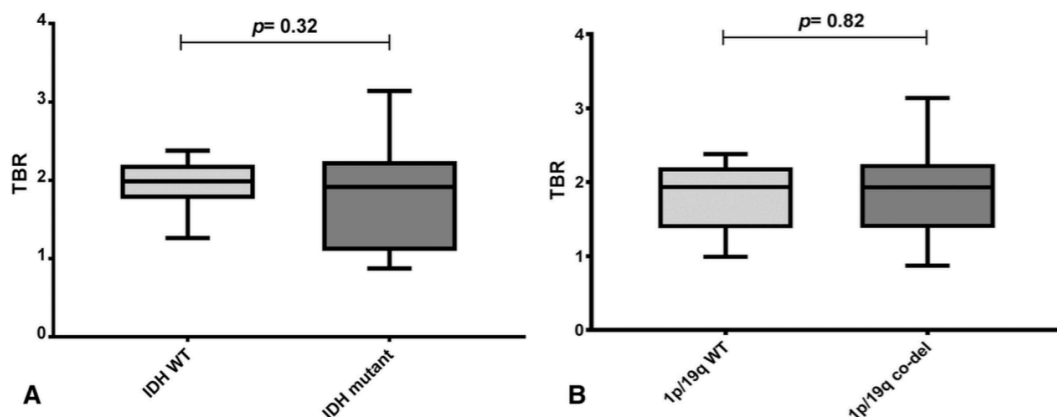


Figure 24. Distribution des rapports de fixation tumeur/cerveau sain controlatéral (TBR ou T/N) selon le statut IDH (A) et la codélétion 1p/19q (B) (WT = sauvage).

^{18}F -FDOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma, Ann Nucl Med, 2019.

Ces résultats sont toutefois difficilement généralisables en raison de populations étudiées différentes.

Il semblerait exister une corrélation entre l'intensité de fixation et le statut IDH muté dans les gliomes anciennement dits de bas grade (grade II). Cependant, ce postulat serait non applicable sur une population de gliomes dits de haut grade (grade III ou IV) qui présenteraient une corrélation inverse au statut IDH. Ces affirmations nécessitent toutefois des études réactualisées avec des populations homogènes.

Les analyses secondaires de notre étude sur ce point ont montré une relation statistique intermédiaire inversement corrélée au statut IDH, seulement significatives avec les données dynamiques ($p = 0,05$ pour le temps au pic et $p = 0,03$ pour la pente) avec des AUC à 0,653 pour le temps au pic et à 0,676 pour la pente et doivent donc être interprétées avec prudence.

De plus, l'analyse des paramètres statiques seule n'a pas montré de relation statistique significative entre sous-groupes et statut IDH.

5.3 TEP et IRM

En pratique clinique, la rupture de la barrière hémato-encéphalique et la prise de contraste lésionnelle sont souvent un indicateur de pronostic défavorable (78–80).

Une prise de contraste T1 a été observée chez 19 de nos 58 patients. Parmi eux, 6 (30 %) astrocytomes IDH muté, 1 (9,1 %) astrocytome IDH sauvage, 2 (12,5%) oligodendrogliomes IDH muté 1p/19q codéleté, 9 (90 %) glioblastomes IDH sauvage et 1 (100 %) glioblastome IDH muté.

Comme précédemment mentionné, l'IRM seule dans l'exploration des tumeurs gliales au bilan initial peut s'avérer complexe (22) et l'association avec la TEP aux acides aminés ne peut être que bénéfique.

En effet, les populations les plus difficilement caractérisables (80) sont souvent celles ne présentant pas de rupture de la barrière hémato-encéphalique (n = 39/58 dans notre population) et représentent majoritairement des astrocytomes IDH muté ou sauvage et oligodendrogliomes IDH muté 1p/19q codéleté de grade II/III (n = 38/47).

Leur pronostic est très hétérogène et dépend de leurs profils histo-pathologiques et moléculaires.

Une étude récente sur 301 gliomes (81) (181 grade II et 120 grade III), reclassés selon leur profil moléculaire a montré la prise de contraste comme facteur pronostique sur la survie générale et sans progression dans le groupe IDH muté, sans que cela soit observé parmi le groupe IDH sauvage.

Une prise de contraste a été observée parmi 40,2 % des patients avec une prédominance aux gliomes de grade III (60,8 % contre 26,5 % dans le groupe grade II). Les tumeurs IDH sauvage présentaient un rehaussement plus fréquent (48,4 % versus 36,5 %) comparativement aux tumeurs IDH muté et le volume de la prise de contraste n'était pas significativement différente entre les 2 groupes (IDH muté et IDH sauvage).

La prise de contraste ne serait donc pas forcément considérée comme facteur pronostique chez les patients aux gliomes IDH sauvages.

Les prises de contraste plus discrètes comparativement à un glioblastome de novo présentant une prise de contraste majeure peuvent également poser problème dans le grading tumoral initial à l'IRM (82). L'intérêt de la TEP peut alors être mis en avant afin d'orienter la prise en charge (décision chirurgicale plus précoce par exemple) dans le cadre d'un glioblastome ayant un aspect « faussement » rassurant à l'IRM.

L'objectif futur est d'intégrer en routine les données obtenues à partir de la TEP et de l'IRM dans le but de maximiser les informations et d'optimiser la prise en charge et les décisions thérapeutiques.

5.4 Limitations

Les principales limites de notre étude concernent tout d'abord son caractère rétrospectif et monocentrique, empêchant une extrapolation des résultats obtenus à d'autres population en raison d'un effet centre expliquant vraisemblablement la différence des résultats semi-quantitatifs comparativement aux autres études précédemment menées (53–55).

Cela permet toutefois une reproductibilité et une standardisation des méthodes d'acquisitions.

De plus, même si notre population est en accord avec l'épidémiologie décrite des gliomes diffus (83), l'hétérogénéité de celle-ci concernant les glioblastomes (un seul glioblastome IDH mutant inclus) doit inciter à la prudence sur d'éventuelles conclusions sur le comportement des données cinétiques dans les glioblastomes. L'étude cinétique des glioblastomes au bilan initial devra naturellement être réétudiée sur une cohorte prospective.

Le cumul de grade II/III (anciennement caractérisé comme gliome de bas et haut grade) au sein des populations astrocytomes IDH muté ou sauvage et oligodendrogliomes IDH muté codéleté 1p/19q peut également être considéré comme un biais d'interprétation des résultats.

Cependant, une analyse statistique a été effectuée et n'a montré aucune modification des résultats obtenues en analysant séparément chaque sous-groupe de gliomes en fonction de la classification OMS 2007.

L'hétérogénéité de la distribution de prémédication par Carbidopa peut présenter un biais de notre étude, ayant potentiellement un impact sur les courbes temps-activités ou même sur les rapports de fixation (47).

L'analyse de ratio de courbes temps-activités nous a permis de nous affranchir au mieux de cette variabilité inter-patient.

Pourtant, les recommandations officielles des sociétés savantes ne stipulent pas de façon nécessaire le recours à une prémédication par Carbidopa (46) et de plus, aucune différence significative entre chaque sous-groupe ou d'impact statistiquement significatif sur les données statiques ou cinétiques n'a été mise en évidence en fonction de la distribution de cette prémédication.

Par ailleurs, le reclassement en accord avec la classification OMS 2016 de notre population est une réelle force et d'autres études devront être menées, afin de consolider nos conclusions.

Il s'agit ce jour de la seconde réalisée en ^{18}F -FDOPA après celle de Ciccone et coll. (77) qui cependant n'effectuait qu'une analyse des paramètres statiques dans une population plus restreinte avec peu de glioblastomes ($n = 3/33$).

Malgré tout, la nouvelle classification OMS rend difficile l'utilisation des termes gliomes de haut ou bas grades, à l'exception des glioblastomes, en raison de l'incorporation au sein des nouveaux groupes, d'anciennes composantes histologiques dites de haut grade (anaplasique, grade III). Durant les années à venir, il va exister une transition entre les 2 classifications avec comparaison et chevauchement des populations étudiées ainsi que des résultats obtenus qui permettront à l'avenir une meilleure séparation de chaque entité avec une standardisation d'appellation.

D'autres limites de notre étude peuvent être soulevées, notamment l'absence d'utilisation des données de l'IRM multimodale, qui semblait toutefois difficilement exploitable de façon homogène en raison de la variabilité des séquences réalisées et des potentiels effets centres. Les données concernant la prise de contraste auraient pu être exploitées de façon différente également.

Le délai hétérogène entre la réalisation de la TEP et les dates d'obtention de l'anatomo-pathologie des lésions tumorales peut également être considéré comme une faiblesse de l'étude. Nous avons toutefois restreint à 150 jours maximum le délai lorsque les données anatomo-pathologiques étaient obtenues avant la réalisation de la TEP.

6 - Perspectives :

Compte tenu de l'absence d'étude antérieure d'envergure et de résultat probant concernant l'apport diagnostique des paramètres dynamiques en ^{18}F -FDOPA en neuro-oncologie, cette étude s'inscrit comme pionnière dans la caractérisation initiale des gliomes en regard de la nouvelle classification OMS.

Ces résultats permettent une ouverture future à l'exploitation en routine clinique des données dynamiques, au bilan initial, dans le domaine du grading tumoral ou pronostique, choses étant déjà intégrées en ^{18}F -FET (26).

On peut également imaginer l'intérêt grandissant des acquisitions dynamiques en ^{18}F -FDOPA dans la planification biopsique et thérapeutique ainsi que l'intégration en routine clinique dans le suivi et la détection précoce de récurrence en association avec l'IRM dont l'interprétation peut souffrir des remaniements post-thérapeutiques : phénomène de pseudo-progression dans la phase précoce ou de remaniements thérapeutiques (radionécrose) en phase tardive (84).

En effet, la complémentarité des paramètres statiques en ^{18}F -FDOPA à l'IRM dans la recherche de récurrence précoce se positionne comme indispensable comme en témoigne la récente étude de nos collègues du CHU de Nice (85).

Cependant des études futures concernant les paramètres dynamiques devront naturellement démontrer ces points d'intérêts en ^{18}F -FDOPA, notamment dans la recherche de récurrence, dont les études retrouvées dans la littérature sont rares et peu concluantes (55,86).

Cet apport des paramètres dynamiques est toutefois bien intégré en ^{18}F -FET (87,88) et tend à le devenir en ^{18}F -FDOPA compte-tenu des performances diagnostiques relativement semblables des deux radio-traceurs (41,55,89).

A l'avenir, nos modalités d'explorations fonctionnelles permettront certainement une meilleure appréhension de l'hétérogénéité cellulaire intra-tumorale (90,91) par le biais d'étude des paramètres texturaux (homogénéité, entropie, coefficient d'asymétrie, coefficient d'acuité, d'aplatissement ou de voussure) afin d'obtenir une valeur pronostique non invasive de plus en plus fiable débouchant sur une prise en charge globale plus adaptée à une médecine devenant personnalisée.

L'objectif à moyen terme est d'intégrer en routine clinique un seul et même examen nous permettant d'extraire l'ensemble des données statiques, dynamiques et texturales.

Annexe :

1 ^{er} auteur et année	Groupe patients	Traceur TEP	Nombre patients	Classification OMS
Moulin-Romsée et coll. 2007 (43)	Initial + Récidive	¹¹ C-MET	34	OMS 2007
Nomura et coll. 2018 (44)	Initial	¹¹ C-MET	139	OMS 2007
Chen et coll. 2006 (29)	Initial + Récidive	¹⁸ F-FDOPA	11	OMS 2007
Schieppers et coll. 2007 (54)	Initial + Récidive	¹⁸ F-FDOPA	37	OMS 2007
Nioche et coll. 2013 (53)	Initial + Récidive	¹⁸ F-FDOPA	33	OMS 2007
Kratochwil et coll. 2016 (55)	Initial + Récidive	¹⁸ F-FDOPA	16	OMS 2007
Weckesser et coll. 2005 (58)	Initial	¹⁸ F-FET	44	OMS 2007
Pöpperl et coll. 2006 (60)	Récidive	¹⁸ F-FET	45	OMS 2007
Pöpperl et coll. 2007 (59)	Initial	¹⁸ F-FET	54	OMS 2007
Calcagni et coll. 2011 (61)	Initial + Récidive	¹⁸ F-FET	32	OMS 2007
Jansen et coll. 2012 (22)	Initial	¹⁸ F-FET	127	OMS 2007
Jansen et coll. 2012 (63)	Initial + Récidive	¹⁸ F-FET	144	OMS 2007
Jansen et coll. 2014 (62)	Initial	¹⁸ F-FET	59	OMS 2007
Jansen et coll. 2015 (30)	Initial	¹⁸ F-FET	121	OMS 2007
Verger et coll. 2017 (64)	Initial	¹⁸ F-FET	90	OMS 2016
Verger et coll. 2017 (92)	Initial	¹⁸ F-FET	72	OMS 2007
Suchorska et coll. 2017 (73)	Initial	¹⁸ F-FET	300	OMS 2016
Kunz et coll. 2018 (74)	Initial	¹⁸ F-FET	98	OMS 2016

Publications citées analysant l'apport des paramètres dynamiques en TEP dans l'exploration des tumeurs gliales.

Bibliographie :

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro-oncology*. 6 nov 2017;19(suppl_5):v1-88.
2. 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.
3. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a « state of the science » review. *Neuro-oncology*. juill 2014;16(7):896-913.
4. Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult Glioma Incidence and Survival by Race or Ethnicity in the United States From 2000 to 2014. *JAMA Oncol*. 1 sept 2018;4(9):1254-62.
5. Davis ME. Epidemiology and Overview of Gliomas. *Semin Oncol Nurs*. 2018;34(5):420-9.
6. 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 Biomarkers Prev*. févr 2016;25(2):282-90.
7. 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*. 2016;131(6):803-20.
8. Turkalp Z, Karamchandani J, Das S. IDH mutation in glioma: new insights and promises for the future. *JAMA Neurol*. oct 2014;71(10):1319-25.
9. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillemin R, Laffaire J, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology*. 26 oct 2010;75(17):1560-6.
10. Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol*. juin 2015;129(6):809-27.
11. Siegal T. Clinical Relevance of Prognostic and Predictive Molecular Markers in Gliomas. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2016;(43):91-108.
12. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2499-508.
13. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2481-98.
14. Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Hansen H, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathol*. 2017;133(6):1001-16.
15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. août 2007;114(2):97-109.
16. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. août 2001;95(2):190-8.
17. Bauchet L, Ostrom QT. Epidemiology and Molecular Epidemiology. *Neurosurg Clin N Am*. janv 2019;30(1):1-16.
18. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 15 avr 2002;20(8):2076-84.

19. Rose S, Fay M, Thomas P, Bourgeat P, Dowson N, Salvado O, et al. Correlation of MRI-derived apparent diffusion coefficients in newly diagnosed gliomas with [18F]-fluoro-L-dopa PET: what are we really measuring with minimum ADC? *AJNR Am J Neuroradiol.* avr 2013;34(4):758-64.
20. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-oncology.* mai 2013;15(5):595-606.
21. Galanaud D, Nicoli F, Figarella-Branger D, Roche P, Confort-Gouny S, Le Fur Y, et al. [MR spectroscopy of brain tumors]. *J Radiol.* juin 2006;87(6 Pt 2):822-32.
22. 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.
23. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* nov 2000;217(2):377-84.
24. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 10 avr 2010;28(11):1963-72.
25. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 20 juill 2017;35(21):2439-49.
26. 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-oncology.* 2016;18(9):1199-208.
27. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med.* sept 2007;48(9):1468-81.
28. la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth F-W, Tonn J-C. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro-oncology.* août 2011;13(8):806-19.
29. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med.* juin 2006;47(6):904-11.
30. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med.* janv 2015;56(1):9-15.
31. Grosu A-L, Weber WA, Riedel E, Jeremic B, Nieder C, Franz M, et al. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2005;63(1):64-74.
32. Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Vandesteene A, et al. Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas. *J Nucl Med.* août 2004;45(8):1293-8.
33. Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, Aoyagi M, Tamaki M, Ishiwata K, et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg.* sept 2005;103(3):498-507.
34. Weber DC, Zilli T, Buchegger F, Casanova N, Haller G, Rouzaud M, et al. [(18F)Fluoroethyltyrosine- positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *Radiat Oncol.* 24 déc 2008;3:44.
35. 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.
36. Langen K-J, Galldiks N, Hattingen E, Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol.* mai 2017;13(5):279-89.
37. Galldiks N, Langen K-J. Amino acid PET in neuro-oncology: applications in the clinic. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(5):395-7.

38. Verger A, Arbizu J, Law I. Role of amino-acid PET in high-grade gliomas: limitations and perspectives. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2018;62(3):254-66.
39. Miyagawa T, Oku T, Uehara H, Desai R, Beattie B, Tjuvajev J, et al. « Facilitated » amino acid transport is upregulated in brain tumors. *J Cereb Blood Flow Metab*. mai 1998;18(5):500-9.
40. Becherer A, Karanikas G, Szabó M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C, et al. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2003;30(11):1561-7.
41. Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S, Buck AK, Bluemel C, et al. Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. *J Nucl Med*. oct 2014;55(10):1611-6.
42. Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology*. mai 1998;50(5):1316-22.
43. Moulin-Romsée G, D'Hondt E, de Groot T, Goffin J, Sciot R, Mortelmans L, et al. Non-invasive grading of brain tumours using dynamic amino acid PET imaging: does it work for 11C-methionine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2007;34(12):2082-7.
44. 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.
45. Heiss WD, Wienhard K, Wagner R, Lanfermann H, Thiel A, Herholz K, et al. F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. *J Nucl Med*. juill 1996;37(7):1180-2.
46. 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*. 2019;46(3):540-57.
47. Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, Grafton SC, Luxen A, Mahoney DK, et al. The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *J Nucl Med*. août 1992;33(8):1472-7.
48. Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karcher G, et al. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin Nucl Med*. sept 2015;40(9):e429-435.
49. Isal S, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Planel S, Chawki MB, et al. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II-III gliomas. *Br J Radiol*. avr 2018;91(1084):20170803.
50. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med*. oct 2010;51(10):1532-8.
51. Bund C, Heimburger C, Imperiale A, Lhermitte B, Chenard M-P, Lefebvre F, et al. FDOPA PET-CT of Nonenhancing Brain Tumors. *Clin Nucl Med*. avr 2017;42(4):250-7.
52. Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, Parney IF, Lowe VJ, Giannini C, et al. Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro-oncology*. août 2013;15(8):1058-67.
53. 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.
54. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med*. oct 2007;48(10):1651-61.
55. 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-oncology*. mars 2014;16(3):434-40.
56. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med*. janv 1999;40(1):205-12.

57. Stöber B, Tanase U, Herz M, Seidl C, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R. Differentiation of tumour and inflammation: characterisation of [methyl-3H]methionine (MET) and O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) uptake in human tumour and inflammatory cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2006;33(8):932-9.
58. Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2005;32(4):422-9.
59. Pöppel G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2007;34(12):1933-42.
60. Pöppel G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, et al. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med*. mars 2006;47(3):393-403.
61. Calcagni ML, Galli G, Giordano A, Taralli S, Anile C, Niesen A, et al. Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy. *Clin Nucl Med*. oct 2011;36(10):841-7.
62. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Eigenbrod S, Schmid-Tannwald C, Zwergal A, et al. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *J Nucl Med*. févr 2014;55(2):198-203.
63. Jansen NL, Schwartz C, Graute V, Eigenbrod S, Lutz J, Egensperger R, et al. Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [(18)F]FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas. *Neuro-oncology*. déc 2012;14(12):1473-80.
64. Verger A, Stoffels G, Bauer EK, Lohmann P, Blau T, Fink GR, et al. Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):443-51.
65. 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*. 1 juill 2014;20(13):3550-9.
66. Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 15 janv 2011;30(1):11-21.
67. Kickingereder P, Sahm F, Radbruch A, Wick W, Heiland S, Deimling A von, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci Rep*. 5 nov 2015;5:16238.
68. Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Sasakawa Y, Ichikawa T, et al. 11C-methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2008;35(11):2009-17.
69. 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.
70. Saito T, Yamasaki F, Kajiwarra Y, Abe N, Akiyama Y, Kakuda T, et al. Role of perfusion-weighted imaging at 3T in the histopathological differentiation between astrocytic and oligodendroglial tumors. *Eur J Radiol*. août 2012;81(8):1863-9.
71. Lopci E, Riva M, Olivari L, Raneri F, Soffietti R, Piccardo A, et al. Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2017;44(7):1155-64.
72. Kebir S, Weber M, Lazaridis L, Deuschl C, Schmidt T, Mönninghoff C, et al. Hybrid 11C-MET PET/MRI Combined With « Machine Learning » in Glioma Diagnosis According to the Revised Glioma WHO Classification 2016. *Clin Nucl Med*. 3 déc 2018;
73. Suchorska B, Giese A, Biczok A, Unterrainer M, Weller M, Drexler M, et al. Identification of time-to-peak on dynamic 18F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro-oncology*. 22 2018;20(2):279-88.

74. Kunz M, Albert NL, Unterrainer M, la Fougere C, Egensperger R, Schüller U, et al. Dynamic 18F-FET PET is a powerful imaging biomarker in gadolinium-negative gliomas. *Neuro-oncology*. 9 juin 2018;
75. 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.
76. Patel CB, Fazzari E, Chakhoyan A, Yao J, Raymond C, Nguyen H, et al. 18F-FDOPA PET and MRI characteristics correlate with degree of malignancy and predict survival in treatment-naïve gliomas: a cross-sectional study. *J Neurooncol*. sept 2018;139(2):399-409.
77. Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Arcella A, Giangaspero F, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma. *Ann Nucl Med*. 3 janv 2019;
78. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A, Olivi A, Burger PC, Quinones-Hinojosa A. Prognostic significance of contrast-enhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res*. nov 2009;31(9):931-9.
79. Chaichana KL, Kosztowski T, Niranjan A, Olivi A, Weingart JD, Lattera J, et al. Prognostic significance of contrast-enhancing anaplastic astrocytomas in adults. *J Neurosurg*. août 2010;113(2):286-92.
80. 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.
81. Suchorska B, Schüller U, Biczok A, Lenski M, Albert NL, Giese A, et al. Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning. *Eur J Cancer*. janv 2019;107:15-27.
82. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro-oncology*. avr 2009;11(2):176-82.
83. Jiang H, Cui Y, Wang J, Lin S. Impact of epidemiological characteristics of supratentorial gliomas in adults brought about by the 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system. *Oncotarget*. 21 mars 2017;8(12):20354-61.
84. 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.
85. Humbert O, Bourg V, Mondot L, Gal J, Bondiau P-Y, Fontaine D, et al. 18F-DOPA PET/CT in brain tumors: impact on multidisciplinary brain tumor board decisions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):558-68.
86. Wardak M, Schiepers C, Cloughesy TF, Dahlbom M, Phelps ME, Huang S-C. ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDOPA PET kinetics in recurrent brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2014;41(6):1199-209.
87. Pyka T, Hiob D, Preibisch C, Gempt J, Wiestler B, Schlegel J, et al. Diagnosis of glioma recurrence using multiparametric dynamic 18F-fluoroethyl-tyrosine PET-MRI. *Eur J Radiol*. juin 2018;103:32-7.
88. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, et al. Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro-oncology*. mars 2011;13(3):307-16.
89. Evangelista L, Lea C, Luisa B, Daniele B, Mario C, Pasquale R, et al. Comparison between 18f-Dopa and 18f-Fet Pet/Ct in Patients with Suspicious Recurrent High Grade Glioma: A Literature Review and our Experience. *Curr Radiopharm*. 15 2019;
90. Mitamura K, Yamamoto Y, Kudomi N, Maeda Y, Norikane T, Miyake K, et al. Intratumoral heterogeneity of 18F-FLT uptake predicts proliferation and survival in patients with newly diagnosed gliomas. *Ann Nucl Med*. janv 2017;31(1):46-52.
91. Pyka T, Gempt J, Hiob D, Ringel F, Schlegel J, Bette S, et al. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2016;43(1):133-41.

92. Verger A, Filss CP, Lohmann P, Stoffels G, Sabel M, Wittsack HJ, et al. Comparison of ^{18}F -FET PET and perfusion-weighted MRI for glioma grading: a hybrid PET/MR study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2017;44(13):2257-65.

VU

NANCY, le **21 mars 2019**

Le Président de Thèse

NANCY, le **21 mars 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Gilles KARCHER

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10650**

NANCY, le **21 mars 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La tomographie par émission de positons (TEP) à la 3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine (¹⁸F-FDOPA) dans l'imagerie des gliomes est habituellement interprétée en utilisant des rapports de standard uptake value (SUV). Cette étude a pour objectif de déterminer la plus value des paramètres dynamiques en ¹⁸F-FDOPA dans la prédiction du grading des gliomes au bilan initial, en accord avec la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2016.

Méthodes : Nous avons rétrospectivement inclus 58 patients ayant bénéficiés d'une TEP à la ¹⁸F-FDOPA dans la caractérisation initiale de gliomes reclassés selon OMS 2016 (20 astrocytomes IDH mutant et 11 astrocytomes IDH sauvage, 16 oligodendrogliomes IDH mutant 1p/19q codéléte, 10 glioblastomes IDH sauvage et 1 glioblastome IDH mutant).

Les paramètres dynamiques, incluant la valeur du temps au pic (TTP time-to-peak) et la pente, correspondant à la régression linéaire appliquée à la courbe entre la 10^{ème} et la 30^{ème} minutes, ont été testés dans la prédiction du type de gliomes en plus des paramètres statiques habituels, c'est-à-dire les rapports de SUV tumeur sur cerveau sain ou tumeur sur striatum et le volume tumoral métabolique (MTV metabolic tumor volume)

Résultats : L'analyse combinée du MTV avec le TTP permet la meilleure caractérisation des glioblastomes IDH sauvage (aire sous la courbe à 0.938, MTV ≥ 30.1 ml et TTP ≤ 5.1 min) ainsi que des astrocytomes IDH sauvage (aire sous la courbe à 0.907, MTV ≤ 13.6 ml et TTP ≤ 6.2 min) alors que le TTP est le seul paramètre significatif prédictif des oligodendrogliomes IDH mutant 1p/19q codéléte (aire sous la courbe à 0.679, TTP ≥ 6.8 min).

Conclusion : La prédiction de la classification OMS 2016 des gliomes au bilan initial en TEP à la ¹⁸F-FDOPA est significativement améliorée en combinant l'analyse des paramètres dynamiques aux paramètres statiques, en particulier le temps au pic avec le volume tumoral métabolique.

TITRE EN ANGLAIS

Integration of dynamic parameters in the analysis of ¹⁸F-FDOPA PET imaging improves the prediction of the WHO 2016 classification of gliomas.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – MÉDECINE NUCLÉAIRE – ANNÉE 2018-2019

MOTS CLEFS : TEP ¹⁸F-FDOPA, analyse dynamique, gliomes, diagnostic, classification OMS 2016

INTITULÉ ET ADRESSE

Université de Lorraine

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LÈS NANCY Cedex