



HAL
open science

TEP aux acides aminés en complément de l'IRM conventionnelle pour mieux déterminer l'agressivité d'une lésion cérébrale présumée gliale, nouvellement diagnostiquée

Adeline Zinsz

► To cite this version:

Adeline Zinsz. TEP aux acides aminés en complément de l'IRM conventionnelle pour mieux déterminer l'agressivité d'une lésion cérébrale présumée gliale, nouvellement diagnostiquée. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04517095

HAL Id: hal-04517095

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517095v1>

Submitted on 22 Mar 2024

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

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



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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

Adeline ZINSZ

le vendredi 7 juillet 2023

TEP AUX ACIDES AMINÉS EN COMPLÉMENT DE L'IRM CONVENTIONNELLE POUR MIEUX DÉTERMINER L'AGRESSIVITÉ D'UNE LÉSION CÉRÉBRALE PRÉSUMÉE GLIALE, NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉE

Membres du jury :

M. le Professeur MARIE Pierre-Yves	Président du Jury
M. le Professeur TAILLANDIER Luc	Juge
M. le Professeur VERGER Antoine	Directeur de Thèse
M. le Maître de Conférences Universitaires Fabien RECH	Juge
M. le Docteur POUGET Celso	Juge

Présidente de l'Université de Lorraine :
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Asseseurs :

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

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 BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN - Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -
Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP -
Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

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 Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - 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 David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL - Professeur Jacques JONAS

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 Evelynne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

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 - Professeur Cédric BAUMANN

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 – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : *Immunologie*

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

4^e sous-section : Génétique
Professeur Philippe JONVEAUX

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 - Professeur Philippe GUERCI

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation
Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

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

5^e sous-section : Médecine d'urgence
Professeur Tahar CHOUIHED

49^e 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^e sous-section : Neurochirurgie
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER -
Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

4^e sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie
Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation
Professeur Jean PAYSANT

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

1^{re} sous-section : Rhumatologie
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY - Professeure Nicla SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie
Professeur Luc FRIMAT

4^e 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 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 - Professeure Cécile RUMEAU -
Professeur Patrice GALLET

2° sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

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

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

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 Isabelle GASTIN –
Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN

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*

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

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

Docteure Isabelle THAON

4° sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : *Immunologie*

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : *Génétiq*

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

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

3° sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

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

2° sous-section : *Neurochirurgie*

Docteur Fabien RECH

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

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

1° sous-section : *Pédiatrie*

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

3° sous-section : *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*

Docteur Charline BERTHOLD

4° sous-section : *Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : *Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

90^e Section : MAÏEUTIQUE

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

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

À notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Biophysique et en Médecine Nucléaire.

Je vous suis reconnaissante de me faire l'honneur de présider cette soutenance et d'évaluer mon travail. J'apprécie profondément l'opportunité qui m'est offerte d'apprendre à vos côtés et de développer mes connaissances grâce à vos précieux enseignements. Votre gentillesse et votre accessibilité ont toujours été très appréciées.

Veillez accepter mes sincères remerciements ainsi que l'expression de mon profond respect.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Neurologie

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury.

Je tiens également à vous exprimer ma gratitude pour m'avoir fait l'honneur de bénéficier de votre expertise clinique, qui s'est révélée particulièrement précieuse pour interpréter et mettre en perspective nos résultats.

Je tiens à vous témoigner mon respect sincère et mes plus sincères considérations.

À notre Maître, Juge et directeur de thèse

Monsieur le Professeur Antoine VERGER

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Biophysique et Médecine Nucléaire

Je tiens à te remercier sincèrement d'avoir accepté d'assumer la responsabilité de la direction de ma thèse.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude pour ton soutien, ton expertise et ta guidance tout au long de la réalisation de cette thèse. Ton encadrement bienveillant et tes précieux conseils ont été d'une importance dans la réussite de ce travail de recherche.

Je te remercie pour ta disponibilité et ta patience tout au long de ce travail. Ton expertise dans le domaine a éclairé ma réflexion et m'a permis d'approfondir mes connaissances.

Je suis enchantée de pouvoir poursuivre ma formation à tes côtés et de continuer mes recherches avec toi dans le cadre de mon mémoire de spécialité.

Je tiens à t'assurer de ma reconnaissance et de mon plus grand respect à ton égard.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Maître de Conférences Universitaires Fabien RECH

Praticien Hospitalier des Universités de Neurochirurgie,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude pour votre contribution à la réalisation de cet article. Votre implication active, vos avis éclairés et votre engagement ont grandement contribué à améliorer la qualité du manuscrit final.

Veillez accepter ici mes sincères remerciements et ma profonde estime.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Celso POUGET

Praticien Hospitalier en Anatomicyto-pathologie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je tiens également à vous remercier pour le temps que vous avez consacré à la relecture des anatomopathologies et pour votre contribution à l'écriture de ce manuscrit.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Timothée ZARAGORI,

Je tiens à te remercier sincèrement pour toute l'aide précieuse que tu m'as apportée dans la réalisation de ce travail. Ta contribution a été d'une importance capitale, et je ne saurais assez te remercier pour ton soutien.

Je suis profondément reconnaissante pour toutes les heures que tu as consacrées. Ta disponibilité pour discuter des idées, ta relecture attentive, tes suggestions pertinentes et ton soutien constant ont été des éléments essentiels pour mener à bien ce projet académique.

Grâce à tes connaissances, ton expérience et ton expertise, nous avons pu approfondir nos recherches. Ta contribution a grandement enrichi la qualité de ce travail et a joué un rôle déterminant dans sa réussite.

Un grand merci à toi, en espérant pouvoir continuer à travailler sur de nouveaux projets ensemble.

Aux autres co-auteurs,

Un grand merci à tous les co-auteurs de cette étude, le Docteur Marie BLONSKI et Laetitia IMBERT, pour leur implication.

Je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de travailler avec vous. Vos idées, votre rigueur scientifique et votre expertise ont apporté une véritable valeur ajoutée à notre recherche.

Vos commentaires constructifs ont joué un rôle essentiel dans la progression de notre travail, en nous poussant à approfondir nos réflexions et à affiner notre méthodologie.

Encore une fois, je tiens à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour votre implication et votre contribution à la réalisation de cet article.

Au service de Médecine Nucléaire au CHRU de Nancy,

Transmis par une équipe de talent, démontrant son efficacité jour après jour, je tiens à exprimer mes remerciements les plus chaleureux aux Professeurs Gilles KARCHER, Pierre OLIVIER et Docteurs Achraf BAHLOUL, Manon BORDONNE, Caroline BOURSIER-JOPPIN, Marie BROS, Elodie CHEVALIER, Marine CLAUDIN, Saifeddine MELKI et Mathieu PERRIN.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers chacun d'entre vous pour votre expertise, votre dévouement et votre soutien. Votre contribution a joué un rôle essentiel dans mon apprentissage et ma formation dans le domaine de la médecine nucléaire.

Je suis reconnaissante d'avoir eu l'opportunité d'apprendre à vos côtés. Vos connaissances approfondies, votre passion pour la médecine et votre engagement à transmettre votre savoir m'ont permis d'acquérir une solide base de compétences et de connaissances dans ma spécialité. Vos enseignements précieux ont façonné ma compréhension de la médecine et ont été une source d'inspiration pour moi.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers l'ensemble du personnel de médecine nucléaire de Brabois, comprenant les manipulateurs, les radiophysiciens, les radiopharmaciens, ainsi que tout le personnel paramédical et les secrétaires. Votre dévouement et votre contribution dans vos domaines respectifs ont été essentiels pour le bon fonctionnement du service.

Au service de Médecine Nucléaire au CHR de Mercy,

Je salue et remercie aussi chaleureusement, le service de médecine nucléaire de MERCY, dont l'équipe qualifiée et agréable, a grandement contribué à enrichir mes connaissances. Mes remerciements spéciaux vont au Docteur Sinan BEN MAHMOUD, chef de service et aux Docteurs Merwan GINET, Olivier MOREL, Sylvie PETIT-DENET et Luminata TEODOR. Je suis profondément reconnaissante d'avoir eu l'opportunité de travailler avec vous et de bénéficier de vos précieux enseignements.

Au service de Radiothérapie Interne Vectorisée au CHRU de Brabois,

J'ai énormément appris en découvrant cette nouvelle branche de la médecine nucléaire, axée sur la thérapie. Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au Docteur Perrine RAYMOND, dont la gentillesse n'a d'égal que la qualité de son enseignement. Sa bienveillance et son expertise ont été d'une valeur inestimable pour mon apprentissage. Je suis extrêmement reconnaissante d'avoir eu l'opportunité de travailler avec elle et de bénéficier de son accompagnement tout au long de ce stage.

Au service de radiothérapie de Mercy,

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au chef de service de radiothérapie, Xavier MICHEL, ainsi qu'à toute l'équipe, pour cette expérience enrichissante qui m'a permis d'accroître mes connaissances.

Au service de radiologie de Mercy,

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au chef de service, Rémi DUPRES, ainsi qu'à toute l'équipe, pour leur accueil chaleureux dans le service et leur contribution à mon apprentissage des bases de la radiologie. Un grand merci également à mes nouveaux co-internes, Anas, Alexandre et Rimel, pour leur collaboration et leur soutien. Je suis reconnaissante de travailler avec vous tous.

À mes co-internes et amis,

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous mes co-internes et anciens co-internes, Charles-Edouard, Marine, Yuliya, Gaetan, Justine, Moïra, Sébastien, Thomas, Franklin, Julien, Telma, Ayaz et Guilhem, pour leur collaboration et leur soutien tout au long de notre parcours ensemble.

Je souhaite adresser une reconnaissance particulière à Elise MAIRAL, qui m'a guidé avec bienveillance tout au long de mon premier semestre, m'apportant un soutien précieux et partageant avec moi ses connaissances.

J'ai eu la chance d'apprendre et de grandir à vos côtés. Votre enthousiasme, votre bienveillance et votre esprit d'équipe ont rendu cette expérience enrichissante et mémorable.

À ma famille,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers ma famille pour leur soutien inconditionnel tout au long de mes études de médecine. Le chemin n'a pas toujours été facile, mais grâce à leur présence et à leurs sacrifices, j'ai pu avancer et réussir. Leur amour, leurs encouragements et leur compréhension ont été des moteurs essentiels dans mon parcours. Je leur suis infiniment reconnaissante d'être à mes côtés et de me permettre de poursuivre ma passion.

Avec tout mon amour et mes remerciements les plus sincères.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

TABLE DES MATIERES

TABLES DES FIGURES	20
TABLES DES ABREVIATIONS	21
1 GLIOME	22
1.1 Les cellules gliales.....	22
1.2 Épidémiologie.....	22
1.3 Examen anatomo-pathologique.....	24
1.4 Prise en charge – Traitement.....	26
1.4.1 Oligodendrogliome IDH muté et 1p/19q codélétés, OMS grade 2.....	27
1.4.2 Oligodendrogliome IDH muté et 1p/19q codélétés, OMS grade 3.....	27
1.4.3 Astrocytome à mutation IDH, OMS grade 2.....	28
1.4.4 Astrocytome à mutation IDH, OMS grade 3.....	28
1.4.5 Glioblastome de type sauvage IDH, OMS grade 4.....	29
2 IMAGERIE	31
2.1 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	31
2.1.1 Les séquences pondérées T1 avant et après rehaussement de contraste.....	31
2.1.2 Les séquences pondérées en T2 et FLAIR.....	32
2.1.3 Les séquences de diffusion.....	32
2.1.4 Les séquences de perfusion.....	32
2.1.5 Spectroscopie par résonance magnétique (SRM).....	33
2.1.6 Critères RANO.....	34
2.2 Tomographie par émission de positons (TEP) aux acides aminés.....	36
2.2.1 TEP ¹⁸ F-FDOPA : paramètres statiques.....	38
2.2.2 TEP ¹⁸ F-FDOPA : paramètres dynamiques.....	39
2.2.3 Intérêts des paramètres dynamiques.....	40
3 ASPECTS CONTEXTUELS ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE	42

4	ARTICLE.....	45
5	DISCUSSION.....	75
6	LIMITES.....	78
7	PERSPECTIVES.....	80
8	CONCLUSION.....	82
9	BIBLIOGRAPHIE.....	83

TABLES DES FIGURES

Figure 1 : « Répartition des tumeurs cérébrales primitives par sous-types histologiques (avec un total de 106 808 cas sur cinq ans et une moyenne annuelle de 21 362 cas), classées selon A) le siège et B) l'histopathologie ». D'après le rapport statistique CBTRUS : Statistiques américaines sur le cancer - NPCR et SEER, 2015-2019. _____ 23

Figure 2 : « Gènes clefs dans le diagnostic des gliomes diffus de l'adulte et des gliomes diffus pédiatriques de haut grade » (La classification de l'OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central, D. Figarella-Branger et al, 2021). _____ 25

Figure 3 : Raisonnement clinique des gliomes IDH-mutés (EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood ; Michael Weller et al 2020). _____ 29

Figure 4 : Raisonnement clinique des glioblastomes de type IDH-sauvage, grade 4 de l'OMS (EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood ; Michael Weller et al 2020). _____ 30

Figure 5 : Critères RANO (Wen et al. J Clin Oncol, 2010 ; 11 :1963-72) ; ANOCEF référentiel Glioblastome (grade 4 OMS). _____ 35

Figure 6 : Indications de la 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, Albert et al. 2016). _____ 36

TABLES DES ABREVIATIONS

¹¹C-MET	¹¹ C-methyl-L-methionine
¹⁸F-FDG	¹⁸ F-fluorodésoxyglucose
¹⁸F-FDOPA	3,4-dihydroxy-6- ¹⁸ F-fluoro-L-phenylalanine
¹⁸F-FET	O-2- ¹⁸ F-fluoroethyl-L-tyrosine
⁶⁸Ga-PSMA	⁶⁸ Ga-prostate-specific membrane antigen
AUC	Area Under the Curve; aire sous la courbe
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CBTRUS	Central brain tumor registry of United States
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IDH	Isocitrate déshydrogénase
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAT	L-amino acid transporter; transporteur L des acides aminés
MBq	MégaBecquerel
MGMT	Méthylguanine transférase
NFB	N-terminal 4-fluoro-benzoyl group
NOTA	1,4,7-triazacyclononane-N,N',N''-triacetic acid
OMS/WHO	Organisation mondiale de la santé/ World Health Organization
OS	Overall survival; survie globale
PCV	Procarbazine/CCNU/Vincristine
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
Se/Sp	Sensibilité/spécificité
SNC	Système nerveux central
SUV	Standard Uptake Value
T/N	Tumeur sur cerveau sain
T/S	Tumeur sur strium
TAC	Time-activity curve, courbe temps-activité
TBR	Tumor to background ratio
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TSPO	Translocator Protein; protéine translocatrice
TTF	Time-to-treatment-failure; délai avant l'échec du traitement
TTP	Time-to-Peak; temps au pic
TMZ	Témozolomide
VOI	Volume of interest, volume d'intérêt

1 GLIOME

1.1 Les cellules gliales

Les neurones et les cellules gliales sont les principaux composants cellulaires du système nerveux central (SNC) avec un rapport de 1:1.

Les cellules gliales, qui sont les cellules non neuronales les plus abondantes du SNC, jouent un rôle crucial dans l'homéostasie des neurones en les soutenant et en les nourrissant. Elles participent également au remodelage des synapses, à la formation de la barrière hémato-encéphalique, à la neurogenèse et à la neuro-inflammation (1).

Il existe quatre principaux types de cellules gliales :

- Les astrocytes assurent notamment un support structurel qui maintient les neurones en place, participent à la barrière hémato-encéphalique, régulent l'environnement extracellulaire, interviennent dans la synaptogenèse et la plasticité synaptique, et assurent le maintien de l'homéostasie neuronale (2).
- Les oligodendrocytes permettent la myélinisation des axones, ce qui assure une conduction appropriée des potentiels d'action (3).
- Les cellules microgliales sont des cellules immunocompétentes et phagocytaires du système nerveux. Elles jouent un rôle essentiel dans la défense immunitaire et la surveillance de l'environnement cérébral en phagocytant les cellules infectées et les débris cellulaires, en régulant l'inflammation, en maintenant l'homéostasie neuronale et en répondant rapidement aux changements dans l'environnement cérébral (4).
- Les épendymocytes sont des cellules épithéliales en périphérie des ventricules cérébraux qui permettent notamment la production et la régulation du liquide cébrospinal (LCS) ainsi que la circulation de ce dernier grâce à leurs cils vibratiles.

1.2 Épidémiologie

Les tumeurs malignes, touchant le système nerveux central chez l'adulte, sont relativement rares, ne représentant qu'environ 2 % de toutes les tumeurs malignes diagnostiquées. Parmi elles, les gliomes sont les plus fréquents, avec une prévalence d'environ 5 à 8 cas pour 100 000 habitants par an. Selon l'estimation de l'Institut national du cancer, le nombre de nouveaux cas par an en France est d'environ 2 600 chez les femmes et de 3 300 chez les hommes.

Selon les dernières données du plus grand registre de population axé exclusivement sur les tumeurs primaires du cerveau et d'autres tumeurs du système nerveux central aux Etats-Unis - CBTRUST « Central Brain Tumor Registry of the United States » - les gliomes représentaient environ 24 % de toutes les tumeurs cérébrales primaires et autres tumeurs du SNC, et 80,9 % des tumeurs malignes (5).

Les gliomes se développaient principalement dans la région sus-tentorielle (61,7%) du cerveau soit 27,1% dans les lobes frontaux, 20,3 % dans les lobes temporaux, 11,5 % dans les lobes pariétaux et 2,8 % dans les lobes occipitaux (figure 1).

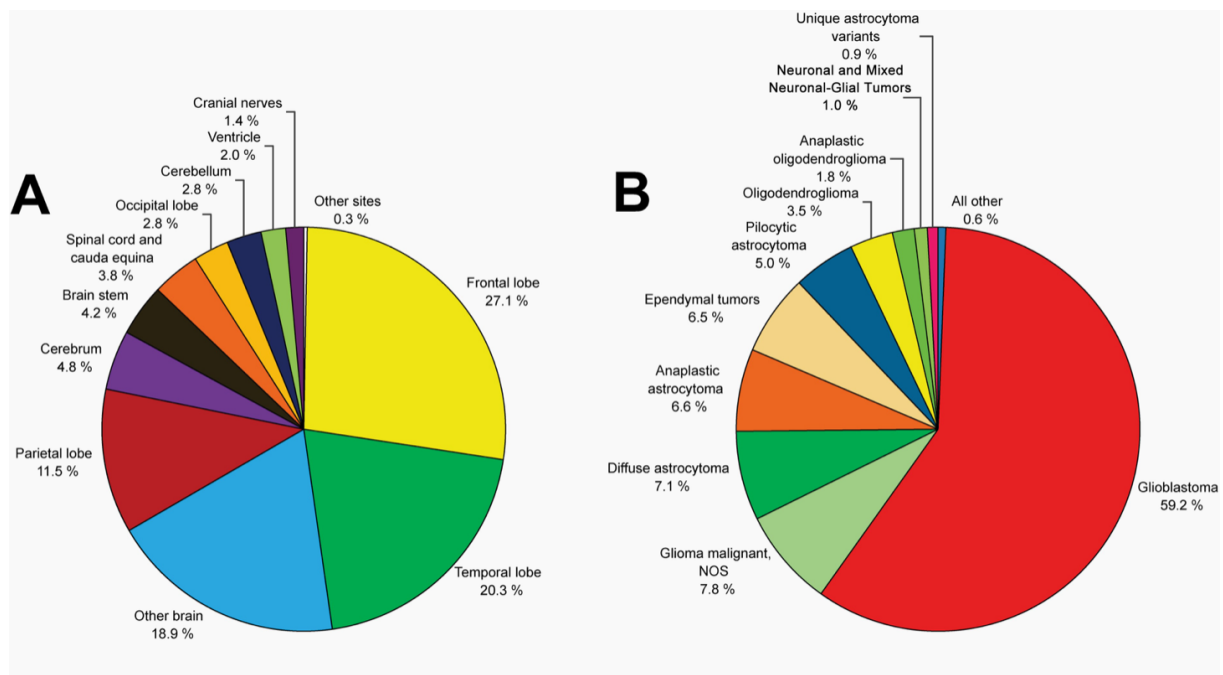


Figure 1 : « Répartition des tumeurs cérébrales primitives par sous-types histologiques (avec un total de 106 808 cas sur cinq ans et une moyenne annuelle de 21 362 cas), classées selon A) le siège et B) l’histopathologie ». D’après le rapport statistique CBTRUS : Statistiques américaines sur le cancer - NPCR et SEER, 2015-2019.

Le glioblastome représentait l’histopathologie la plus fréquente des gliomes (59,2%) et avait le pronostic le plus sombre avec une survie médiane de seulement 8 mois et un taux de survie à cinq ans d’environ 7 %. Il était plus fréquemment observé chez les hommes (1,6 fois plus que chez les femmes) et cette incidence augmentait avec l’âge.

1.3 Examen anatomo-pathologique

Le diagnostic de certitude des tumeurs gliales repose sur l'examen anatomo-pathologique, à partir d'une exérèse de la tumeur ou d'une biopsie stéréotaxique.

Plusieurs éditions de la classification des tumeurs du système nerveux central (SNC) de l'OMS ont été publiées, la dernière en date étant celle de 2021 (6). Cette nouvelle classification s'appuie sur la quatrième édition parue en 2016 (7) et sur les recommandations du « Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumors Taxonomy » (cIMPACT-NOW) (8–16).

Cette classification intègre des changements significatifs notamment dans l'approche des paramètres moléculaires, pour une classification plus précise, tout en restant attachée à d'autres méthodes établies, telles que l'histologie et l'immunohistochimie.

Cette classification a permis les distinctions cliniques et moléculaires entre les gliomes diffus qui se produisent principalement chez les adultes et chez les enfants.

Le diagnostic de chaque type est déterminé par des altérations moléculaires, dont certaines sont indispensables (figure 2). Dans cette mise à jour, les gliomes diffus communs de l'adulte ne comprennent désormais que trois types : « astrocytome diffus *IDH*-muté » ; « oligodendrogliome *IDH*-muté et *1p/19q* codeleté » et « glioblastome *IDH* non-muté ». Cette simplification est principalement due à l'utilisation de grades pour différencier chaque type, plutôt que de leur attribuer des noms distincts, ce qui permet une meilleure compréhension et une plus grande cohérence.

Toutes les tumeurs astrocytaires diffuses à mutation *IDH* sont maintenant considérées comme un type unique, « astrocytome *IDH*-muté ». Elles sont classées de grade 2, 3 ou 4, en fonction du pronostic, et basées sur l'histoire naturelle de la maladie, contrairement à la précédente classification qui attribuait trois types de tumeurs différentes en fonction des paramètres histologiques : l'astrocytome diffus, l'astrocytome anaplasique et le glioblastome. En effet, le classement ne se base plus uniquement sur des caractéristiques histologiques. La présence d'une délétion homozygote *CDKN2A/B* est désormais suffisante pour attribuer un grade 4, même si aucune prolifération microvasculaire ou nécrose n'est observée.

Le diagnostic d'oligodendrogliome *IDH*-muté avec codélétion *1p19q* est retenu en cas de gliome infiltrant diffus, avec preuve de mutation *IDH1/IDH2* et de délétions combinées des bras entiers 1p et 19q. Ils sont classés de grade 2 ou 3 par l'OMS sur la base de critères histologiques, tels que l'augmentation de la cellularité, le nombre de mitoses, la présence d'une prolifération microvasculaire et/ou d'une nécrose.

En cas de statut *IDH* non-muté, le diagnostic de glioblastomes *IDH* non-muté, repose soit sur l'absence de mutation *IDH1/IDH2* dans les gliomes diffus présentant une prolifération microvasculaire et/ou une nécrose, soit en l'absence de ces critères histopathologiques par la présence d'au moins l'une des trois altérations suivantes : mutation du promoteur *TERT*, amplification du gène *EGFR* ou la combinaison d'un gain du chromosome 7 et d'une perte du chromosome 10 (+7/-10).

En ce qui concerne les différents types de gliomes diffus de sous-type pédiatrique, qu'ils soient de haut grade ou de bas grade, ils se regroupent en quatre types chacun, selon notamment leur localisation et leur âge. Pour ceux de haut grade : « le gliome diffus de la ligne médiane *H3 K27* altéré », « le gliome diffus hémisphérique *H3 G34*-muté », « le gliome diffus pédiatrique de haut grade *H3*- et *IDH*-non mutés », ainsi que « le gliome hémisphérique infantile ». Quant aux gliomes diffus de bas grade, ils comprennent « l'astrocytome diffus avec altération de *MYB* ou *MYBL1* », « le gliome angiocentrique », « la tumeur neuro-épithéliale polymorphe de bas grade du sujet jeune (PLNTY) » et « les gliomes diffus avec altération de la voie des MAP Kinases » (17).

**Gènes clefs dans le diagnostic des GLIOMES DIFFUS DE L'ADULTE
et des GLIOMES DIFFUS PÉDIATRIQUES DE HAUT GRADE**

	TYPE ADULTE (> 25 ans)		Adolescents et Jeunes Adultes (AJA) (15-25 ans)		TYPE PÉDIATRIQUE (< 25 ans)	
Type	Astrocytome <i>IDH</i> -muté	Oligodendrogliome <i>IDH</i> -muté 1p/19q-codéléte	Glioblastome, <i>IDH</i> non-muté	Gliome diffus de la ligne médiane <i>H3 K27</i> -altéré	Gliome diffus hémisphérique <i>H3 G34</i> -muté	Gliome diffus pédiatrique de haut grade, <i>H3</i> et <i>IDH</i> non-mutés Gliome hémisphérique infantile
Altérations moléculaires	<i>IDH1 /IDH2</i>	<i>IDH1 /IDH2</i> Codéléte 1p/19q	<i>IDH1/IDH2</i> Méthylation p <i>TERT</i>	Perte de <i>H3K27Me3</i> ET <i>H3K27</i> OU <i>EZH1P</i> OU <i>EGFR</i>	<i>H3G34</i>	<i>IDH1/IDH2</i> <i>H3</i>
	<i>TP53</i> <i>ATRX</i>	Méthylation p <i>TERT</i> <i>CIC</i> <i>FUBP1</i>	OU +7 -10 OU Amplification de l' <i>EGFR</i>	<i>TP53</i> <i>ACVR1</i> <i>PDGFRα</i>	<i>ATRX</i> <i>TP53</i>	<i>PDGFRα</i> <i>MYCN</i> <i>EGFR</i> Profil de méthylation
Grade 2	Pas de <i>CDKN2A</i> HD Pas de PMV Pas de nécrose	Pas de PMV Index mitotique faible	Pas de grade 2	Pas de grade 2	Pas de grade 2	Pas de grade 2
Grade 3	Pas de <i>CDKN2A</i> HD Pas de PMV Pas de nécrose Index mitotique élevé	PMV +/- nécrose Index mitotique élevé (≥ 6)	Pas de grade 3	Pas de grade 3	Pas de grade 3	Pas de grade 3
Grade 4	<i>CDKN2A</i> HD OU PMV +/- nécrose	Pas de grade 4	Grade 4 seulement	Grade 4 seulement	Grade 4 seulement	Grade 4 seulement

Figure 2 : « Gènes clefs dans le diagnostic des gliomes diffus de l'adulte et des gliomes diffus pédiatriques de haut grade » (La classification de l'OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central, D. Figarella-Branger et al, 2021).

En rouge : altérations moléculaires indispensables pour le diagnostic

AJA : adolescents et jeunes adultes ; HD : délétion homozygote ; PMV : prolifération microvasculaire

1.4 Prise en charge – Traitement

Chirurgie :

L'objectif de ce traitement est de supprimer le maximum de tissu tumoral, en utilisant des techniques microchirurgicales, et en évitant, autant que possible, les fonctions supérieures. La chirurgie fonctionnelle éveillée est préférée pour surveiller et préserver le langage et la cognition dans les zones sensibles (18). Ceci dans un but de maintenir au maximum la qualité de vie, par la prévention de nouveaux déficits neurologiques permanents qui pourraient compromettre l'indépendance, altérer la qualité de vie et, par la suite retarder ou empêcher un traitement ultérieur.

Radiothérapie :

L'objectif de la radiothérapie est d'améliorer le contrôle local sans induire de neurotoxicité. Le plan de traitement est déterminé en fonction du sous-type et des facteurs pronostiques, y compris l'âge, la qualité de vie, et le volume tumoral résiduel. Elle doit débuter dans les 3 à 5 semaines suivant la chirurgie. Il est important de délimiter les structures qui ont un risque plus élevé de toxicité due à la radiothérapie, toujours dans un but de préserver au maximum la qualité de vie des patients.

Chimiothérapie :

L'objectif est d'assurer une activité antitumorale pour détruire les cellules tumorales restantes ou comme traitement quand la chirurgie n'a pas pu être réalisée. Le traitement le plus utilisé dans les gliomes est le temozolomide. C'est un agent alkylant oral de l'ADN qui pénètre la barrière hémato-encéphalique. Il est préféré en raison d'une moindre toxicité hématologique et préserve la qualité de vie des patients (19). On retrouve également le protocole PCV (procarbazine, bélustine et vincristine) (20).

Antiangiogénique :

Parmi les traitements disponibles, le bévacizumab est largement utilisé. Cet anticorps monoclonal humanisé cible le VEGF, un régulateur clé de l'angiogenèse associée à la tumeur. Bien que son utilisation soit principalement associée au traitement des rechutes (21), il est envisageable d'utiliser ce traitement dès le diagnostic initial (22).

Thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées ont émergé comme une approche prometteuse dans le traitement des gliomes. En ciblant spécifiquement les altérations moléculaires caractéristiques de la maladie dès ses stades précoces, ces traitements pourraient retarder la nécessité de recourir à des thérapies endommageant l'ADN et potentiellement retarder la transformation des gliomes de bas grade en tumeurs plus agressives.

Parmi les cibles thérapeutiques courantes dans les gliomes, on trouve les mutations *IDH* (isocitrate déshydrogénase 1 et 2), qui sont fréquentes dans les gliomes de bas grade. Les inhibiteurs d'*IDH* visent à bloquer l'activité mutée de l'enzyme *IDH*, ce qui peut entraîner une réduction de la production de métabolites oncogéniques et inhiber la croissance tumorale (23).

Une autre cible thérapeutique importante est la PARP (polyADP-ribose polymérase). Les inhibiteurs de PARP contribuent à la réparation des lésions de l'ADN induites par les radiations ionisantes et les médicaments alkylants, tels que le témozolomide (24).

Il est important de souligner que l'utilisation des thérapies ciblées dans les gliomes est un domaine de recherche en constante évolution. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ces traitements.

Principales recommandations en fonctions du sous-type de gliome :

Bien que les recommandations suivantes puissent fournir une orientation générale, il est important de souligner qu'elles ne peuvent pas se substituer à une évaluation médicale approfondie et individualisée pour déterminer le traitement optimal adapté à chaque patient.

1.4.1 Oligodendrogliome *IDH* muté et 1p/19q codélétés, OMS grade 2

La chirurgie est le traitement de référence dans ce sous type de gliome. Il est possible dans certains cas, pour les patients présentant un meilleur pronostic selon des critères cliniques et radiologiques (faible volume, absence de prise de contraste, faible profil cinétique) de préférer une simple surveillance pour éviter au maximum les effets délétères d'une chirurgie (25). Il peut être justifié d'utiliser des stratégies de surveillance chez les patients ayant subi une résection complète de la tumeur, ainsi que chez les patients âgés de moins de 40 ans. S'il est décidé d'entreprendre un traitement ultérieur en plus de la chirurgie, les recommandations sont la radiothérapie (50-54 Gy en fraction de 1,8 à 2 Gy) suivie d'un traitement par chimiothérapie de type PCV.

1.4.2 Oligodendrogliome *IDH* muté et 1p/19q codélétés, OMS grade 3

La chirurgie est le traitement de référence, suivi d'une radiothérapie (54–60 Gy in 1.8–2 Gy fractions) et d'une chimiothérapie par PCV. Deux grands essais contrôlés randomisés ont montré que l'ajout du PCV, avant ou après la radiothérapie, en première ligne de traitement, doublait approximativement la durée de vie (26,27). Des stratégies de surveillance et d'attente après une résection complète peuvent également être envisagées pour les patients plus jeunes (<40 ans), en particulier pour ceux qui ne présentent pas de délétion *CDKN2A/B* homozygote.

1.4.3 Astrocytome à mutation IDH, OMS grade 2

La résection chirurgicale maximale, si elle est réalisable en toute sécurité, est la meilleure approche thérapeutique initiale (28).

Après une résection totale macroscopique, les patients les plus jeunes (< 40-45 ans), asymptomatiques ou ne présentant que des crises d'épilepsie, peuvent être surveillés sans nécessiter un traitement supplémentaire. Une radiothérapie dans le champ impliqué (50-54 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy) doit être envisagée pour les patients dont la résection est incomplète et/ou pour les patients âgés de plus de 40 ans. Ainsi, pour tous les patients nécessitant une thérapie post-chirurgicale, la norme de soins est la radiothérapie suivie d'une chimiothérapie par PCV.

1.4.4 Astrocytome à mutation IDH, OMS grade 3

Il est recommandé de réaliser une résection chirurgicale maximale ou d'une biopsie, puis de réaliser une radiothérapie en doses fractionnées de 1,8 à 2 Gy pour un total de 54 à 60 Gy, suivi d'une chimiothérapie par témozolomide.

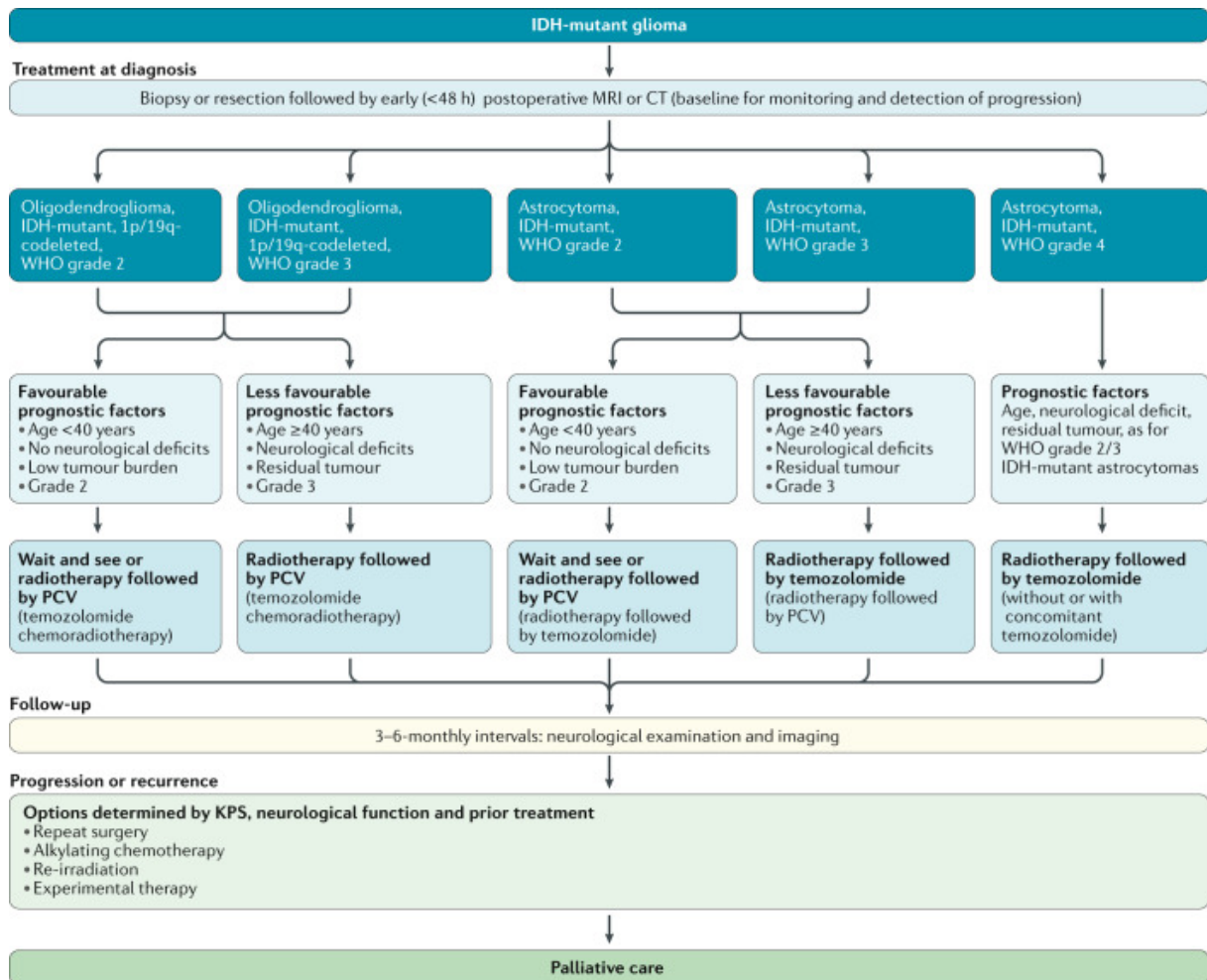


Figure 3 : Raisonement clinique des gliomes IDH-mutés (EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood ; Michael Weller et al 2020).
 KPS : Karnofsky performance status ; PCV : procarbazine, lomustine et vincristine.

1.4.5 Glioblastome de type sauvage IDH, OMS grade 4

Le traitement des glioblastomes repose généralement sur le protocole Stupp, qui implique l'utilisation combinée de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie par temozolomide (29). La chirurgie doit consister en une résection totale dans la mesure du possible (30).

Pour les patients nouvellement diagnostiqués, en bon état général et neurologique, âgés de moins de 70 ans, il est recommandé de poursuivre par une radiothérapie (54-60 Gy en fractions de 1,8-2Gy) et une chimiothérapie concomitante par témozolomide (75 mg/m² par jour pendant toute la durée de la radiothérapie, y compris le week-end) suivie de six cycles de témozolomide d'entretien (150-200 mg/m², 5 jours sur 28).

Les patients âgés (>65-70 ans) qui ne sont pas éligibles à un traitement combiné doivent être traités en fonction de leur statut de méthylation du promoteur *MGMT*.

Les patients dont les tumeurs ne présentent pas de méthylation du promoteur *MGMT* ou dont le statut de méthylation du promoteur *MGMT* est inconnu, doivent être traités par radiothérapie hypofractionnée seule (40 Gy en fractions de 2,67 Gy), tandis que ceux dont les tumeurs présentent une méthylation du promoteur *MGMT* doivent recevoir du témozolomide seul (5 jours sur 28 jusqu'à la progression de la maladie ou pendant 12 mois) ou une radio-chimiothérapie par témozolomide.

Il est important de se concentrer sur les soins de support et les soins palliatifs pour les patients ayant des lésions étendues ou multifocales, avec un faible score KPS, en particulier s'ils ne sont pas en mesure de donner leur consentement pour poursuivre le traitement après la biopsie.

Chez les patients présentant des tumeurs volumineuses, avec des symptômes importants et qui pourraient ne pas supporter la radiothérapie, l'utilisation de bevacizumab pourrait être bénéfique.

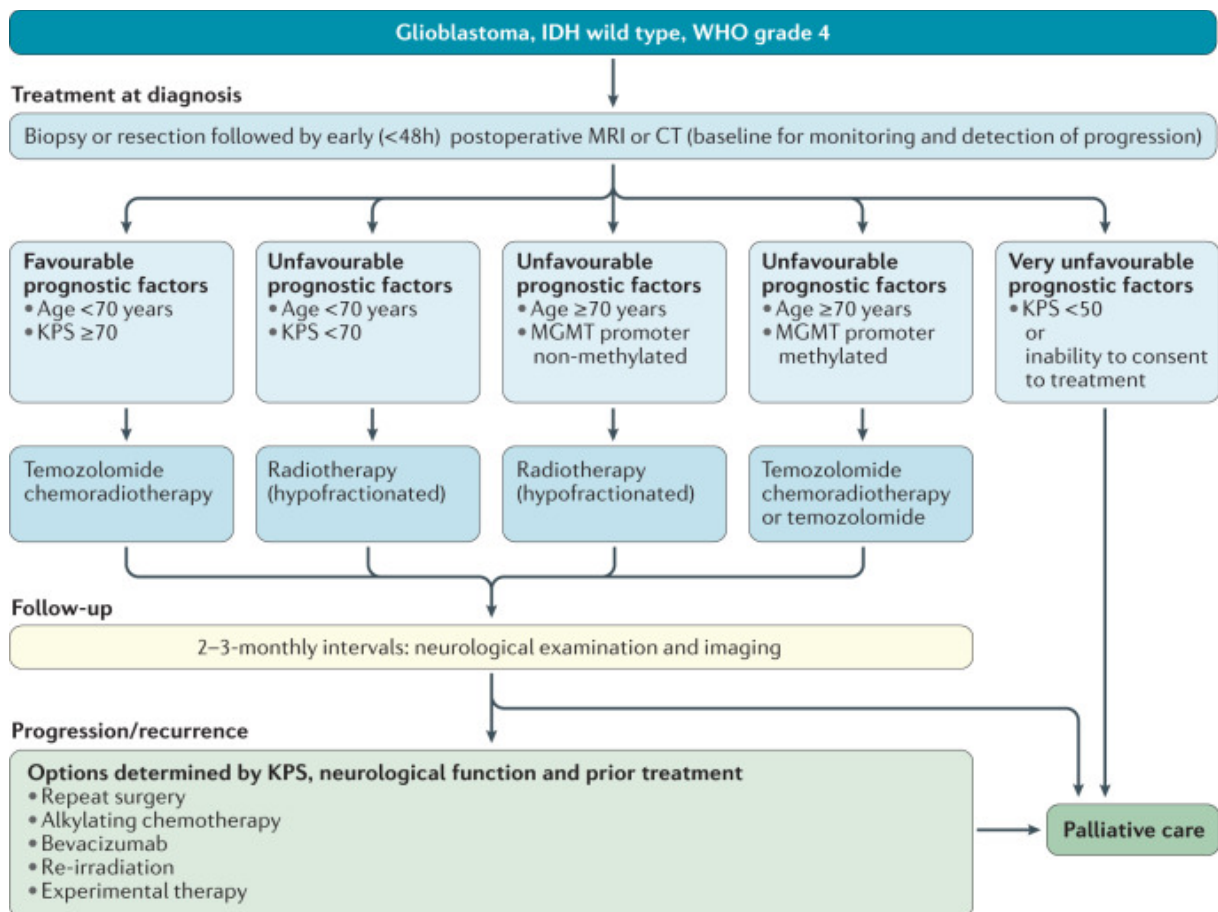


Figure 4 : Raisonnement clinique des glioblastomes de type IDH-sauvage, grade 4 de l'OMS (EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood ; Michael Weller et al 2020).

KPS : Karnofsky performance status.

2 IMAGERIE

2.1 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est l'examen de référence pour la caractérisation des lésions cérébrales, la planification du traitement et le suivi des tumeurs cérébrales (31,32).

Les types de séquences couramment employées pour l'imagerie anatomique incluent les séquences pondérées en T1 avec et sans injection de produit de contraste, les séquences pondérées en T2, ainsi que les séquences d'IRM d'inversion-récupération avec atténuation des liquides (FLAIR).

Dans un souci de reproductibilité et d'uniformité des pratique, des recommandations ont été élaborées à la suite d'une concertation, notamment avec la « Food and Drug Administration » (FDA) et le « National Cancer Institute » (NCI), en décrivant un protocole normalisé d'imagerie des tumeurs cérébrales, soutenues par le groupe de travail RANO (33).

Les éléments clés de ce protocole sont les suivants (pour les systèmes IRM 1,5 T et 3 T) :

- Une séquence d'écho de gradient, pré-contraste, tridimensionnelle, isotrope, en inversion-récupération et pondérée en T1 (IR-GRE)
- Une séquence axiale bidimensionnelle FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) pondérée en T2, obtenue à l'aide d'un turbo-spin-echo (TSE)
- Une séquence d'imagerie axiale bidimensionnelle ou tridirectionnelle (isotrope) pondérée en diffusion (DWI) obtenue par acquisition échoplanar (EPI) ou radiale
- Une séquence TSE axiale, bidimensionnelle, pondérée en T2 (double écho de préférence, mais pas obligatoire)
- Une séquence IR-GRE post-contraste, tridimensionnelle, isotrope, pondérée en T1, dont les paramètres d'acquisition correspondent aux images pré-contraste pondérées en T1.

2.1.1 Séquences pondérées T1 avant et après rehaussement de contraste

L'utilisation de ces séquences est essentielle pour la détection, la délimitation et l'évaluation de la réponse des tumeurs cérébrales, en détectant le rehaussement tumoral. Ce phénomène indique une rupture de la barrière hémato-encéphalique, qui apparaît en cas de néoangiogenèse, une caractéristique des lésions cérébrales les plus agressives. Les gliomes de bas grade posent un problème de caractérisation de la charge tumorale car ils ne se

rehaussent pas après injection de produit de contraste et nécessite l'utilisation d'autres séquences.

2.1.2 Séquences pondérées en T2 et FLAIR

Les diagnostics cliniques, le suivi et l'évaluation de la charge tumorale des tumeurs sans rehaussement de contraste sont souvent effectués à l'aide des séquences pondérées en T2.

De plus, il est important de noter qu'avant l'apparition de modifications de rehaussement de contraste, environ 30 à 40 % des patients atteints de tumeurs cérébrales connaissent une progression tumorale sans prise de contraste (34). Ce qui souligne l'importance de l'utilisation de ces séquences pour une évaluation précoce.

Les séquences FLAIR pondérées en T2, supprimant le signal des liquides, augmentent la visibilité des lésions, permettant une meilleure visualisation de l'œdème vasogénique, des remaniements induits par la chirurgie et/ou la radiothérapie et des tumeurs infiltrantes, en particulier près du cortex et des ventricules où le liquide céphalo-rachidien peut rendre la détection des lésions plus difficile.

2.1.3 Séquences de diffusion

Ces séquences sont couramment acquises dans le cadre des protocoles d'IRM cérébrale standard, principalement en raison de leur grande sensibilité à la détection des lésions ischémiques précoces et aux abcès.

La pondération en diffusion permet de quantifier le degré de mobilité des molécules d'eau (mouvement de Brownien) dans les tissus cérébraux, en fournissant une indication sur la microstructure des tissus. Pour quantifier cette information, le coefficient ADC (Apparent Diffusion Coefficient) est utilisé.

Dans certains cas, l'ADC s'est révélé être un substitut fiable de la cellularité. En effet, il existe une corrélation inverse entre l'ADC et la densité des cellules tumorales, ce qui implique que les mesures de l'ADC obtenues à partir des images de diffusion peuvent être considérées comme un biomarqueur utile pour évaluer la réponse au traitement.

2.1.4 Séquences de perfusion

L'IRM de perfusion permet d'évaluer le débit sanguin cérébral en analysant le volume sanguin cérébral et le temps de transit par analyse de la microcirculation. Pour cela, plusieurs méthodes sont utilisées. La plus courante est la perfusion cérébrale en séquence T2 après injection de gadolinium, tandis que la séquence T1 ou ASL (Arterial Spin-Labeling : technique

non invasive, par un marquage magnétique des protons du sang artériel) est utilisée plus rarement.

Ces séquences permettent notamment d'évaluer la néoangiogenèse et la vascularisation des lésions cérébrales.

2.1.5 Spectroscopie par résonance magnétique (SRM)

La spectroscopie permet une exploration de la composition moléculaire des tissus, en calculant les déplacements chimiques (35).

Les principaux métabolites étudiés dans le cadre des tumeurs cérébrales sont :

- Le N-acétyl-asparate (NAA) : marqueur neuronal.
- La créatine/phosphocréatine (Cr) : marqueur du métabolisme énergétique (pic de référence)
- La choline/phosphatidylcholine (Cho) : marqueur du métabolisme des membranes cellulaires.
- Le myo-inositol (mi) : marqueur du tissu glial.
- Les lipides libres (Lip) : marqueur de la nécrose cellulaire.

Le lactate, qui est un marqueur de l'ischémie et de l'invasion macrophagique, est peu utile dans ce type d'indication.

Les métabolites clés d'une prolifération tumorale incluent une augmentation de la choline (Cho), liée à la synthèse membranaire, ainsi qu'une diminution du NAA, qui résulte de l'envahissement du parenchyme cérébral par les cellules tumorales, conduisant à la destruction des neurones.

Les gliomes de bas grade se caractérisent généralement par une lésion homogène, non œdémateuse, qui ne se rehausse que peu ou pas après l'injection de produit de contraste et qui présente un profil métabolique caractérisé par une élévation modérée de la choline et de l'inositol, une créatine normale ou basse, et l'absence de lipides libres.

En revanche, les lésions gliales agressives présentent généralement une prise de contraste hétérogène, entourée d'une réaction œdémateuse, et leur profil montre une augmentation significative de la choline, une diminution marquée du NAA et de la créatine, ainsi que la présence de lipides libres, en raison de la prédominance de la nécrose cellulaire.

La SRM est limitée dans sa capacité à détecter les régions hypervascularisées en raison de l'absence de marqueur métabolique pour ce phénomène. Bien que les séquences avec

injection de produit de contraste puissent en partie résoudre ce problème, elle ne parvient pas toujours à détecter certaines tumeurs agressives qui ne se rehaussent pas après injection.

2.1.6 Critères RANO

Les critères de Macdonald ont été introduits dans les années 90, en tant que premier outil pour évaluer la réponse radiologique au traitement des gliomes de haut grade. Ils étaient principalement basés sur l'analyse du rehaussement de la tumeur par tomographie par ordinateur, ainsi que sur des données concernant l'utilisation de corticoïdes et l'examen clinique neurologique. Cependant, au cours des décennies suivantes, l'imagerie par résonance magnétique est devenue la référence de l'imagerie cérébrale pour évaluer la réponse au traitement des gliomes de haut grade. Les critères de RANO (36) ont été mis à jour en 2010 par le même groupe de travail, prenant en compte l'information fondamentale fournie par les séquences pondérées T2/FLAIR, en plus du rehaussement du contraste. La principale différence entre les critères de Macdonald et ceux de RANO est que ces derniers ne se basent pas uniquement sur le rehaussement de la tumeur pour déterminer sa viabilité, car il peut représenter des changements post-thérapeutiques plutôt que du tissu néoplasique (32).

En règle générale, lors du suivi d'un patient atteint d'un gliome de haut grade, sa réponse est évaluée en fonction de quatre catégories : *réponse complète, réponse partielle, stabilité ou progression*.

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM	REMARQUES
Réponse Complète (RC)	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <p>amélioration ou stabilité clinique</p> <p>sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution)</p>	<p>Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste (T 1 gadolinium) pendant au moins 4 semaines</p> <p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR * Pas de nouvelles lésions</p>	<p>Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation</p>
Réponse Partielle (RP)	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <p>amélioration ou stabilité clinique</p> <p>dose stable ou diminuée des corticoïdes</p>	<p>Diminution de 50 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence</p> <p>Pas de nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</p> <p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes</p>	<p>Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation</p>
Stabilité	<p>Demande tous les critères suivants :</p> <p>absence de réponse complète, partielle ou de progression</p> <p>dose stable ou diminuée des corticoïdes</p>	<p>Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes</p>	
Progression	<p>Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection)</p> <p>augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique</p>	<p>Augmentation de 25 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles (soit avant le traitement, soit au moment de la meilleure réponse)</p> <p>Augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité : irradiation, démyélinisation, accident ischémique, infection, épilepsie, modifications postopératoires, autres effets des traitements.</p> <p>Toutes nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</p>	-

Figure 5 : Critères RANO (Wen et al. J Clin Oncol, 2010 ; 11 :1963-72) ; ANOCEF référentiel Glioblastome (grade 4 OMS).

2.2 Tomographie par émission de positons (TEP) aux acides aminés

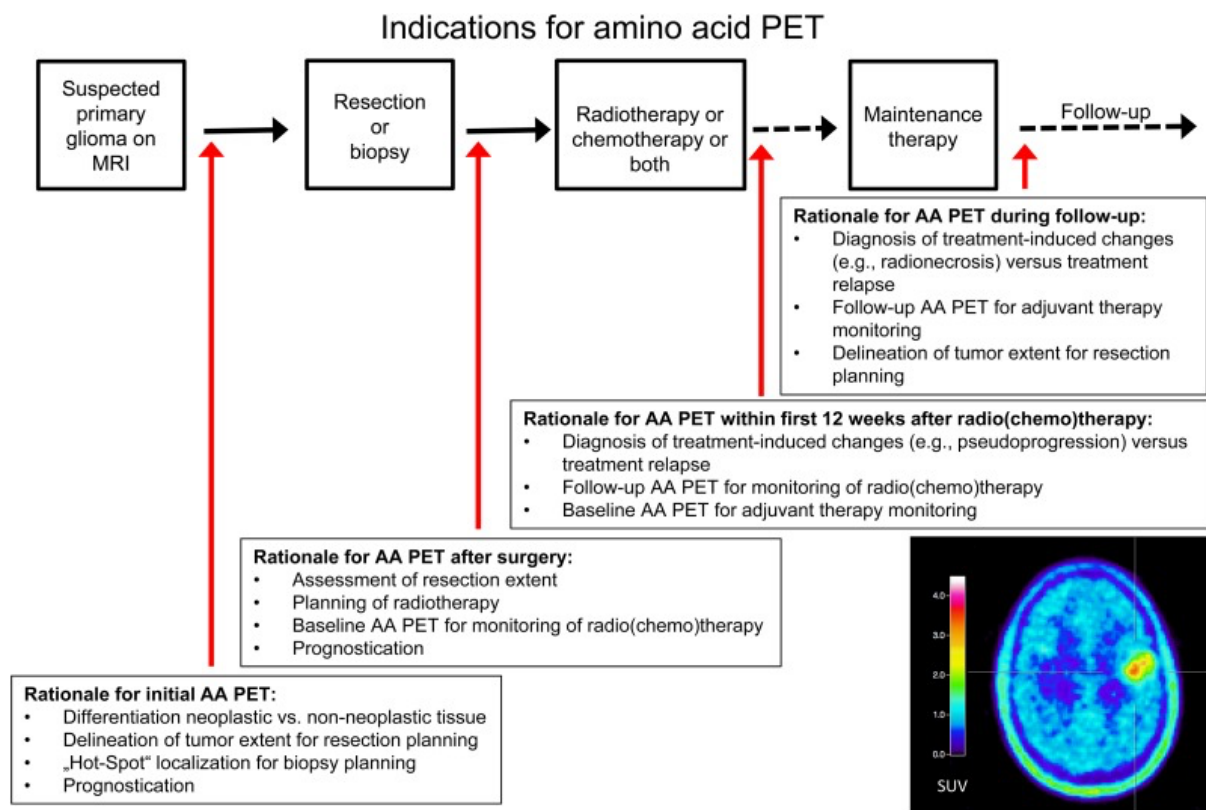


Figure 6 : Indications de la TEP aux acides aminés (Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas, Albert et al. 2016).

La TEP aux acides aminés est fortement recommandée par le groupe Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) en complément de l'IRM conventionnelle tout au long de l'évaluation clinique du gliome et en particulier lors du diagnostic initial pour aider à la planification thérapeutique (32).

La TEP est un outil diagnostique métabolique non invasif important dans la prise en charge des tumeurs cérébrales, en fournissant des informations sur les caractéristiques biologiques. L'un des avantages principaux des radiotraceurs de la TEP aux acides aminés est leur indépendance vis-à-vis de la rupture de la barrière hémato-encéphalique, contrairement à l'IRM conventionnelle (37).

Cet examen d'imagerie fonctionnelle repose sur l'administration d'un radiotraceur composé d'un vecteur, et d'un isotope radioactif tel que le ^{18}F Fluor ou le ^{11}C Carbone. Le choix de l'isotope dépend de sa demi-vie et de sa disponibilité. Le ^{18}F est le plus utilisé car sa demi-vie est de 110 minutes, ce qui permet une utilisation en routine clinique. En revanche, le ^{11}C Carbone, dont la demi-vie n'est que de 20 minutes, nécessite la proximité d'un cyclotron, limitant son utilisation.

Le processus de désintégration β^+ se produit à l'intérieur du noyau père lorsqu'un proton se transforme en neutron, créant ainsi un noyau fils avec l'émission d'un positron (particule chargée +) et d'un neutrino. Après que l'isotope radioactif a émis le positron, celui-ci s'annihile avec un électron de la matière, produisant deux photons gamma de 511 keV émis en sens inverse avec une angulation de 180° . Ces photons sont détectés par des détecteurs organisés en anneaux, pour une meilleure sensibilité, permettant ainsi de localiser le lieu d'annihilation par la détection des coïncidences (38).

Elle repose sur deux paramètres clés : une fenêtre temporelle de l'ordre de 6 à 15 ns et une fenêtre énergétique (proche de 511 keV), détectant les coïncidences vraies.

La résolution spatiale est limitée par le fait que le lieu d'émission diffère de celui du lieu d'annihilation. La localisation spatiale atteint une précision maximale de 0,6 mm avec le ^{18}F et de 1,1 mm avec le ^{11}C .

Par la suite, les projections de chaque coupe de l'objet sont collectées et organisées dans une matrice appelée sinogramme. Ces données sont ensuite utilisées pour reconstruire une image tridimensionnelle de la distribution du radiopharmaceutique dans le corps en utilisant des algorithmes de reconstruction tomographique. L'algorithme le plus couramment utilisé en TEP est l'algorithme itératif OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization). Ce dernier permet de corriger les phénomènes parasites tels que la diffusion, l'atténuation et la fonction de réponse du détecteur, tout en permettant la modélisation de géométries complexes.

Les trois radiotraceurs TEP aux acides aminés les plus utilisés sont :

- **^{11}C -methyl-methionine (^{11}C -MET)** : le premier analogue des acides aminés le plus étudié dans l'évaluation des lésions cérébrales (39). En raison de la nécessité de disposer de radiochimistes pour produire le traceur, l'utilisation de cet isotope est restreinte aux centres de recherche multidisciplinaires, ce qui rend son utilisation en routine clinique limitée.
- **O-(2-[^{18}F]-fluoroethyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET)** : le radiotraceur qui a été le plus utilisé pour démontrer l'importance des paramètres dynamiques de la TEP. Il a permis de montrer l'association entre les caractéristiques cinétiques et les caractéristiques histologiques et les mutations (40–42) inclus dans la classification OMS des tumeurs cérébrales.
- **3,4-dihydroxy-6-[^{18}F]-fluoro-L-phenylalanine (^{18}F -FDOPA)** : l'objectif initial était de se concentrer sur l'étude des troubles moteurs centraux et de l'évaluation des syndromes parkinsoniens (43). Son mécanisme d'action en tant que précurseur de la dopamine permettait d'explorer de manière fonctionnelle le système dopaminergique pré-synaptique. Très vite s'est développée l'étude des tumeurs cérébrales, au moment du diagnostics initial, lors de la surveillance ou de la récurrence.

Ils sont transportés dans les cellules tumorales via des transporteurs d'acides aminés de type L, appelés « L-type Amino Acid Transporter 1 and 2 », au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Les transporteurs LAT prédominants assurent un transport bi-directionnel qui maintient un équilibre dynamique.

L'augmentation du transport d'acides aminés dans les cellules tumorales cérébrales résulte de la surexpression des systèmes de transport par rapport au tissu sain (44,45). Cette augmentation est liée à des altérations de la vascularisation et à la prolifération des cellules tumorales (46). Elle permet d'obtenir un excellent contraste lésionnel et de détecter les gliomes avec une bonne sensibilité.

Les différents traceurs d'acides aminés se distinguent par leur affinité respective (intracellulaire et extracellulaire) pour les transporteurs, ce qui les différencie en termes de délais entre l'injection et l'acquisition d'images. Par exemple, la FET a une cinétique plus lente que la MET et la FDOPA, mais les images résultantes restent similaires.

Pour assurer des conditions métaboliques stables lors de l'imagerie MET, FET et FDOPA, il est important que le patient suive un jeûne protéique d'au moins 4 heures avant l'examen. Les doses recommandées pour l'injection sont de 370 à 555 MBq pour ¹¹C-MET, 185 à 200 MBq pour ¹⁸F-FET et ¹⁸F-FDOPA. Une prémédication par Carbidopa une heure avant l'injection était préalablement préconisée, permettant d'augmenter la biodisponibilité de L-DOPA en inhibant la décarboxylase périphérique, mais cette pratique n'est plus recommandée (47).

Bien que ces trois radiopharmaceutiques présentent des différences en termes de marquage, de biodistribution, de biocinétique et de clairance sanguine, ils fournissent globalement des résultats similaires pour explorer les tumeurs cérébrales (48,49).

2.2.1 TEP ¹⁸F-FDOPA : paramètres statiques

Dans un premier temps l'analyse des images est visuelle. Une évaluation qualitative peut être réalisée et la lésion concernée peut être classée comme positive lorsque l'on observe une augmentation de la fixation par rapport au striatum controlatéral (50), ou si la fixation est environ deux fois supérieure à l'activité de fond dans le cortex sain controlatéral. Elle peut être classée comme négative lorsqu'aucune augmentation de la captation ne peut être observée.

Ensuite, dans un second temps, l'analyse devient semi-quantitative avec le calcul du SUV (Standardized Uptake Value) qui est effectué en divisant l'activité mesurée (en kBq/mL) dans le tissu par l'activité injectée (en kBq) par le poids corporel du patient (en grammes), surface corporelle (en m²) ou masse corporelle maigre (en grammes), en fonction du volume de distribution le plus approprié pour chaque traceur.

Pour garantir une comparabilité intra- et inter-individuelle, des mesures semi-quantitatives peuvent être calculées en utilisant les valeurs moyennes et maximales de la captation de l'activité tumorale sous forme de ratios par rapport à un tissu cérébral de référence sain (TBR_{mean} et TBR_{max} pour les ratios tumeur/bruit de fond, respectivement) ou par rapport au striatum sain controlatéral à la tumeur (TSR_{mean} et TSR_{max} pour les ratios tumeur/striatum, respectivement).

La prise d'activité cérébrale moyenne physiologique dans le cortex d'apparence sain de l'hémisphère controlatéral à la tumeur, est mesurée à partir d'un volume d'intérêt (VOI) en forme de "croissant" qui englobe les zones de matière grise et de matière blanche positionnées sur le centre semi-ovale. Pour le striatum, la captation moyenne est obtenue à partir d'un volume centré sur les ganglions de la base controlatéraux.

2.2.2 TEP 18F-FDOPA : paramètres dynamiques

Il existe deux types d'analyses dynamiques : compartimentales et non compartimentales.

La méthode d'analyse compartimentale permet d'étudier le déplacement d'un radiotracer du compartiment vasculaire jusqu'au compartiment tissulaire. Elle se base sur des modèles compartimentaux qui décrivent le nombre de compartiments, les constantes d'échanges (traditionnellement nommées k_1 , k_2 , k_3 et k_4), la concentration du radiotracer et le volume de chaque compartiment (51). Cependant, son utilisation est limitée en raison de la complexité des mécanismes en imagerie TEP des acides aminés, contrairement à ce qui se passe pour le ^{18}F -FDG.

Les paramètres d'analyse dynamique non compartimentale sont les plus couramment utilisés en routine clinique en raison de leur facilité d'accès. Ces paramètres sont obtenus à partir de la courbe temps-activité (TAC), qui reflète l'évolution de la SUV en fonction du temps dans une région d'intérêt.

Pour obtenir des statistiques de comptage suffisantes pour la génération de courbes, il est recommandé d'utiliser une approche semi-automatique pour extraire la zone tumorale la plus agressive. Cette approche consiste à tracer une région d'intérêt à l'aide d'un isocontour adapté au maximum de la tumeur (SUVpeak), ce qui permet d'obtenir un volume compris entre 1 et 2 ml (47).

Les deux paramètres extraits sont le « Time to Peak » (TTP), qui correspond au temps écoulé entre l'injection du radiotracer ou le début de l'acquisition et le moment où la SUV atteint son maximum dans la région d'intérêt, et la pente (slope), calculée par régression linéaire entre la 10^{ème} et la 30^{ème} minute post-injection, et reflétant le sens d'inclinaison de la courbe (croissant, décroissant ou en plateau).

La présence d'un pic précoce suivi d'un plateau ou d'une diminution de l'activité moyenne de la région d'intérêt, généralement observée moins de 20 minutes après l'injection, peut indiquer la présence d'une tumeur de haut grade. En revanche, l'augmentation continue de l'absorption jusqu'à 30 minutes après l'injection, est plus fréquemment observée dans les gliomes de bas grade, bien que cela ne soit pas spécifique.

2.2.3 Intérêts des paramètres dynamiques

Les paramètres dynamiques ont été largement explorés avec la TEP ^{18}F -FET (52) et ont été transposés avec succès aux deux autres radiotraceurs TEP : ^{11}C -MET (53) et ^{18}F -FDOPA (54). Ils fournissent des informations pronostiques en établissant une association avec les propriétés histologiques et/ou les mutations clés.

Verger et al. ont démontré dans leur étude portant sur une population de 86 patients atteints de gliomes nouvellement diagnostiqués et non traités, que les paramètres dynamiques associés aux paramètres statiques de la TEP ^{18}F -FET pouvaient déterminer de manière non invasive l'état de mutation de l'IDH, avec une précision de 73% en combinant TTP et TBR_{max} ou la pente. Le TTP et la pente ont tous deux permis de distinguer les astrocytomes mutés IDH des glioblastomes de type IDH sauvage avec une sensibilité, une spécificité et une précision de 72%, 81% et 76% respectivement en utilisant un seuil de TTP de 30 min et une sensibilité, une spécificité et une précision de 74%, 70% et 73% respectivement en utilisant un seuil de pente de -0,02 SUV/h (40).

Les résultats de l'étude menée par Ginet et al. ont montré que les paramètres dynamiques de la TEP ^{18}F -FDOPA étaient en mesure de prédire les caractéristiques moléculaires des gliomes nouvellement diagnostiqués, notamment la présence ou l'absence d'une mutation IDH. Plus précisément, un TTP allongé a été identifié comme le meilleur prédicteur indépendant pour déterminer le statut de mutation IDH (aire sous la courbe de 0,789 et une précision globale de 74 % pour un critère de $\text{TTP} \geq 5,4$ min) ainsi que le statut de codéletion 1p/19q (avec une aire sous la courbe de 0,679 et une précision globale de 69 % pour un critère de $\text{TTP} \geq 6,9$ min). De plus, il a été constaté que le TTP était significativement plus court chez les patients atteints de gliomes IDH- que chez ceux atteints de gliomes IDH+/1p19q- et IDH+/1p19q+ ($p \leq 0,007$)(54).

L'équipe de Li and al. a montré que la radiomique basée sur des images extraites des séquences dynamiques de la ^{18}F -FET pouvait prédire le statut de la mutation TERT des gliomes astrocytaires diffus de haut grade de type IDH sauvage avec une grande précision avant une intervention chirurgicale. L'étude a porté sur 159 patients, et trois modèles ont été générés : le modèle TBR5-15 (images de sommation précoce), le modèle TBR20-40 (images statiques standard) et le modèle TTP (séquences dynamiques). Le modèle TTP a montré la meilleure prédictibilité avec une AUC de 0,82 et 0,90 dans la cohorte de test et la cohorte d'entraînement, respectivement (41).

Kunz et al. ont démontré chez 98 patients atteints de gliomes sans rehaussement après injection de gadolinium, que les mesures de TAC constituaient un biomarqueur puissant indépendant du grade tumoral et du statut IDH. Les courbes d'activité temporelle ont été analysées à la fois qualitativement, en les catégorisant en augmentation, en diminution ou mixte, et quantitativement en utilisant le temps minimal jusqu'au pic (TTP_{min}). Ces analyses étaient fortement intercorrélées ($p < 0,0001$). Le TTP_{min} était plus long dans les tumeurs IDH mutés ($p < 0,001$). Le groupe présentant une courbe d'activité temporelle (TAC) croissante avec un temps minimal jusqu'au pic (TTP_{min}) supérieur à 25 minutes, était prédictif des gliomes de grade 2 avec mutation IDH. Le groupe avec une TAC décroissante et un TTP_{min} inférieur ou égal à 12,5 minutes était prédictif des gliomes sauvages avec IDH non muté, tandis que le groupe mixte correspondait aux tumeurs avec un TTP_{min} intermédiaire (supérieur à 12,5 minutes et inférieur ou égal à 25 minutes) et était prédictif des gliomes de grade 3 avec mutation IDH (55).

3 ASPECTS CONTEXTUELS ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Dans le cadre de la pratique clinique, il est crucial de détecter les gliomes agressifs le plus tôt possible afin de pouvoir les traiter rapidement sans retarder la prise en charge du patient, ce qui pourrait compromettre considérablement sa survie.

En revanche, dans le cas d'une forme non agressive, l'objectif principal est de maintenir une bonne qualité de vie.

Il est donc primordial d'identifier les formes agressives de lésions cérébrales présumées gliales, dès le diagnostic initial, afin d'orienter la prise en charge des patients.

Actuellement, l'IRM est considérée comme l'examen de référence pour caractériser, planifier le traitement et suivre les tumeurs cérébrales (31,56). Toutefois, dans de nombreux centres, la caractérisation initiale d'une lésion se base uniquement sur les séquences conventionnelles de l'IRM, faute d'accès à l'IRM multiparamétrique. Par conséquent, il est essentiel d'envisager une imagerie complémentaire telle que la TEP.

La TEP aux acides aminés est désormais fréquemment utilisée en complément de l'IRM conventionnelle, et est recommandée par le groupe « Response Assessment in Neuro-Oncology » (RANO) lors de l'évaluation clinique du gliome, en particulier lors du diagnostic initial, pour aider à la planification thérapeutique (32).

Cette étude fournit des informations importantes sur la valeur ajoutée de l'imagerie TEP dynamique à la ^{18}F -FDOPA par rapport aux séquences IRM conventionnelles pour identifier les gliomes agressifs selon la classification OMS 2021 des lésions cérébrales dans la pratique clinique.

Les patients inclus ont tous bénéficié d'une TEP dynamique à la ^{18}F -FDOPA et d'une IRM conventionnelle avec les séquences FLAIR, T1 avec et sans injection de contraste, dans le but de caractériser initialement une lésion cérébrale présumée gliale et de déterminer le traitement approprié. Les patients présentant des lésions gliales de haut grade évidentes à l'IRM et pour lesquels une intervention chirurgicale urgente était prévue n'ont pas bénéficié de TEP dynamique à la ^{18}F -FDOPA et n'ont donc pas été inclus dans l'étude.

Toutes les images d'IRM et de TEP dynamique ^{18}F -FDOPA ont été recalées avec l'image statique de la TEP à l'aide d'une transformation rigide. Toutes les images IRM et TEP dynamique ont été rééchantillonnées à la taille du voxel de l'image TEP statique en utilisant une interpolation linéaire si nécessaire, ce qui a permis d'obtenir des images finales avec des voxels isotropes de 2,7 mm et 1 mm respectivement pour les patients ayant bénéficié d'une TEP/TDM conventionnelle et d'une TEP/TDM numérique.

Sur les images IRM et TEP statiques, une première boîte de délimitation a été effectuée pour chaque lésion afin d'éviter notamment d'inclure des structures vasculaires pour l'IRM ou des zones présentant une captation physiologique en TEP telles que le striatum. Ensuite, une seconde boîte a été utilisée pour délimiter une zone de cerveau sain à l'intérieur d'un volume d'intérêt (VOI) en forme de croissant englobant les zones de matière grise et blanche positionnées sur le centre semi-ovale (zone de référence).

Détermination des seuils :

- **IRM séquence T1** : les images des séquences T1 ont toutes été normalisées indépendamment par rapport à leur signal moyen calculé dans la zone cérébrale saine. Une image de différence rehaussée par le contraste (diffCE) a été créée en soustrayant les images T1 sans CE des images T1 avec CE. Sur cette image et pour une meilleure objectivité, la segmentation tumorale a été réalisée de manière semi-automatique en sélectionnant les voxels dont le signal était **supérieur ou égal à la moyenne + deux écarts-types des valeurs dans la région du cerveau sain** dans la boîte de délimitation définie précédemment (57). Les lésions cérébrales ont été classées comme IRM positives (IRM+) ou négatives (IRM-) si un voxel était inclus dans la segmentation.
- **TEP séquence statique** : les images TEP statiques ont toutes été normalisées par la moyenne SUV du cerveau sain, ce qui a permis d'obtenir des images du rapport tumeur/bruit de fond (TBR). La segmentation TEP a également été réalisée de manière semi-automatique en utilisant un **seuil de 1,6 fois la moyenne SUV du cerveau sain** (47,58). De même, les lésions cérébrales ont été classées comme positives (TEP+) ou négatives (TEP-) en fonction de la présence d'un volume métabolique. Le TBR_{max} a été calculé comme la valeur maximale dans la segmentation résultante.
- **TEP séquence dynamique** : les paramètres dynamiques de la TEP ont été extraits uniquement dans le groupe de lésions TEP+. Le temps au pic (TTP) a d'abord été extrait au niveau de la VOI définie sur l'image statique pour s'adapter à la pratique clinique. Les lésions ont ensuite été **dichotomisées en fonction de la médiane du TTP extrait**. Comme il a été démontré que la TTP était affectée par la prémédication à la Carbidopa (59), le seuil a été calculé séparément sur les patients avec et sans prémédication à la Carbidopa puis appliqué en fonction de leur statut : **seuil de 8 min** pour les patients sans prémédication à la Carbidopa et **de 14 min** pour ceux avec prémédication à la Carbidopa. Les valeurs des voxels TTP inférieures ou égales au seuil correspondant au statut du patient vis-à-vis de la Carbidopa ont été intégrées dans la segmentation dynamique de la TEP, après avoir été extraites au niveau du voxel.

Un gliome agressif a été défini comme un gliome présentant des caractéristiques moléculaires péjoratives, selon la classification OMS 2021 des tumeurs cérébrales, c'est-à-dire présentant une délétion CDKN2A/B dans les astrocytomes IDH mutés ou des caractéristiques moléculaires de glioblastome dans les gliomes de type IDH sauvage, ou présentant un suivi clinico-radiologique compatible. Il est important de souligner que, dans le cadre de notre étude, cette dernière caractéristique était restreinte à une seule lésion.

Les gliomes de grade 3 de l'OMS n'ont pas été considérés comme agressifs car il s'agit d'une population hétérogène composée de gliomes de grade 3 authentiques et de gliomes de grade 2 prédominants avec des foyers de grade 3 (6).

Le délai avant l'échec du traitement (TTF) et la survie globale (OS) ont été évalués en tant que critères d'évaluation :

- TTF : intervalle de temps entre l'IRM initiale et la progression de l'IRM selon les critères RANO (56), en se concentrant spécifiquement sur la pente de croissance pour les gliomes de bas grade (60).
- OS : intervalle de temps entre l'IRM initiale et le décès.

Jusqu'à présent, à notre connaissance, aucune étude n'a encore évalué directement la valeur ajoutée potentielle de la réalisation d'une TEP aux acides aminés lors du diagnostic initial pour identifier les formes agressives des lésions cérébrales nouvellement diagnostiquées, selon la classification de l'OMS 2021, dans le contexte de la pratique clinique de routine.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la valeur ajoutée de la TEP dynamique à la ^{18}F -FDOPA par rapport à l'IRM conventionnelle, pour déterminer l'agressivité des lésions gliales suspectes au moment du diagnostic, dans le contexte de la pratique clinique de routine.

4 ARTICLE

Amino-acid PET as an adjunct to conventional MRI improves the identification of aggressive glial lesions at diagnosis

Adeline Zinsz¹, Celso Pouget^{2,3}, Fabien Rech^{4,5}, Luc Taillandier^{5,6}, Marie Blonski^{5,6}, Laetitia Imbert^{1,7}, Timothée Zaragori^{1,7}, Antoine Verger^{1,7}

¹Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging Platform, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, F-54000, Nancy, France (AZ; LI; TZ; AV).

²Department of Pathology, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France (CP).

³INSERM U1256, Université de Lorraine, Nancy, France (CP).

⁴Department of Neurosurgery, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France (FR).

⁵Centre de Recherche en Automatique de Nancy CRAN UMR 7039, CNRS, Université de Lorraine, Nancy, France (LT ; MB ; FR).

⁶Department of Neuro-Oncology, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France (LT ; MB).

⁷INSERM, IADI, UMR 1254 Université de Lorraine, F-54000, Nancy, France (LI ; TZ ; AV).

Running-title: Amino-acid PET for identification of aggressive brain lesion

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

Word count: 5841 (main text: 3890)

Abstract

Amino-acid PET is recommended for the initial diagnosis of brain lesions and for planning treatment, but its value for identifying aggressive lesions remains to be established. The current study therefore evaluates the added-value of dynamic ^{18}F -FDOPA PET as an adjunct to conventional MRI for determining the aggressiveness of presumed glial lesions at diagnosis.

Methods: Consecutive patients, with a minimal 1 year-follow-up, underwent contrast-enhanced (CE) MRI and dynamic ^{18}F -FDOPA PET to characterize their suspected glial lesion, in this intention-to-treat study. Lesions were classified semi-automatically by their CE MRI (MRI-/+) and PET (PET-/+) status. PET+ lesions were dichotomized by the median time-to-peak (TTP) of the time-activity curve. Aggressive lesions were either defined as lesions with dismal molecular characteristics based on the WHO 2021 classification of brain tumors or lesions with compatible clinico-radiological profiles. Time-to-treatment failure (TTF) and overall survival (OS) were evaluated.

Results: Of the 109 patients included, 46 had aggressive lesions (45 confirmed by histology and molecular analytics). PET detected 100% of aggressive lesions (vs. 85% sensitivity for CE MRI). Among the MRI negative lesions, 7/43 (16%) were aggressive and all were PET+. In the MRI+/PET+ group (n=61), a short TTP interval was associated with a worse TTF (10.3 vs. 22.2 months, $p=0.023$) and OS ($p=0.007$). The multivariate analysis found this to be independent of other confounding clinical factors.

Conclusion: Dynamic amino-acid PET provides additional information to conventional MRI on the potential aggressive nature of suspected glial lesions at diagnosis, which may be helpful to orient the optimal therapeutic strategy.

Key words: Glioma, Magnetic Resonance Imaging, fluorodopa F 18, positron emission tomography, dynamic

Key points:

- All aggressive newly-diagnosed gliomas exhibit amino-acid PET uptake.
- Contrast-enhanced MRI misses 16% of aggressive gliomas at initial diagnosis.
- Dynamic PET parameters are prognostic markers of survival in presumed glial lesions.

Importance of the Study:

In routine practice, no study has to date evaluated the use of amino acid PET in addition to conventional MRI to assess the potential aggressiveness of suspected glial lesions at diagnosis based on the recent WHO 2021 classification. The early characterization of such lesions is crucial for optimal patient management. The current study shows that dynamic amino-acid PET provides additional information to conventional MRI about the potential aggressiveness of suspected glial lesions at diagnosis. All aggressive glioma lesions exhibit amino-acid PET tracer uptake but 16% do not show any contrast enhancement on MRI. In addition, dynamic PET parameters are associated with survival, making them compelling prognostic biomarkers. Results of the current study may be generalized to other clinical PET centers as part of well-defined multicenter prospective trials.

INTRODUCTION

Magnetic resonance imaging (MRI) is currently the gold standard for characterizing brain lesions, planning treatment and monitoring brain tumors (1,2). Amino acid PET is nevertheless strongly recommended by the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group as an adjunct to conventional MRI all along the clinical course of glioma and in particular at the initial diagnosis to help plan treatment (3).

The World Health Organization (WHO) recently modified the classification of gliomas by including molecular parameters to improve associations with patient prognoses (4,5). The potential of ^{18}F -FDOPA PET, an amino-acid PET radiotracer, to characterize lesions at initial diagnosis based on these molecular parameters has been demonstrated using a novel application of dynamic parameters, in addition to conventional standard uptake value (SUV) static parameters (6,7). These dynamic parameters were reported to have an independent prognostic value over conventional SUV static parameters and those extracted from radiomics features in a machine-learning model study of 72 newly-diagnosed gliomas (7).

Identifying the aggressive potential of gliomas at the initial diagnosis is essential to guide the therapeutic strategy. If an aggressive form is missed and treatment is delayed, there is a significant negative impact on survival (8). Conversely for non-aggressive forms, maintaining a good quality of life with functional surgery alone is recommended (9).

Amino-acid PET imaging with ^{18}F -FDOPA has been shown to provide information for grading (10) and/or for the prognosis (11–14) of newly-diagnosed brain tumors.

However, to the best of our knowledge no study has to date directly evaluated the potential added-value of performing an amino-acid PET at the initial diagnosis to identify aggressive forms of newly-diagnosed brain lesions, according to the WHO 2021 classification (5), in the context of clinical routine practice.

The current study therefore assesses the added value of dynamic ^{18}F -FDOPA PET versus conventional MRI to determine the aggressiveness of suspected glial lesions at diagnosis, in the context of clinical routine practice.

MATERIAL AND METHODS

Patients

We identified consecutive patients referred to our department for an initial characterization of a suspected glial lesion between January 2013 to November 2021. All selected patients had undergone a conventional MRI with FLAIR, T1 with and without contrast enhancement (CE) sequences and dynamic ¹⁸F-FDOPA PET within one month, for the initial characterization of a suspected glial lesion. Patients with high-grade glial lesions evident on MRI and for whom urgent surgery was planned, did not undergo the dynamic ¹⁸F-FDOPA PET and were therefore not included in the study. Patients with a histological and a molecular diagnosis, based on tissue samples collected from stereotactic biopsies or tumor resection, no more than 60 days after the PET acquisition, were classified according to the WHO 2021 classification (5). Patients without histological confirmation were followed up clinically and radiologically for at least 1 year. An aggressive glioma was defined as a glioma with dismal molecular characteristics, based on the WHO 2021 classification of brain tumors e.g., an astrocytoma IDH-mutant with a CDKN2A/B deletion or a glioma IDH-wildtype with molecular glioblastoma features (5), or a glioma with a compatible clinico-radiological follow-up. WHO grade 3 gliomas were not considered as aggressive since they are a heterogeneous population comprised of genuine grade 3 gliomas and predominantly grade 2 gliomas with grade 3 foci (5). Time-to-treatment-failure (TTF) and overall survival (OS) were evaluated as endpoints. TTF was defined as the time interval between the initial MRI and MRI progression according to the RANO criteria (2), specifically focusing on the growth slope for low-grade gliomas (15). OS was defined at the time interval from the initial MRI to death.

The institutional ethics committee (Comité d'Éthique du CHRU de Nancy) approved the evaluation of the retrospective patient data and the trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244). The research complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

Histological and molecular diagnoses

Tumor samples collected during surgery or stereotactic biopsy samples (formalin-fixed paraffin embedded tissue) were reanalyzed and reclassified according to the WHO 2021 classification of brain tumors (5) by an experienced pathologist (C.P.)

Five micron paraffin sections were immersed in 10 mM sodium citrate buffer (pH 6) for 20 minutes at 97°C for dewaxing and antigen retrieval. Immunohistochemistry was performed in the Dako Autostainer Plus (Dako) with the Flex + Envision revelation system (Dako) using the following primary antibodies: ATRX (1/200, rabbit polyclonal, clone 2A12, Sigma-Aldrich,

Saint-Louis, MO, USA); P53 (prediluted, mouse monoclonal, clone DO-7, Agilent, Santa Clara, CA, USA); IDH1 R132H (1/70, mouse monoclonal, clone H09, Dianova, Hamburg, Germany).

In accordance with the WHO 2021 brain tumor diagnostic criteria, an astrocytoma diagnosis for a diffusely infiltrating glioma with astrocytic features, involved establishing the IDH mutation status by initially screening for expression of the IDH1 R132H mutation and the concomitant loss of nuclear ATRX staining. In the absence of IDH1 R132H and loss of ATRX staining and if P53 was overexpressed (> 10% intensely staining tumor cells), *IDH1* codon 132 or *IDH2* codon 172 missense mutations were screened by NGS DNA sequencing.

Astrocytomas IDH-mutant were designated as CNS WHO grade 2, 3 or 4, based on the recommended histo-molecular criteria such as mitotic activity, the presence of microvascular proliferation, necrosis, and a homozygous *CDKN2A/CDKN2B* deletion.

A diagnosis of oligodendroglioma, IDH-mutant with 1p19q codeletion was retained in the case of a diffusely infiltrating glioma, with evidence of an *IDH1/IDH2* mutation (by immunohistochemistry or DNA sequencing) combined with a deletion of the whole-arm of 1p and 19q (using PCR fragment analysis or comparative genomic hybridization). These gliomas were designated as CNS WHO grade 2 or 3 based on histological criteria, such as increased cellularity, mitotic count and the presence of microvascular proliferation and/or necrosis.

The diagnosis of a glioblastoma IDH-wildtype (WHO grade 4) was based either on the absence of an *IDH1/IDH2* mutation in a diffuse glioma with microvascular proliferations and/or necrosis, or the absence of these histopathologic criteria as evidenced by the presence of at least one of the following alterations: a *TERT* promoter mutation, a +7/-10 chromosome copy-number variation, or an *EGFR* gene amplification (16).

If the H3.3 p.G35R (G34R) or p. G35V (G34V) mutation was detected by DNA sequencing, a diagnosis of diffuse hemispheric glioma, H3 G34 mutant (CNS WHO grade 4) was established.

Image acquisition

PET/CT

Patients were examined with a conventional PET/CT camera (Biograph 6 True Point; Siemens Healthineers®) or a digital PET/CT camera (Vereos; Philips®) after the injection of respectively 3 and 2 MBq/Kg of ¹⁸F-FDOPA. Patients were required to fast for at least 4 hours before the scan, and some patients, from March 2016 to October 2017 and February 2018 to September 2020, received Carbidopa 1 hour prior to the injection of the radiotracer to increase striatal dopaminergic activity and tumor uptake. Static and dynamic PET/CT images were acquired and reconstructed using the same protocols detailed elsewhere (7).

MRI

All patients underwent a conventional MRI scan with at least T1 sequences with and without CE and one FLAIR sequence within one month of the PET/CT scan. A bias field correction was performed using the N4 algorithm with the head area considered as the region of interest (17).

Image preprocessing and semi-automatic segmentation

All MRI and dynamic ^{18}F -FDOPA PET images were co-registered with static PET images using a rigid transformation. All the MRI and dynamic PET images were resampled to the voxel size of the PET static image using linear interpolation resulting in final images with 2.7 mm and 1 mm isotropic voxels respectively for patients acquired on conventional PET/CT and digital PET/CT.

On MRI and static PET images, a bounding box was first delineated for each lesion by a nuclear medicine physician (A.Z.) using the LifeX software (lifexsoft.org) to specifically avoid including vessel structures in the MRI or areas with physiologic uptake, such as the striatum, in the PET. The same nuclear medicine physician (A.Z.) also delineated a healthy brain area within a crescent-shaped volume of interest (VOI) encompassing gray and white matter areas positioned on the semi-oval center (18).

T1 MRI sequences

T1 sequence images were all independently normalized to their average signal computed in the healthy brain area. A contrast-enhanced difference image (diffCE) was generated by subtracting T1 images without CE from T1 images with CE. On this image and for a more objective appraisal, tumor segmentation was performed semi-automatically by selecting voxels with a signal superior or equal to the mean + two standard deviations of the values in the healthy brain region within the previously defined bounding box (19). Brain lesions were classified as MRI positive (MRI+) or negative (MRI-) according to whether or not any voxels were included in the segmentation.

Static PET

Static PET images were all normalized to healthy brain SUV_{mean} to yield tumor to background ratio (TBR) images. PET segmentation was performed semi-automatically based on a 1.6-fold SUV_{mean} healthy brain threshold (18,20). Brain lesions were classified as PET positive (PET+) or negative (PET-) according to the presence or absence of a metabolic volume.

All final segmentations were visually inspected by an experienced physician (A.V.) to confirm the quality of the methods applied.

Dynamic PET

Dynamic PET parameters were only extracted from the PET+ group of lesions. To account for patient movement during the dynamic imaging process, the initial step involved the registration of each dynamic frame on the associated CT image. Dynamic images were then denoised with the highly constrained local back-projection reconstruction (HYPR-LR) method (21) using previously described parameters (22). Time-to-peak (TTP) was first extracted at the level of the VOI defined on the static image to adapt to the clinical practice. Lesions were then dichotomized according to the median of the TTP retrieved. As TTP has been shown to be affected by Carbidopa premedication (23), the threshold was computed separately in patients that received Carbidopa premedication and those that did not and applied to patients depending on their premedication status.

TTP values were also extracted at the voxel level ¹² and TTP voxel values inferior or equal to the threshold corresponding to the patient's Carbidopa status were integrated into the dynamic PET segmentation.

To compare the spatial distribution information provided by CE MRI, static and dynamic PET parameters, the percentage of voxels that they were included in the segmentations obtained on MRI, static and dynamic PET images were first calculated at the individual level and then averaged for the whole population in the MRI+/PET+ group.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as percentages and continuous variables as medians (first quartiles; third quartiles). Intergroup comparisons were performed with the chi-squared test for categorical variables and the Kruskal Wallis test for continuous variables. The diagnostic performances of MRI (diffCE) and static PET images to identify an aggressive glioma were calculated using the MRI or PET positivity and histological confirmation or the clinico-radiological follow-up as a reference. Diagnostic performances of dynamic PET parameters were calculated within the PET+ groups by dichotomizing the population based on the median TTP and according to their Carbidopa status. Multivariate linear regression analysis was performed to test for associations between survival and groups dichotomized according to the binarized TTP in presence of clinical features such as age, sex, overall WHO status and surgery as confounding factors. Survival curves were estimated with the Kaplan-Meier method and compared to the log-rank test. A p value < 0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (Version 25) and R software version 4.1.1 (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTS

Patient characteristics

One hundred and nine patients (53.9 [37.7;63.4] years old, 47 women) were included in the analysis, 86 patients had a histological and molecular diagnosis. The median time interval was 14.0 [7.0;20.0] days between PET and the MRI and 22.5 [12.25;57.25] days between PET and the histological/molecular diagnosis.

Forty-six lesions were defined as aggressive gliomas (45 based on the histo-molecular diagnosis and 1 from the clinico-radiological follow-up).

As depicted in Figure 1, 20 brain lesions were classified as MRI-/PET-, 5 as MRI+/PET-, 23 as MRI-/PET+ and 61 as MRI+/PET+. All the PET+ voxels showed a FLAIR hypersignal. Detailed characteristics of the four groups are presented in Table 1. All the data is provided in Supplemental Table 1.

Diagnostic performances

In the overall population, the diagnostic performances of MRI for identifying aggressive lesions based on positivity had a sensitivity of 85%, a specificity of 57% and an accuracy of 69%, compared to PET that had a sensitivity of 100%, a specificity of 40% and an accuracy of 65%. When dichotomizing the PET+ group according to the TTP, a PET+ lesion with a short TTP identified an aggressive glioma with a sensitivity of 67%, a specificity of 71% and an accuracy of 69%. Within the MRI- lesions (43 lesions, representing the MRI-/PET- and MRI-/PET+ groups), 7 (16%) lesions were defined as aggressive, all PET +. In MRI- lesions, a short TTP was associated with an accuracy of 85% for identifying aggressive glioma. Figure 2 shows a representative example of an MRI- aggressive brain lesion that is PET+ with a short TTP.

Survival analysis

Aggressive gliomas were associated with shorter survival times when compared to non-aggressive lesions (combining non-aggressive gliomas and non-glial lesions) with TTF of 8.6 vs. 69.4 months and OS of 24.0 months vs. not reached (both with $p < 0.001$). Within the MRI-/PET+ lesions, a short TTP was associated with a worse TTF (9.4 vs. 69.4 months $p = 0.013$, Figure 3, not significant for OS). Within the MRI+/PET+ group, a PET+ lesion with a short TTP was associated with both a worse TTF (10.3 vs. 22.2 months, $p = 0.023$) and OS (24.0 months vs. not reached, $p = 0.007$) (see Kaplan-Meier curves in Figure 4). Within this MRI+/PET+ group, the multivariate analysis confirmed that a short TTP remained an independent predictor of TTF and OS (respectively hazard ratio, $HR = 2.91$ [1.47;5.73] for TTF and $HR = 3.61$

[1.38;9.47] for OS) when confounding clinical factors (such as age, sex, overall WHO status and surgery) were included.

Voxel-wise analysis

On average in the whole MRI+PET+ group, MRI+ segmentations shared 8.0% (maximum 53.0%) of common voxels with PET+, from which 3.5% (maximum 27.0%) of PET+ voxels associated with a short TTP. Figure 5 summarizes the common voxels shared by the two modalities.

DISCUSSION

The current study provides 3 key insights into the added-value of dynamic ^{18}F -FDOPA PET imaging over conventional MRI sequences which allow to identify suspected glial lesions that are potentially aggressive, based on to the WHO 2021 classification and in the context of routine clinical practice. Firstly, all aggressive gliomas examined were PET positive. Secondly, at the initial diagnosis, 16% of MRI negative brain tumors were aggressive gliomas with a worse TTF that could be readily identified by dynamic ^{18}F -FDOPA PET due to PET positivity and their characteristically short TTP intervals. Thirdly, within the MRI+/PET+ group, TTP dynamic ^{18}F -FDOPA PET parameters were significantly associated with survival, independently of confounding clinical factors. The voxel-wise analysis confirmed that the information provided by static and dynamic ^{18}F -FDOPA PET is distinct from the information provided by CE MRI. These three findings are discussed in more detail below.

Amino-acid PET is predominantly recommended for glioma recurrences (24). However, its added-value at the initial diagnosis has been confirmed to guide the biopsy (25), surgery and radiotherapy planning (26). Determining the aggressiveness of a newly-diagnosed brain tumor is important since the treatment of a diffuse glioma may differ depending on whether or not it is aggressive (16). Conventional MRI remains the gold standard for characterizing a newly- diagnosed brain lesion and contrast-enhancement is a potential marker of aggressiveness (16). Even though specialized centers use multiparametric MRI, most brain lesions examined by neuro-oncology departments, are solely initially diagnosed based on conventional MRI sequences. The current study demonstrates that amino-acid PET is a complementary imaging tool to determine the aggressiveness of suspected glial lesions at diagnosis.

As shown in Figure 1 and Table 1, it is striking that all aggressive lesions that required urgent medical care were PET+. This was only the case for 85% of CE MRI lesions which is indicative of aggressive entities being missed by solely restricting the evaluation of newly-diagnosed brain lesions to conventional MRI. However, the specificity of static amino-acid PET for detecting brain lesions was lower than that of conventional MRI (41% vs. 57%) but this can be compensated for by adding the dynamic amino-acid PET information (specificity of 71%).

In our study, 16% (7/43) of MRI negative gliomas were in fact aggressive entities. This shows that it is not uncommon for conventional MRI to misreport aggressive gliomas as low grade lesions (15) (see Figure 2). In contrast, amino-acid PET detected aggressive lesions with a sensitivity of 100% and dynamic PET parameters were associated with an accuracy of 85% and a shorter TTF (Figure 3). Dynamic amino-acid PET is therefore a useful addition to conventional MRI to identify all aggressive forms of glioma, particularly those without contrast-enhancement on the initial MRI (“false” low grade glioma).

Our results also show that the population of newly-diagnosed MRI+/PET+ lesions are predominantly aggressive gliomas (n=39, 64%) and that this MRI+/PET+ group was associated with a shorter TTF and OS when compared to other groups defined in Table 1 (respectively, a median TTF of 15.4 vs. 69.4 months, $p < 0.001$ and a median OS of 57.2 vs. not reached, $p < 0.001$, results not shown). This is consistent with previous studies evaluating the use of amino-acid PET at the initial diagnosis of newly-diagnosed brain tumors that also identified a correlation with survival (27,28). Our current results point to associations between dynamic amino-acid PET parameters and TTF and OS (Figure 4). Among the relatively homogeneous populations of MRI-/PET+ and MRI+/PET+ lesions, a PET+ lesion with a shorter TTP interval was associated with a shorter TTF for the patient. The data highlights that dynamic information is essential for formulating a prognosis that is based on outcomes of newly-diagnosed brain lesions, particularly in case of MRI negative lesions and also if the lesion is MRI+/PET+. This can have a potentially significant clinical impact in terms of adapting the therapeutic strategy. This issue is particularly relevant for elderly patients presenting with MRI+/PET+ lesions, suggestive of an aggressive lesion but not amenable to biopsy/surgery, and for whom the oncology strategy is oriented by prognostic biomarkers.

Given the clinical impact of these 3 key points, dynamic amino acid PET should be systematically proposed as an adjunct to conventional MRI for the characterization of newly-diagnosed brain lesions.

It should be noted that the MRI+/PET+ group included 2 histologically defined non-glioma lesions, one case of cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation and one case of inflammatory demyelinating lesion. This reaffirms the caveat that amino-acid PET, as well as contrast-enhanced MRI, are very sensitive methods with potential pitfalls when dealing with highly inflammatory lesions (29). Interestingly, both the amyloid angiopathy and demyelinating lesion had longer TTP intervals on the dynamic PET acquisitions.

In contrast to the PET+ lesion, none of the newly-diagnosed MRI-/PET- brain lesions were aggressive. Among the 20 MRI-/PET- lesions, 15 were non-aggressive gliomas. It is important to bear in mind that with amino acid PET, 15 to 20% of gliomas exhibit no radioligand uptake (30). The MRI+/PET- group included a limited number of lesions (n=5): one granulomatosis and 4 non-aggressive gliomas.

As previously stated, the accuracy of amino-acid PET can be further enhanced by adding the dynamic ^{18}F -FDOPA PET information. As the literature does not provide any clearly defined threshold to interpret the time activity curve of dynamic amino-acid PET (20), we split our population into two equal sub-groups based on the median TTP interval. The multivariate analysis confirmed that the dynamic TTP parameter is a prognostic factor that is independent of confounding clinical variables such as age, sex, overall WHO status and surgery. Interestingly, the dynamic TTP parameter provided additional information to conventional MRI since the voxel-wise analysis found a lower proportion of common voxels between MRI+ segmentations based on contrast-enhancement images and segmentations based on the

median TTP (only 3.5% common voxels on average, as illustrated in Figure 5). This is an important observation since amino-acid uptake, and in particular kinetic uptake depends on tumor vascularization, in the same way as contrast enhancement in MRI, but it also depends on numerous other physio-pathological factors such as cell proliferation and subsequent passive back diffusion which explains most of the specific amino-acid PET uptake observed (31) compared to CE MRI. Dynamic variations in amino-acid PET provide most of the prognostic information (32). Our current study also analyzes survival which correlates more closely with patient outcome.

Our current study has several limitations. Firstly, the selection criteria for aggressive gliomas were based on the WHO 2021 classification of brain tumors (5), which clearly distinguishes IDH-wildtype from IDH-mutant tumors and identifies a specific group with poor prognosis consisting of astrocytomas IDH-mutant with a homozygous *CDKN2A/B* deletion (grade 4). This distinction is reinforced by the fact that TTF and OS were clearly different between our two defined sub-populations. All of the grade 3 gliomas should also have been included in the aggressive glioma group, but these are very heterogeneous lesions according to the new WHO 2021 classification of brain tumors and encompass both astrocytomas and oligodendrogliomas. Secondly, not all of our patients underwent biopsy or surgery which reflects the clinical nature of the cohort and that some patients, particularly the elderly, were not amenable to surgery. It is nevertheless worth noting that only one brain lesion not evaluated by biopsy or surgery was considered as an aggressive glioma. This was an MRI+/PET+ lesion in an 85-year-old woman that was highly suggestive of an aggressive component. Thirdly, the definition of semi- automatic thresholds for the segmentation of CE MRI and PET volumes can also be discussed as a limitation, but it was based on data from the literature (18,20) and as such should allow reproducible application in clinical practice. To provide greater clarity, brain lesions were defined solely on their CE MRI and PET volume positivity, thereby ignoring the extent of the lesion volume, which may of course have a significant prognostic value. Moreover, only conventional MRI was considered in the present study and available multiparametric MRI sequences were not assessed (33). The availability of multiparametric MRI, in particular spectroscopy, is often limited to a few centers. Further studies which directly compare amino- acid PET and multiparametric MRI in the characterization of newly-diagnosed brain lesions are warranted.

To summarize, in clinical practice, dynamic amino-acid PET provides additional information to conventional MRI in terms of identifying potentially aggressive suspected glial lesions at diagnosis, which may be advantageous to guide the therapeutic strategy. All aggressive gliomas were PET+ lesions. Dynamic amino acid PET, by virtue of providing distinct information from conventional CE MRI, is particularly relevant to identify aggressive gliomas among the MRI- but also the MRI+/PET+ newly-diagnosed lesions and thereby also contributing to prognosis. These results should now be extrapolated to other clinical PET centers, to evaluate the feasibility of applying the approach in clinical routine practice, as part of well-defined multicentric prospective trials.

Funding: none

Conflict of interest: none

Authorship: All authors contributed to: 1) the study's conception and design or analysis and interpretation of the data, or both (AZ; CP; LI; TZ; AV) 2) the drafting of the manuscript or revising it critically for important intellectual content (AZ; CP; TZ; AV) or 3) the final approval of the submitted manuscript (CP; LT; MB; FR; LI; TZ; AV).

Data Availability: All the data is available in the Supplemental Table 1 file.

Acknowledgments: We thank Petra Neufing for the English language editing.

References

1. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics*. 2017;14(2):307-320. doi:10.1007/s13311-016-0507-6
2. Leao DJ, Craig PG, Godoy LF, Leite CC, Policeni B. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for Gliomas: Practical Approach Using Conventional and Advanced Techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(1):10-20. doi:10.3174/ajnr.A6358
3. Albert NL, Weller M, Suchorska B, 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. *NEUONC*. 2016;18(9):1199-1208. doi:10.1093/neuonc/now058
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
6. Ginet M, Zaragori T, Marie PY, et al. Integration of dynamic parameters in the analysis of 18F-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(6):1381-1390. doi:10.1007/s00259-019-04509-y
7. Zaragori T, Oster J, Roch V, et al. 18 F-FDOPA PET for the Noninvasive Prediction of Glioma Molecular Parameters: A Radiomics Study. *J Nucl Med*. 2022;63(1):147-157. doi:10.2967/jnumed.120.261545
8. Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, et al. Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas. *JAMA*. 2012;308(18):1881. doi:10.1001/jama.2012.12807
9. Obara T, Blonski M, Brzenczek C, et al. Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. *Front Oncol*. 2020;10:574679. doi:10.3389/fonc.2020.574679
10. Janvier L, Olivier P, Blonski M, et al. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clinical Nuclear Medicine*. 2015;40(9):e429-e435. doi:10.1097/RLU.0000000000000897

11. Verger A, Metellus Ph, Sala Q, 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*. 2017;44(8):1306-1311. doi:10.1007/s00259-017-3668-6
12. Isal S, Gauchotte G, Rech F, et al. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II-III gliomas. *Br J Radiol*. 2018;91(1084):20170803. doi:10.1259/bjr.20170803
13. Patel CB, Fazzari E, Chakhoyan A, 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(2):399-409. doi:10.1007/s11060-018-2877-6
14. Xiao J, Jin Y, Nie J, Chen F, Ma X. Diagnostic and grading accuracy of 18F-FDOPA PET and PET/CT in patients with gliomas: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):767. doi:10.1186/s12885-019-5938-0
15. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2003;53(4):524-528. doi:10.1002/ana.10528
16. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
17. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al. N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29(6):1310-1320. doi:10.1109/TMI.2010.2046908
18. Unterrainer M, Vettermann F, Brendel M, et al. Towards standardization of 18F-FET PET imaging: do we need a consistent method of background activity assessment? *EJNMMI Res*. 2017;7(1):48. doi:10.1186/s13550-017-0295-y
19. Girard A, Le Reste PJ, Metais A, et al. Combining 18F-DOPA PET and MRI with perfusion-weighted imaging improves delineation of high-grade subregions in enhancing and non-enhancing gliomas prior treatment: a biopsy-controlled study. *J Neurooncol*. 2021;155(3):287-295. doi:10.1007/s11060-021-03873-w
20. Law I, Albert NL, Arbizu J, 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):540-557. doi:10.1007/s00259-018-4207-9
21. Floberg JM, Mistretta CA, Weichert JP, Hall LT, Holden JE, Christian BT. Improved kinetic analysis of dynamic PET data with optimized HYPR-LR: Improved dynamic PET analysis with HYPR-LR. *Med Phys*. 2012;39(6Part1):3319-3331. doi:10.1118/1.4718669

22. Ahrari S, Zaragori T, Rozenblum L, et al. Relevance of Dynamic 18F-DOPA PET Radiomics for Differentiation of High-Grade Glioma Progression from Treatment-Related Changes. *Biomedicines*. 2021;9(12):1924. doi:10.3390/biomedicines9121924
23. Bros M, Zaragori T, Rech F, et al. Effects of Carbidopa Premedication on 18F- FDOPA PET Imaging of Glioma: A Multiparametric Analysis. *Cancers*. 2021;13(21):5340. doi:10.3390/cancers13215340
24. Verger A, Kas A, Darcourt J, Guedj E. PET Imaging in Neuro-Oncology: An Update and Overview of a Rapidly Growing Area. *Cancers*. 2022;14(5):1103. doi:10.3390/cancers14051103
25. Verburg N, Koopman T, Yaqub MM, et al. Improved detection of diffuse glioma infiltration with imaging combinations: a diagnostic accuracy study. *Neuro-Oncology*. 2020;22(3):412-422. doi:10.1093/neuonc/noz180
26. Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, 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*. 2013;15(8):1058-1067. doi:10.1093/neuonc/not002
27. Ninatti G, Sollini M, Bono B, et al. Preoperative [11C]methionine PET to personalize treatment decisions in patients with lower-grade gliomas. *Neuro-Oncology*. 2022;24(9):1546-1556. doi:10.1093/neuonc/noac040
28. Kunz M, Albert NL, Unterrainer M, et al. Dynamic 18F-FET PET is a powerful imaging biomarker in gadolinium-negative gliomas. *Neuro-Oncology*. 2019;21(2):274-284. doi:10.1093/neuonc/noy098
29. Renard D, Collombier L, Laurent-Chabalier S, et al. 18F-FDOPA-PET in pseudotumoral brain lesions. *J Neurol*. 2021;268(4):1266-1275. doi:10.1007/s00415-020- 10269-9
30. Zaragori T, Castello A, Guedj E, et al. Photopenic Defects in Gliomas With Amino- Acid PET and Relative Prognostic Value: A Multicentric 11C-Methionine and 18F-FDOPA PET Experience. *Clin Nucl Med*. 2021;46(1):e36-e37. doi:10.1097/RLU.00000000000003240
31. Pöpperl G, Kreth FW, Herms J, et al. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med*. 2006;47(3):393-403.

32. Verger A, Imbert L, Zaragori T. Dynamic amino-acid PET in neuro-oncology: a prognostic tool becomes essential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(13):4129-4132. doi:10.1007/s00259-021-05530-w

33. Sawlani V, Patel MD, Davies N, et al. Multiparametric MRI: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumour-like lesions. *Insights Imaging*. 2020;11(1):84. doi:10.1186/s13244-020-00888-1

Figure legend

Figure 1. Distribution of the population into the 4 groups, (A) MRI- PET-, (B) MRI + PET-, (C) MRI- PET+, (D) MRI+ PET+ by final diagnosis. In light blue, non-glioma lesions, in dark blue, non-aggressive glioma lesions, in red, aggressive glioma lesions.

Figure 2. Right frontal cingulate lesion, in a 50-year-old woman, diagnosed as a glioblastoma IDH-wildtype, according to the WHO 2021 classification. (A) MRI T1 contrast-enhanced sequence with absence of contrast enhancement within the lesion, (B) MRI T2 FLAIR sequence with FLAIR hypersignal within the lesion, (C) Static ^{18}F -FDOPA PET image with intense uptake in the lesion, (D) Time activity curve of dynamic ^{18}F -FDOPA PET showing a typical wash-in/wash out curve pointing to an aggressive lesion (time-to-peak of 6.6 minutes).

Figure 3. Kaplan-Meier curves of the time-to-treatment-failure (TTF) in the MRI-PET+ group dichotomized by the median of the TTP of the time-activity curve. TTP: Time-to-peak.

Figure 4. Kaplan-Meier curves of the time-to-treatment-failure (TTF, in A) and overall survival (OS, in B) in the MRI+PET+ group dichotomized by the median of the TTP of the time-activity curve. TTP: Time-to-peak.

Figure 5. Venn diagram of the mean common voxels in the MRI, static PET and dynamic PET segmentations of the MRI+PET+ group.

Figure 1.

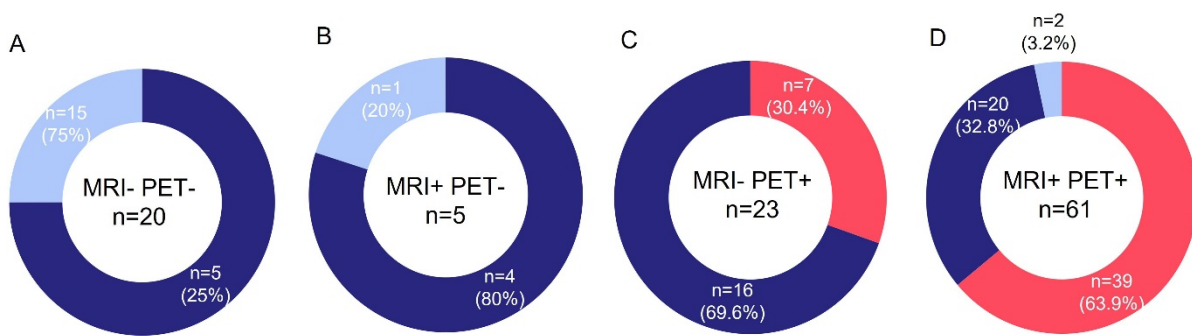


Figure 2.

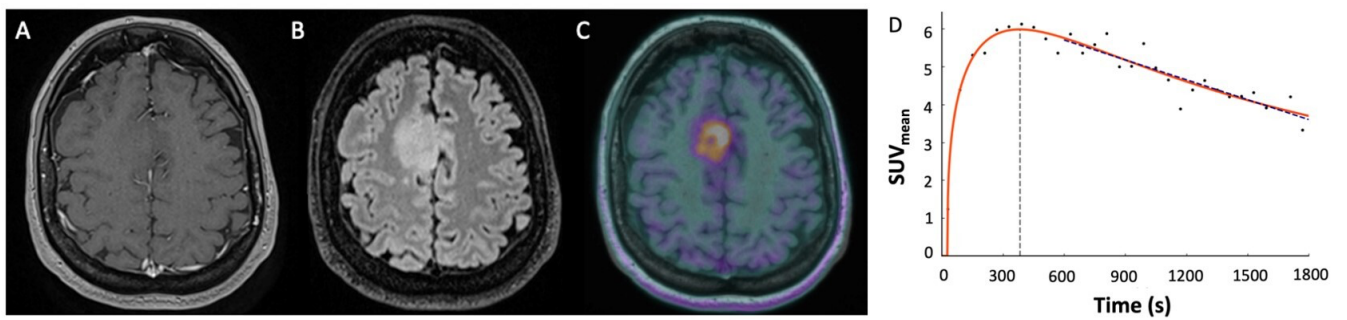


Figure 3.

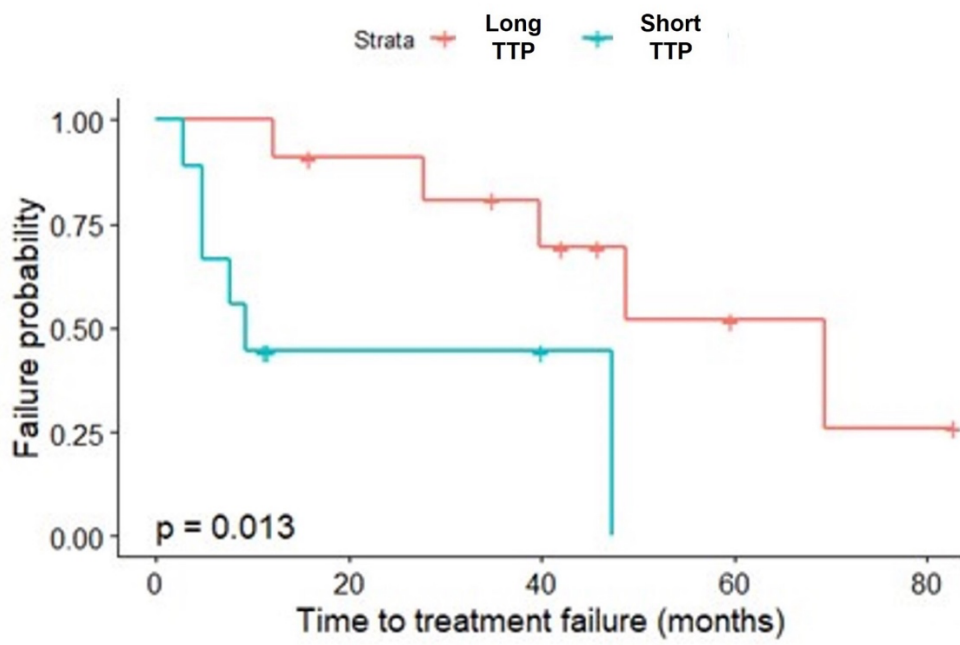


Figure 4.

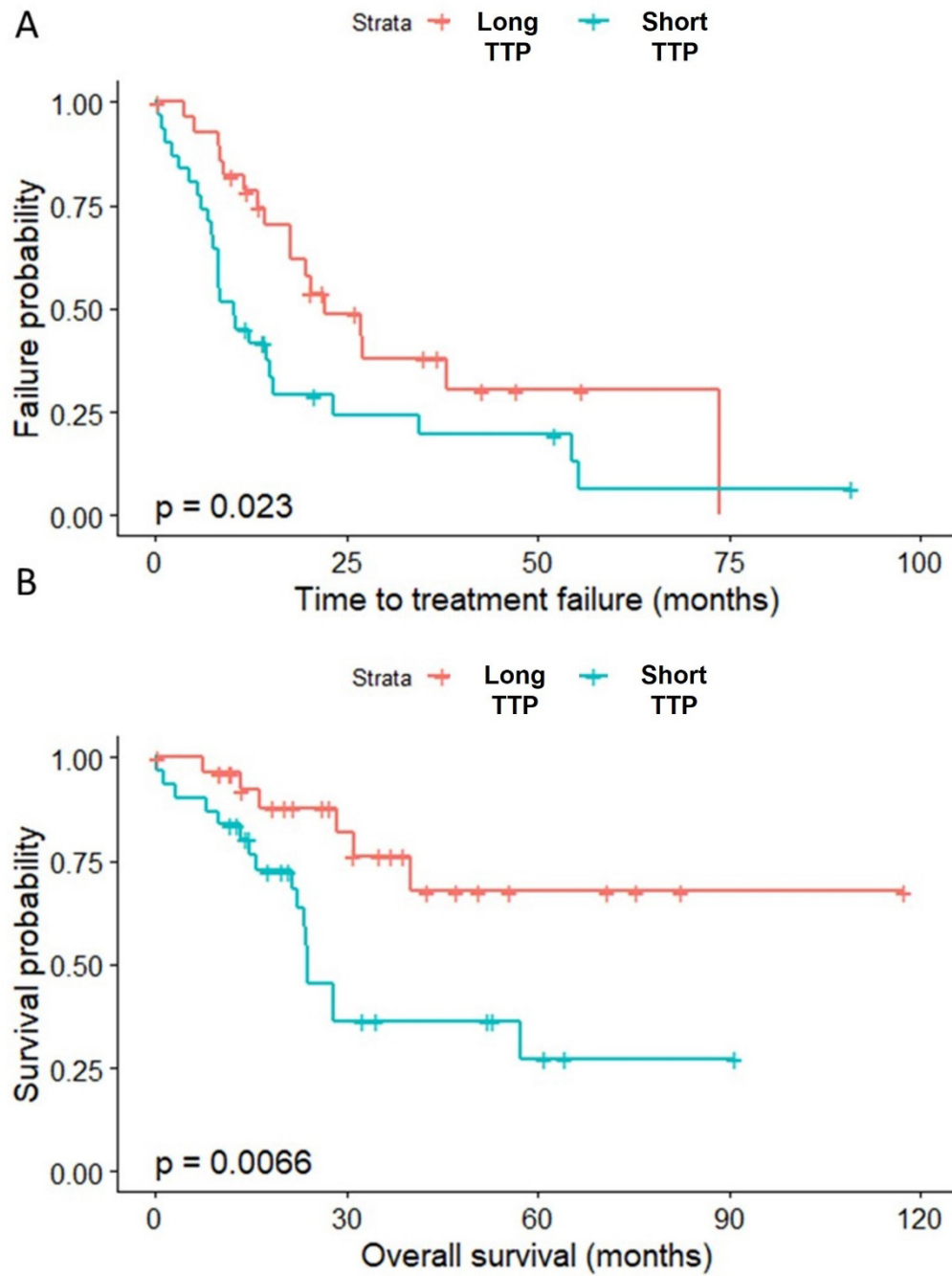


Figure 5.

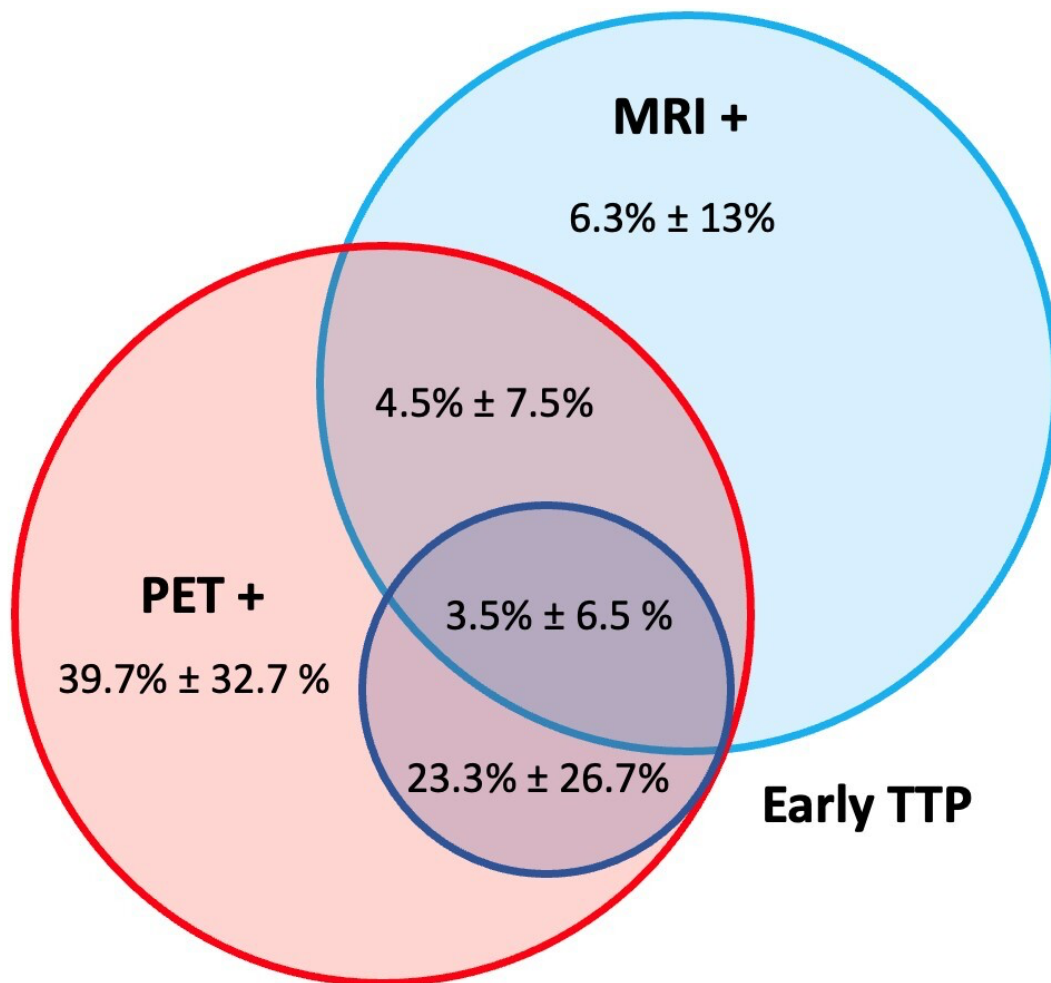


Table 1. Patient characteristics

Groups	MRI- PET-	MRI+ PET-	MRI- PET+	MRI+ PET+	<i>p</i> value
Patients	20 (18.3%)	5 (4.6%)	23 (21.1%)	61 (56%)	
Age (years)	49.8 [37.2 ;63.6]	35.5 [27.9 ;54.8]	50 [35.4 ;63.8]	55.2 [41.5 ;63.4]	0.40
Sex (female)	8 (40%)	1 (20%)	9 (39.1%)	29 (47.5%)	0.61
Status performance index					0.53
WHO 1	18 (90%)	5(100%)	20 (87%)	52 (85.2%)	
WHO 2	2 (10%)	0 (0%)	2(8.7%)	9 (14.8%)	
WHO 3	0 (0%)	0 (0%)	1(4.3%)	0 (0%)	
WHO 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Aggressive lesion	0 (0%)	0 (0%)	7 (30.4%)	39 (63.9%)	<0.001*
Non glial lesion	5 (25%)	1 (20%)	0 (0%)	2 (3.2%)	
Demyelinating	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.6%)	
Cystic dilatation of a Virchow Robin space	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Granulomatosis	1 (5%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	
Amyloid angiitis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.6%)	
Microvascular	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Non-aggressive glioma lesion	15 (75%)	4 (80%)	16 (69.6%)	20 (32.8%)	
Astrocytoma, IDH-mutant	6 (30%)	4 (80%)	3 (13.1%)	15 (24.6%)	
Oligodendroglioma, IDH-mutant with 1p19q codeletion	0 (0%)	0 (0%)	7 (30.4%)	5 (8.2%)	
Low grade glioma with clinico-radiological compatible profile	9 (45%)	0 (0%)	6 (26.1%)	0	
Aggressive glioma lesion	0 (0%)	0 (0%)	7 (30.4%)	39 (63.9%)	
Astrocytoma, IDH-mutant, grade 4	0 (0%)	0 (0%)	0	4 (6.6%)	
Glioblastoma IDH-wildtype	0 (0%)	0 (0%)	6 (26.1%)	32 (52.5%)	
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.3%)	2 (3.2%)	

High grade glioma with clinico-radiological compatible profile	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.6%)	
Histology (surgery or biopsy)	6 (30%)	4 (80%)	17 (73.9%)	59 (96.7%)	<0.001*
WHO 2021 grade glioma					0.01*
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
2	4 (66.6%)	3 (75%)	5 (29.4%)	14 (23.7%)	
3	1 (16.7%)	1 (25%)	4 (23.5%)	5 (8.5%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	7 (41.2%)	38 (64.4%)	
NA	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (5.9%)	2 (3.4%)	

*p value < 0.05; WHO: World Health Organization. ‡ % of lesion with short time-to-peak dynamic PET parameters

Supplemental Table 1. Patient characteristics

Patient	Sex (female)	Age	Overall WHO performance index	Histology (0; biopsy. 1; surgery)	WHO 2021	WHO GRADE 2021	Aggressiveness (0; non-aggressive. 1; aggressive)	CE MRI (0; negative. 1; positive)	PET (0; negative. 1; positive)	Carbidopa	TTP (binarized)	TTF_months	TTF (events)	OS_months	OS (events)
1	0	62.22	1	1	3B	4	1	1	1	0	1	2.33	1	14.87	1
2	1	70.65	1	1	3B	4	1	1	1	1	0	8.6	1	31.17	1
3	0	59.39	1	1	3B	4	1	1	1	0	0	8.93	1	11.87	0
4	1	30.47	1	1	3A	4	1	1	1	0	0	10.17	0	10.17	0
5	0	54.47	2	1	3B	4	1	1	1	1	0	5.13	1	7.67	1
6	1	41.46	1	1	2A	2	0	1	1	0	0	13.7	0	13.7	0
7	1	63.5	1	1	3B	4	1	1	1	1	0	17.7	1	31.2	0
8	1	74.14	1	1	2A	*	0	1	1	1	0	47.3	0	47.3	0
9	0	65.25	1	1	2B	3	0	0	1	0	0	82.77	0	82.77	0
10	0	31.26	1	1	2A	3	0	1	1	0	0	20.3	1	117.5	0
11	1	73.69	2	1	3B	4	1	1	1	0	0	0.5	0	0.5	0
12	0	41.44	1	1	2B	2	0	1	1	1	0	42.87	0	42.87	0
13	1	19.82	1	1	3C	4	1	1	1	1	1	23.3	1	52.97	0
14	0	51.19	1	1	3B	4	1	1	1	1	0	14.3	1	28.53	1
15	1	58.21	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	7.5	1	24	1
16	1	69.46	1	1	3B	4	1	1	1	0	0	11.7	1	16.53	1
17	0	68.16	2	1	3C	4	1	1	1	1	1	3.07	1	3.3	1
18	0	39.85	1	1	3A	4	1	1	1	0	0	21.9	0	21.9	0
19	0	71.3	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	8.6	1	32.6	0
20	1	65.14	1	1	2A	2	0	1	1	1	0	55.7	0	55.7	0
21	0	28.56	1	1	2A	3	0	0	1	1	0	27.87	1	64.1	0
22	1	56.2	1	1	3B	4	1	0	1	0	1	11.6	0	11.6	0

23	0	27.42	1	1	2B	2	0	0	1	0	0	48.73	1	109.37	0
24	0	58.53	1	1	2A	2	0	1	1	0	0	73.7	1	82.53	0
25	0	71.83	1	1	3B	4	1	0	1		NA	10.5	1	19.43	1
26	0	62.43	1	1	2B	2	0	0	1	1	0	59.67	0	59.67	0
27	0	61.21	2	1	3B	4	1	1	1	0	1	8.23	1	10	1
28	0	32.28	1	1	2B	3	0	0	1	1	0	39.77	1	71.1	0
29	1	59.12	1	1	3B	4	1	1	1	0	0	8.3	1	18.47	0
30	0	22.63	1	1	2A	2	0	1	1	0	1	11.83	0	11.83	0
31	1	74.89	1	1	3B	4	1	1	1	1	0	13.4	1	13.4	1
32	1	50.16	1	1	3B	4	1	1	1	0	1	6.07	1	13.03	0
33	0	59.95	1	1	2B	2	0	1	1	1	0	35.17	0	35.17	0
34	1	66.78	1	1	2B	2	0	0	1	1	1	47.33	1	53.13	0
35	1	28.01	1	1	2A	2	0	1	1	1	1	34.5	1	34.73	0
36	0	57.86	2	1	1A		0	1	1	0	0	20.47	0	20.47	0
37	0	45.19	1	1	2A	2	0	1	1	0	1	90.93	0	90.93	0
38	1	39.3	1	1	3B	4	1	0	1	0	1	2.8	1	4.93	0
39	1	33.58	1	1	2A	2	0	1	1	1	0	26.3	0	26.3	0
40	0	65.08	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	10.6	1	13.33	1
41	0	40.36	1	1	2A	2	0	1	1	1	0	26.8	1	50.8	0
42	0	63.38	2	1	3B	4	1	1	1	1	1	0.97	1	15.93	1
43	1	54.26	1	1	2B	2	0	0	1	1	0	45.9	0	45.9	0
44	1	21.26	1	1	2A	2	0	1	1	1	1	52.2	0	52.2	0
45	1	57.28	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	15.13	1	27.87	1
46	0	68.92	1	1	3B	4	1	0	1	0	1	4.8	1	19.13	0
47	1	35.87	1	1	3A	4	1	1	1	0	1	55.4	1	64.37	0
48	1	49.97	1	1	3B	4	1	0	1	0	1	4.83	1	12.5	0
49	1	62.79	1	1	3B	4	1	1	1	0	1	8.23	1	17.67	0
50	0	66.09	1	1	3B	4	1	1	1	1	0	37.03	0	37.03	0
51	1	26.66	1	1	2A	3	0	1	1	1	0	19.73	1	40.03	1

52	0	54.11	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	15.37	1	21.53	1
53	0	56.62	1	1	2A	2	0	1	1	1	0	27.03	1	39.13	0
54	0	53.88	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	0.4	1	0.4	1
55	1	33.77	1	1	2B	2	0	0	1	1	0	69.4	1	79.73	0
56	0	48.88	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	10.3	1	23.73	1
57	1	52.56	1	1	3A	4	1	1	1	1	1	4.53	1	8.07	1
58	1	49.24	1	1	3B	4	1	1	1	0	0	3.83	1	10.2	0
59	1	66.02	1	1	3B	4	1	1	1	0	1	8.2	1	57.23	1
60	0	72.76	2	1	3B	4	1	1	1	1	1	1.37	1	1.37	1
61	1	47.07	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	7.67	1	22.47	1
62	0	55.24	1	1	2A	3	0	1	1	0	0	17.63	1	75.63	0
63	1	56.99	2	1	3B	4	1	1	1	1	0	22.17	1	27.47	0
64	0	33.25	1	1	2A	3	0	0	1	1	0	34.93	0	34.93	0
65	0	57.97	1	1	3B	4	1	1	1	0	0	12.03	0	12.03	0
66	1	36.93	1	1	2A	*	0	0	1	0	1	11.37	0	11.37	0
67	1	35.1	1	1	2A	3	0	1	1	0	1	20.93	0	20.93	0
68	0	73.31	2	1	3B	4	1	0	1	1	1	9.37	1	10.97	1
69	0	55.12	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	14.67	1	19.9	0
70	0	32.06	2	1	3C	4	1	0	1	1	1	7.73	1	37.73	1
71	0	48.77	1	1	3B	4	1	1	1	0	1	12.37	1	28.03	1
72	1	41.43	1	1	2B	2	0	1	1	0	1	14.07	0	14.83	0
73	0	32.78	1	1	2B	3	0	1	1	1	1	54.43	1	61.1	0
74	1	53.64	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	6.87	1	23.4	1
75	0	58.3	1	1	3B	4	1	1	1	1	1	5.57	1	24.03	1
76	0	37.01	1	1	2B	2	0	1	1	1	0	38,00	1	71.1	0
77	0	44.78	1	0	2C		0	0	1	1	1	40.07	0	40.07	0
78	1	85.42	2	0	3D		1	1	1	0	1	14.4	0	14.4	0
79	0	37.7	1	0	2C		0	0	1	0	0	16.03	0	16.03	0
80	0	50.24	1	0	2C		0	0	1	1	0	42.17	0	42.17	0

81	1	59.74	3	0	2C		0	0	1	0	0	12.13	1	12.13	1
82	0	83.72	1	0	1D		0	1	1		NA	13.2	0	13.2	0
83	1	47.37	1	0	2C		0	0	1		NA	17.67	0	17.67	0
84	0	74.47	1	0	2C		0	0	1		NA	107.47	1	117.47	0
85	0	54.84	1	1	2A	2	0	1	0			23.3	1	66.43	0
86	1	78.4	1	1	2A	*	0	0	0			13.87	1	19.37	0
87	1	62.77	1	1	2A	2	0	0	0			56.07	0	56.4	0
88	1	27.87	1	1	2A	3	0	1	0			17.47	1	61.3	0
89	0	30.99	1	1	2A	2	0	0	0			22.13	0	22.13	0
90	0	25.97	1	1	2A	3	0	0	0			30.33	1	60.5	0
91	0	35.5	1	1	2A	2	0	1	0			61.1	0	61.1	0
92	0	38.08	1	1	2A	2	0	0	0			29.1	0	29.1	0
93	0	23.49	1	1	2A	2	0	1	0			65.73	0	65.73	0
94	0	52.06	1	1	2A	2	0	0	0			17,00	0	17	0
95	0	29.86	1	0	2C		0	0	0			14.4	0	14.4	0
96	0	64.78	1	0	1C		0	1	0			18.83	0	18.83	0
97	1	43.47	1	0	1A		0	0	0			84.83	0	84.83	0
98	1	66.84	2	0	1B		0	0	0			24.9	0	24.9	0
99	0	53.93	1	0	2C		0	0	0			29.2	0	29.2	0
100	0	34.64	1	0	1C		0	0	0			11.77	0	11.77	0
101	0	47.45	2	0	2C		0	0	0			34.93	0	34.93	0
102	1	46.43	1	0	2C		0	0	0			28.4	0	28.4	0
103	0	70.97	1	0	2C		0	0	0			47.77	0	47.77	0
104	0	55.54	1	0	2C		0	0	0			46.77	0	46.77	0
105	0	56.41	1	0	1B		0	0	0			24.2	0	24.2	0
106	1	38.44	1	0	1E		0	0	0			42.87	0	42.87	0
107	1	69.76	1	0	2C		0	0	0			21.63	0	21.63	0
108	0	65.99	1	0	2C		0	0	0			43.33	0	43.33	0
109	1	23.16	1	0	2C		0	0	0			12.13	0	12.13	0

WHO 2021 (World Health Organization) : 1.Non-glioma lesion: (A) Demyelinating (B) Cystic dilatation of a Virchow Robin space (C) Granulomatosis (D) Amyloid angiitis (E) Microvascular; **2.Non-aggressive glioma lesion:** (A) Astrocytoma IDH-mutant (B) Oligodendroglioma, IDH-mutant with 1p19q codeletion (C) Low grade glioma with clinico-radiological compatible profile; **3.Agressive glioma lesion:** (A) Astrocytoma, IDH-mutant, grade IV (B) Glioblastoma IDH-wildtype (C) Diffuse hemispheric glioma, H3 G34 mutant (D) High grade glioma with clinico-radiological compatible profile.

TTF: Time-to-treatment-failure; OS: Overall survival; WHO: World Health Organization; CE: Contrast enhancement; TTP: Time-to-peak

NA: Not applicable; (*): diffuse astrocytoma, without other indication

5 DISCUSSION

Les résultats de cette étude mettent en évidence l'importance de l'utilisation des séquences dynamiques de l'imagerie TEP à la ¹⁸F-FDOPA, en complément des séquences IRM conventionnelles pour identifier les gliomes agressifs selon la classification OMS 2021 des lésions cérébrales présumées gliales, dans la pratique clinique.

La TEP aux acides aminés est recommandée dans les gliomes, principalement au stade de la récurrence de la maladie (61). Toutefois, sa valeur ajoutée lors du diagnostic initial a été confirmée pour guider la biopsie (62), la chirurgie et la planification de la radiothérapie (63).

L'identification des formes agressives des gliomes est essentielle lors du diagnostic initial des patients afin de mieux adapter la stratégie thérapeutique. En effet, le traitement d'un gliome diffus peut différer selon qu'il soit agressif ou non (21).

Trois éléments clés se dégagent de cette étude :

1. Tous les gliomes agressifs sont TEP +

Un total de 109 patients a été inclus, parmi lesquels 46 lésions ont été définies comme des gliomes agressifs. L'imagerie TEP a permis de détecter avec succès toutes les lésions agressives, nécessitant des soins médicaux urgents. Ce n'était le cas que de 85 % des lésions IRM CE, ce qui suggère que certaines entités agressives peuvent être manquées en examinant les lésions cérébrales nouvellement diagnostiquées uniquement à l'aide de l'IRM conventionnelle et avoir un risque significatif sur la survie du patient.

Ainsi, l'imagerie TEP se révèle être un outil essentiel pour la détection des gliomes agressifs avec une sensibilité de 100 % permettant ainsi un traitement précoce sans retarder la prise en charge des patients.

2. 16 % des lésions agressives ne sont pas détectées par l'IRM

L'IRM conventionnelle est considéré comme l'examen de référence pour caractériser une lésion cérébrale nouvellement diagnostiquée. Bien que le rehaussement de contraste soit généralement considéré comme un indicateur d'agressivité (21), il est reconnu qu'un nombre non négligeable de gliomes de bas grade, qui ne présentent pas de rehaussement, peuvent néanmoins se comporter comme des formes plus agressives.

Dans notre étude, nous avons constaté que 16 % des lésions qui ne présentaient pas de rehaussement à l'IRM (7/43) étaient en réalité des gliomes agressifs. Cela met en évidence le fait que les présentations trompeuses de gliomes de bas grade à l'IRM conventionnelle existent et ne sont pas rares (60).

Même si l'IRM multiparamétrique est utilisée dans des centres spécialisés, dans la plupart des services de neuro-oncologie, les patients présentant une lésion cérébrale nouvellement

diagnostiquée ne sont étudiés qu'avec des séquences d'IRM conventionnelle. Par conséquent, il est essentiel d'envisager une imagerie complémentaire telle que la TEP, pour améliorer la détection et la caractérisation des lésions agressives.

3. Les séquences TEP dynamiques sont associées aux lésions agressives et à la survie

Dans notre étude, nous avons observé qu'en ajoutant une séquence TEP dynamique à la ¹⁸F-FDOPA, il était possible d'identifier facilement les lésions agressives qui avaient initialement été diagnostiquées comme négatives à l'IRM. Cette approche a montré une précision de 85%.

La variation dynamique de la TEP aux acides aminés est principalement rapportée comme fournissant des informations pronostiques (64). C'est la raison pour laquelle nous avons choisi d'analyser également la survie des patients étudiés, mieux corrélée au devenir du patient.

Il a été observé une corrélation entre les paramètres dynamiques de la TEP aux acides aminés et le délai avant l'échec du traitement ainsi que la survie globale.

Parmi des populations relativement homogènes de lésions IRM-/TEP+ ou IRM+/TEP+, une lésion TEP+ avec un TTP précoce était associée à un TTF plus faible pour le patient:

- IRM-/TEP+ : 9,4 vs 69,4 mois
- IRM+/TEP+ : 10,3 vs 22,2 mois

Ces résultats sont cohérents avec des études antérieures étudiant l'intérêt de l'évaluation lors du diagnostic initial de tumeurs cérébrales nouvellement diagnostiquées avec la TEP aux acides aminés (55,65).

Ces informations renforcent le fait que les informations dynamiques sont essentielles pour le pronostic de l'issue d'une lésion cérébrale nouvellement diagnostiquée, en particulier en cas de lésion IRM- ou même si la lésion est IRM+/TEP+.

Cela peut avoir un impact important dans la pratique clinique pour adapter la stratégie thérapeutique.

C'est particulièrement le cas pour les patients âgés avec des lésions IRM+/TEP+, suggérant des lésions agressives mais sans possibilité de planifier une biopsie/chirurgie et pour lesquels, l'adaptation de la stratégie de traitement doit être effectuée avec l'aide de biomarqueurs pronostiques.

Le paramètre dynamique, TTP, était un facteur pronostique indépendant des facteurs cliniques tels que l'âge, le sexe, le statut de performance selon l'OMS et la réalisation d'une intervention chirurgicale dans les analyses multivariées.

Il est intéressant de souligner que les paramètres statiques (TBR) et dynamiques (TTP) ont apporté des informations complémentaires dans l'identification d'une forme agressive de

gliome, puisque l'analyse, par voxel, a révélé une faible proportion de voxels communs entre la segmentation IRM+ basée sur le rehaussement de contraste des images et la segmentation basée sur le TBR et la médiane du TTP, avec seulement 8,0 % (avec un maximum de 53,0 %) et 3,5 % (avec un maximum de 27,0 %) de voxels communs en moyenne, respectivement.

Cette dernière observation est importante car la captation des acides aminés, et en particulier leur cinétique, dépend de la vascularisation de la tumeur, tout comme le rehaussement du contraste en IRM, mais elle dépend également de nombreux autres facteurs physio-pathologiques tels que la prolifération cellulaire ou la rétrodiffusion passive, ce qui explique en grande partie que la captation observée avec la TEP aux acides aminés (66) soit plus spécifique que celle de l'IRM.

4. Autres résultats

Comme mentionné précédemment, toutes les lésions agressives ont été détectées par la TEP. Cependant, il convient de noter que la spécificité des paramètres statiques de la TEP aux acides aminés pour la détection des lésions cérébrales était inférieure à celle de l'IRM conventionnelle (40 % contre 57 %). Elle peut être compensée par l'ajout des paramètres dynamiques avec une spécificité de 71 %.

Un autre point important est représenté par cette population de lésions nouvellement diagnostiquées IRM+/TEP+, majoritairement représentée par des gliomes agressifs (n=39, 64%). Cette population était associée à un TTF et une OS plus faibles que les autres groupes de lésions (respectivement TTF médian à 15,4 vs. 69,4 mois, $p<0,001$ et OS médian à 57,2 vs. non atteint, $p<0,001$, résultats non montrés). Ces résultats mettent en évidence la capacité de classer les lésions agressives, mais surtout la capacité de prédire un paramètre objectif essentiel, à savoir la survie des patients.

Il convient de noter que dans le groupe IRM+/TEP+, les deux seules lésions non gliomateuses définies histologiquement étaient représentées par un cas d'angiopathie amyloïde cérébrale associée à une inflammation et un cas de lésion démyélinisante inflammatoire, ce qui corrobore le fait que la TEP aux acides aminés, ainsi que l'IRM avec rehaussement de contraste, sont des méthodes très sensibles avec des pièges potentiels représentés par des lésions fortement inflammatoires (67). Il est intéressant de souligner que l'angiopathie amyloïde et la lésion démyélinisante présentaient toutes deux des intervalles TTP plus longs sur les acquisitions dynamiques de la TEP.

Par ailleurs, toutes les lésions cérébrales nouvellement diagnostiquées dans le groupe IRM-/TEP- étaient des lésions non agressives. Parmi les 20 lésions IRM-/PET-, 15 étaient des gliomes non agressifs. Il convient de garder à l'esprit qu'avec la TEP aux acides aminés, 15 à 20 % des gliomes ne présentent aucune captation (68).

Le groupe IRM+/PET- présentait un nombre limité de lésions (n=5). Elles étaient représentées par une granulomatose et 4 gliomes non agressifs.

6 LIMITES

Certaines limites peuvent être discutées en ce qui concerne nos résultats actuels comme son caractère rétrospectif et monocentrique, qui restreint la généralisation des résultats obtenus.

Le choix des critères de sélection pour les gliomes agressifs était basé sur la classification OMS 2021 des tumeurs cérébrales, qui distingue clairement les tumeurs IDH sauvages, des tumeurs IDH mutés et identifie un groupe spécifique de mauvais pronostic représenté par les astrocytomes IDH mutés avec délétion CDKN2A/B homozygote (grade 4). Cette distinction est renforcée par le fait que le TTF et l'OS étaient clairement différents entre nos deux sous-populations définies.

Inclure également les gliomes de grade 3 dans nos lésions de gliome agressif aurait également été une option, mais ce groupe comporte des lésions hétérogènes selon la nouvelle classification OMS 2021 des tumeurs cérébrales comprenant à la fois des astrocytomes et des oligodendrogliomes, avec des taux de survies différents. Effectivement, le taux de survie à 1 an, 5 ans et 10 ans, tous âges confondus, est de 67,1 % (intervalle de confiance à 95 % : 66,3-67,9), 31,7 % (intervalle de confiance à 95 % : 30,9-32,6) et 22,9 % (intervalle de confiance à 95 % : 22,1-23,8) respectivement pour les astrocytomes. Pour les oligodendrogliomes, ces taux sont de 88,8 % (intervalle de confiance à 95 % : 87,8-89,7), 65,7 % (intervalle de confiance à 95 % : 64,0-67,3) et 51,5 % (intervalle de confiance à 95 % : 49,4-53,6), selon le rapport statistique du CBTRUS 2015-2019 (5).

Par ailleurs, tous les patients n'ont pas bénéficié d'une biopsie ou d'une intervention chirurgicale, ce qui est conforme à la pratique clinique où, chez certains patients, en particulier les personnes âgées, cette option chirurgicale n'est pas réalisable.

La catégorie de patients présentant la plus grande proportion de données anatomopathologiques manquantes était observée dans le groupe IRM-/TEP-, indiquant des lésions à faible risque avec des profils clinico-radiologiques compatibles. Sur les 20 lésions identifiées dans le groupe IRM-/TEP-, 14 d'entre elles ne disposaient pas de diagnostic histologique. Parmi ces lésions suspectes radiologiquement au départ de lésion gliale, une présentait un profil de démyélinisation, deux présentaient une dilatation kystique de l'espace de Virchow Robin, une présentait un profil de granulomatose et une autre était de nature microvasculaire. Les neuf autres présentaient un profil compatible avec un gliome de bas grade.

Il faut néanmoins noter qu'une seule lésion cérébrale sans biopsie ni chirurgie a été considérée comme un gliome agressif. Il s'agissait d'une femme de 85 ans avec une lésion IRM+/PET+, hautement suggestive d'une composante agressive.

La définition de seuils semi-automatiques pour la segmentation des volumes d'IRM CE et de TEP peut également être discutée, mais elle a été réalisée à partir des données de la littérature (47,58) et permet d'être utilisée avec reproductibilité dans la pratique clinique.

Pour une meilleure compréhension, les lésions cérébrales ont été définies uniquement en fonction de la positivité de leur volume à l'IRM CE et à la TEP, ignorant ainsi l'étendue du volume de la lésion, qui peut bien sûr avoir une valeur pronostique significative.

Bien que l'absence d'acquisition simultanée TEP/IRM puisse être considérée comme une limitation, nous avons jugé que les conséquences étaient négligeables en raison du court intervalle entre les deux examens (< 1 mois).

Par ailleurs, seule l'IRM conventionnelle a été étudiée dans la présente étude, sans évaluer les séquences d'IRM multiparamétriques disponibles (69). Par conséquent, il est justifié de mener d'autres études comparant directement la TEP aux acides aminés et l'IRM multiparamétrique dans la caractérisation des lésions cérébrales nouvellement diagnostiquées. Il convient de rappeler que l'IRM multiparamétrique peut être limitée en termes de disponibilité dans certains centres.

7 PERSPECTIVES

L'imagerie TEP en neuro-oncologie est un domaine en pleine expansion.

De nouveaux radiotraceurs TEP ont récemment été développés pour se concentrer sur de nouveaux mécanismes physiopathologiques des tumeurs cérébrales. Des aspects tels que la perfusion tumorale, avec l'utilisation des radiotraceurs $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ et $^{13}\text{N-NH}_3$, l'angiogenèse avec le peptide Arg-Gly-Asp (RGD) par exemple, ainsi que les voies de la neuroinflammation avec la protéine translocatrice (TSPO), ont suscité un intérêt important (70). Il convient de noter que les résultats obtenus jusqu'à présent sont très préliminaires et qu'il est nécessaire de mener des études de validation pour les confirmer.

Deux grandes voies de recherche pour les radiotraceurs se démarquent :

La première approche se concentre sur l'utilisation des radiotraceurs TEP dans le domaine du théranostique. Au cours des dernières années, l'exploration des cibles théranostiques dans les gliomes de haut grade a suscité un intérêt croissant. En effet, ces cibles pourraient être utilisées non seulement pour le diagnostic, mais également pour la thérapie à l'aide de radioligands.

Trois cibles principales ont été étudiées :

- **PSMA** : L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est une cible intéressante en raison des nombreuses études qui lui ont été consacrées, notamment dans le cancer de la prostate, où l'expression du PSMA est fortement corrélée à l'absorption du traceur. Cette approche théranostique pourrait être transposée aux gliomes de haut grade en utilisant le couple $^{68}\text{Ga}[\text{Ga-PSMA}]/^{177}\text{Lu}[\text{Lu-PSMA}]$, qui cible spécifiquement le PSMA fortement exprimé par l'endothélium vasculaire tumoral (71). Ainsi, il serait possible d'administrer un agent ciblant le PSMA afin de détruire sélectivement les vaisseaux sanguins qui irriguent le tissu tumoral (72). Cela permettrait d'obtenir des doses élevées de traitement dans les régions tumorales, tout en préservant les tissus normaux qui ne présentent généralement pas d'expression de PSMA.
- **CXCR4** : L'agent TEP $^{68}\text{Ga}[\text{Ga-Pentixafor}]$, ainsi que sa version thérapeutique associée, $^{177}\text{Lu}[\text{Lu-Pentixather}]$, ont été développés comme de nouveaux agents prometteurs pour l'imagerie des tumeurs cérébrales et de la thérapie interne vectorisée. Ils se lient spécifiquement au récepteur de la chimiokine C-X-C de type 4 (CXCR4), présent à la surface des cellules favorisant la croissance et la progression tumorale (73,74). Une surexpression de CXCR4 a été observée dans plusieurs types de cancer, notamment dans les gliomes de haut grade. Cette approche thérapeutique pourrait potentiellement améliorer les taux de survie chez un sous-ensemble de patients présentant cette surexpression (75).

- **LAT-1** : Comme mentionné précédemment, la TEP aux acides aminés cible spécifiquement le transporteur d'acides aminés de type L 1 (LAT-1) en utilisant des radiotraceurs tels que ^{18}F -FET, ^{18}F -DOPA ou ^{11}C -méthionine. Ces radiotraceurs sont largement étudiés et couramment utilisés en pratique clinique. Par conséquent, le traitement par 4-L-[^{131}I] iodo-phénylalanine, ou ^{131}I -IPA, est en cours de développement pour permettre le traitement des gliomes de haut grade qui surexpriment ce transporteur, ce traduisant par une forte fixation sur l'imagerie TEP.

En ciblant des récepteurs ou des facteurs spécifiques, la voie du théranostique ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement des gliomes agressifs, qui sont associés à une morbidité importante et à un pronostic sombre, en particulier pour les glioblastomes. Cela pourrait permettre d'améliorer les taux de survie, notamment en cas de récurrence où les options de traitement sont très limitées.

Le second domaine de recherche majeur consiste à explorer l'utilisation des radiotraceurs TEP afin de sélectionner les patients éligibles aux thérapies ciblées en neuro-oncologie et d'évaluer leur réponse.

Parmi ces traitements, on retrouve les inhibiteurs IDH, pour lesquels de nouveaux radiotraceurs TEP, tels que les analogues radiomarqués de la triazinediamine ou de la butyl-phényl sulfonamide, sont en développement (76–78) ainsi que les inhibiteurs de PARP radiomarqué au fluor-18 (79). Ces outils de sélection et de surveillance permettraient aux cliniciens de choisir les patients éligibles et d'évaluer par la suite l'impact de ces traitements sur les tumeurs cérébrales, facilitant ainsi la prise de décision thérapeutique.

Depuis l'émergence du champ radiomique, qui consiste à extraire des caractéristiques morphologiques, statistiques et texturales au niveau du voxel, plusieurs études réalisées en neuro-oncologie ont montré des précisions prometteuses allant de 85 % à 95 % (80–83). Cependant, il est important de souligner que ce processus demeure complexe et encore difficile à mettre en œuvre, tandis que la valeur ajoutée par rapport aux analyses conventionnelles reste à définir. Néanmoins, il offre la possibilité d'obtenir des résultats à l'échelle individuelle.

Dans le prolongement de cette étude, dans une approche de type « clustering », il serait possible d'analyser les relations à l'échelle du voxel entre les valeurs extraites des images TEP dynamiques, TEP statiques et IRM et de dégager des groupes de voxels au comportement similaire. Cette approche vise principalement à fournir une aide à l'interprétation en identifiant, par exemple, une association entre la proportion des groupes de voxels au sein d'une tumeur et une survie plus courte, suggérant une lésion plus agressive. De plus, elle permettrait de mettre en évidence les paramètres qui ont contribué à cette association.

8 CONCLUSION

En pratique clinique, la TEP dynamique aux acides aminés fournit des informations complémentaires à l'IRM conventionnelle sur le potentiel d'agressivité des lésions cérébrales présumées gliales, nouvellement diagnostiquées, ce qui permet d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique chez ces patients.

- Tous les gliomes agressifs étaient positifs en TEP.
- 16% des tumeurs cérébrales négatives à l'IRM lors du diagnostic initial étaient des gliomes agressifs avec un TTF moins bon, et peuvent être facilement identifiés par l'ajout d'une TEP dynamique à la ^{18}F -FDOPA.
- Dans le groupe IRM+/PET+, les paramètres de la TEP dynamique à la ^{18}F -FDOPA ont été significativement associés à la survie, indépendamment des facteurs cliniques confondants.

Elle devrait être proposée systématiquement en complément de l'IRM conventionnelle pour la caractérisation des lésions cérébrales nouvellement diagnostiquées avec la TEP aux acides aminés.

Ces résultats peuvent maintenant être extrapolés à d'autres centres de TEP clinique, afin d'évaluer sa faisabilité en routine, par le biais d'essais prospectifs multicentriques bien définis.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Kim JH, Park SH, Han J, Ko PW, Kwon D, Suk K. Gliome database: a comprehensive web-based tool to access and analyze glia secretome data. *Database*. 1 janv 2020;2020:baaa057.
2. Jha MK, Kim JH, Song GJ, Lee WH, Lee IK, Lee HW, et al. Functional dissection of astrocyte-secreted proteins: Implications in brain health and diseases. *Progress in Neurobiology*. mars 2018;162:37-69.
3. Philips T, Rothstein JD. Oligodendroglia: metabolic supporters of neurons. *Journal of Clinical Investigation*. 1 sept 2017;127(9):3271-80.
4. Colonna M, Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu Rev Immunol*. 26 avr 2017;35(1):441-68.
5. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro-Oncology*. 5 oct 2022;24(Supplement_5):v1-95.
6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2 août 2021;23(8):1231-51.
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*. juin 2016;131(6):803-20.
8. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. *Acta Neuropathol*. nov 2018;136(5):805-10.
9. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol*. avr 2019;137(4):683-7.
10. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol*. 23 juin 2020;bpa.12866.
11. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, et al. cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification: cIMPACT-NOW initiative. *Brain Pathology*. nov 2017;27(6):851-2.

12. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, et al. Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy. *Acta Neuropathol.* janv 2017;133(1):1-3.
13. Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol.* avr 2018;135(4):639-42.
14. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.* mars 2018;135(3):481-4.
15. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, et al. cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathol.* 22 mai 2019;bpa.12732.
16. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* juill 2020;30(4):844-56.
17. Figarella-Branger D, Appay R, Metais A, Tauziède-Espariat A, Colin C, Rousseau A, et al. La classification de l'OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central. *Annales de Pathologie.* oct 2022;42(5):367-82.
18. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. *JCO.* 10 juill 2012;30(20):2559-65.
19. Trinh VA, Patel SP, Hwu WJ. The safety of temozolomide in the treatment of malignancies. *Expert Opinion on Drug Safety.* juill 2009;8(4):493-9.
20. Hafazalla K, Sahgal A, Jaja B, Perry JR, Das S. Procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) versus temozolomide chemotherapy for patients with low-grade glioma: a systematic review. *Oncotarget.* 14 sept 2018;9(72):33623-33.
21. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* mars 2021;18(3):170-86.
22. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med.* 20 févr 2014;370(8):709-22.
23. Mellingshoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, Burris HA, Maher EA, Janku F, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin Cancer Res.* 15 août 2021;27(16):4491-9.

24. Hanna C, Kurian KM, Williams K, Watts C, Jackson A, Carruthers R, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of olaparib and temozolomide for recurrent glioblastoma: results of the phase I OPARATIC trial. *Neuro-Oncology*. 18 déc 2020;22(12):1840-50.
25. Obara T, Blonski M, Brzenczek C, Mézières S, Gaudeau Y, Pouget C, et al. Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. *Front Oncol*. 28 oct 2020;10:574679.
26. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *JCO*. 20 janv 2013;31(3):337-43.
27. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre JY, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *JCO*. 20 janv 2013;31(3):344-50.
28. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrmel KS, Sjøvik K, Unsgård G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Annals of Oncology*. août 2017;28(8):1942-8.
29. 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.
30. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, Young J, Han SJ, Chunduru P, et al. Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *JAMA Oncol*. 1 avr 2020;6(4):495.
31. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics*. avr 2017;14(2):307-20.
32. 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. *NEUONC*. sept 2016;18(9):1199-208.
33. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro-Oncology* [Internet]. 6 août 2015 [cité 13 mai 2023]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/17/9/1188/1360348/Consensus-recommendations-for-a-standardized-Brain>

34. Perez-Larraya JG, Lahutte M, Petrirena G, Reyes-Botero G, Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. *Neuro-Oncology*. 1 mai 2012;14(5):667-73.
35. Galanaud D, Nicoli F, Figarella-Branger D, Roche P, Confort-Gouny S, Le Fur Y, et al. Spectroscopie par résonance magnétique des tumeurs cérébrales. *Journal de Radiologie*. juin 2006;87(6):822-32.
36. 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. *JCO*. 10 avr 2010;28(11):1963-72.
37. Verger A, Arbizu J, Law I. Role of amino-acid PET in high-grade gliomas: limitations and perspectives. *Q J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. sept 2018 [cité 13 mai 2023];62(3). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R39Y2018N03A0254>
38. De Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard JF. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *EMC-Radiologie 1*. 2003; Disponible sur: https://tp.physique.usherbrooke.ca/experiences_fichiers/Gamma-Tomographie/web/Principe_tomographie_positrons.pdf
39. Herholz K, Holzer T, Bauer B, Schroder R, Voges J, Ernestus RI, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology*. 1 mai 1998;50(5):1316-22.
40. 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*. mars 2018;45(3):443-51.
41. Li Z, Kaiser L, Holzgreve A, Ruf VC, Suchorska B, Wenter V, et al. Prediction of TERTp-mutation status in IDH-wildtype high-grade gliomas using pre-treatment dynamic [18F]FET PET radiomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2021;48(13):4415-25.
42. 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*. oct 2015;25(10):3017-24.
43. Seibyl JP, Chen W, Silverman DHS. 3,4-Dihydroxy-6-[18F]-Fluoro-L-Phenylalanine Positron Emission Tomography in Patients With Central Motor Disorders and in Evaluation of Brain and Other Tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*. nov 2007;37(6):440-50.
44. Papin-Michault C, Bonnetaud C, Dufour M, Almairac F, Coutts M, Patouraux S, et al. Study of LAT1 Expression in Brain Metastases: Towards a Better Understanding of the Results of Positron Emission Tomography Using Amino Acid Tracers. *Debinski W, éditeur. PLoS ONE*. 8 juin 2016;11(6):e0157139.

45. Youland RS, Kitange GJ, Peterson TE, Pafundi DH, Ramiscal JA, Pokorny JL, et al. The role of LAT1 in 18F-DOPA uptake in malignant gliomas. *J Neurooncol.* janv 2013;111(1):11-8.
46. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2022;49(2):632-51.
47. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2019;46(3):540-57.
48. 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. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 1 nov 2003;30(11):1561-7.
49. 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.
50. Lizarraga KJ, Allen-Auerbach M, Czernin J, DeSalles AAF, Yong WH, Phelps ME, et al. ¹⁸F-FDOPA PET for Differentiating Recurrent or Progressive Brain Metastatic Tumors from Late or Delayed Radiation Injury After Radiation Treatment. *J Nucl Med.* janv 2014;55(1):30-6.
51. Wardak M, Schiepers C, Cloughesy TF, Dahlbom M, Phelps ME, Huang SC. 18F-FLT and 18F-FDOPA PET kinetics in recurrent brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2014;41(6):1199-209.
52. 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.
53. 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.
54. Ginet M, Zaragori T, Marie PY, Roch V, Gauchotte G, Rech F, et al. Integration of dynamic parameters in the analysis of 18F-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2020;47(6):1381-90.
55. 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.* 14 févr 2019;21(2):274-84.

56. Leao DJ, Craig PG, Godoy LF, Leite CC, Policeni B. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for Gliomas: Practical Approach Using Conventional and Advanced Techniques. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2020;41(1):10-20.
57. Girard A, Le Reste PJ, Metais A, Carsin Nicol B, Chiforeanu DC, Bannier E, et al. Combining 18F-DOPA PET and MRI with perfusion-weighted imaging improves delineation of high-grade subregions in enhancing and non-enhancing gliomas prior treatment: a biopsy-controlled study. *J Neurooncol.* déc 2021;155(3):287-95.
58. Unterrainer M, Vettermann F, Brendel M, Holzgreve A, Lifschitz M, Zähringer M, et al. Towards standardization of 18F-FET PET imaging: do we need a consistent method of background activity assessment? *EJNMMI Res.* déc 2017;7(1):48.
59. Bros M, Zaragori T, Rech F, Blonski M, Hossu G, Taillandier L, et al. Effects of Carbidopa Premedication on 18F-FDOPA PET Imaging of Glioma: A Multiparametric Analysis. *Cancers.* 24 oct 2021;13(21):5340.
60. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol.* avr 2003;53(4):524-8.
61. Verger A, Kas A, Darcourt J, Guedj E. PET Imaging in Neuro-Oncology: An Update and Overview of a Rapidly Growing Area. *Cancers.* 22 févr 2022;14(5):1103.
62. Verburg N, Koopman T, Yaqub MM, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Barkhof F, et al. Improved detection of diffuse glioma infiltration with imaging combinations: a diagnostic accuracy study. *Neuro-Oncology.* 5 mars 2020;22(3):412-22.
63. 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.* 1 août 2013;15(8):1058-67.
64. Verger A, Imbert L, Zaragori T. Dynamic amino-acid PET in neuro-oncology: a prognostic tool becomes essential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* déc 2021;48(13):4129-32.
65. Ninatti G, Sollini M, Bono B, Gozzi N, Fedorov D, Antunovic L, et al. Preoperative [11C]methionine PET to personalize treatment decisions in patients with lower-grade gliomas. *Neuro-Oncology.* 1 sept 2022;24(9):1546-56.
66. Pöpperl 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.
67. Renard D, Collombier L, Laurent-Chabalier S, Mura T, Le Floch A, Fertit HE, et al. 18F-FDOPA-PET in pseudotumoral brain lesions. *J Neurol.* avr 2021;268(4):1266-75.

68. Zaragori T, Castello A, Guedj E, Girard A, Galldiks N, Albert NL, et al. Photopenic Defects in Gliomas With Amino-Acid PET and Relative Prognostic Value: A Multicentric 11C-Methionine and 18F-FDOPA PET Experience. *Clin Nucl Med*. janv 2021;46(1):e36-7.
69. Sawlani V, Patel MD, Davies N, Flintham R, Wesolowski R, Ughratdar I, et al. Multiparametric MRI: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumour-like lesions. *Insights Imaging*. déc 2020;11(1):84.
70. Laudicella R, Quartuccio N, Argiroffi G, Alongi P, Baratto L, Califaretti E, et al. Unconventional non-amino acidic PET radiotracers for molecular imaging in gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2021;48(12):3925-39.
71. Kumar A, ArunRaj ST, Bhullar K, Haresh KP, Gupta S, Ballal S, et al. Ga-68 PSMA PET/CT in recurrent high-grade gliomas: evaluating PSMA expression in vivo. *Neuroradiology*. mai 2022;64(5):969-79.
72. Kumar A, Ballal S, Yadav MP, ArunRaj ST, Haresh KP, Gupta S, et al. 177Lu-/68Ga-PSMA Theranostics in Recurrent Glioblastoma Multiforme: Proof of Concept. *Clin Nucl Med*. déc 2020;45(12):e512-3.
73. Lapa C, Lückerrath K, Kleinlein I, Monoranu CM, Linsenmann T, Kessler AF, et al. ⁶⁸Ga-Pentixafor-PET/CT for Imaging of Chemokine Receptor 4 Expression in Glioblastoma. *Theranostics*. 2016;6(3):428-34.
74. Wang Z, Zhang M, Wang L, Wang S, Kang F, Li G, et al. Prospective Study of ⁶⁸Ga-NOTA-NFB: Radiation Dosimetry in Healthy Volunteers and First Application in Glioma Patients. *Theranostics*. 2015;5(8):882-9.
75. Jacobs SM, Wesseling P, de Keizer B, Tolboom N, Ververs FFT, Krijger GC, et al. CXCR4 expression in glioblastoma tissue and the potential for PET imaging and treatment with [68Ga]Ga-Pentixafor / [177Lu]Lu-Pentixather. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2022;49(2):481-91.
76. Chitneni SK, Reitman ZJ, Gooden DM, Yan H, Zalutsky MR. Radiolabeled inhibitors as probes for imaging mutant IDH1 expression in gliomas: Synthesis and preliminary evaluation of labeled butyl-phenyl sulfonamide analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry*. août 2016;119:218-30.
77. Chitneni SK, Yan H, Zalutsky MR. Synthesis and Evaluation of a ¹⁸F-Labeled Triazinediamine Analogue for Imaging Mutant IDH1 Expression in Gliomas by PET. *ACS Med Chem Lett*. 12 juill 2018;9(7):606-11.
78. Chitneni SK, Reitman ZJ, Spicehandler R, Gooden DM, Yan H, Zalutsky MR. Synthesis and evaluation of radiolabeled AGI-5198 analogues as candidate radiotracers for imaging mutant IDH1 expression in tumors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. févr 2018;28(4):694-9.

79. Zmuda F, Blair A, Liuzzi MC, Malviya G, Chalmers AJ, Lewis D, et al. An ¹⁸F-Labeled Poly(ADP-ribose) Polymerase Positron Emission Tomography Imaging Agent. *J Med Chem.* 10 mai 2018;61(9):4103-14.
80. 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.
81. Haubold J, Demircioglu A, Gratz M, Glas M, Wrede K, Sure U, et al. Non-invasive tumor decoding and phenotyping of cerebral gliomas utilizing multiparametric ¹⁸F-FET PET-MRI and MR Fingerprinting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2020;47(6):1435-45.
82. Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, Steger J, Stoffels G, Blau T, et al. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep.* 6 sept 2018;8(1):13328.
83. Zaragori T, Oster J, Roch V, Hossu G, Chawki MB, Grignon R, et al. ¹⁸F-FDOPA PET for the Noninvasive Prediction of Glioma Molecular Parameters: A Radiomics Study. *J Nucl Med.* janv 2022;63(1):147-57.

VU

NANCY, le **31 mai 2023**
Le Président de Thèse

NANCY, le **2 juin 2023**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Pierre-Yves MARIE

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **13009C**

NANCY, le **07 juin 2023**

La Présidente de l'Université de Lorraine

Madame Hélène BOULANGER

RESUME DE LA THESE

Introduction : La TEP aux acides aminés est recommandée pour le diagnostic initial des lésions cérébrales et pour la planification du traitement, mais sa valeur pour l'identification des lésions agressives reste à établir. La présente étude évalue donc la valeur ajoutée de la TEP dynamique à la ¹⁸F-FDOPA en complément de l'IRM conventionnelle pour déterminer l'agressivité des lésions gliales présumées au moment du diagnostic.

Matériel et méthodes : Dans cette étude en intention de traiter, des patients consécutifs, avec un suivi minimal d'un an, ont bénéficié d'une IRM avec injection de produit de contraste et d'une TEP dynamique à la ¹⁸F-FDOPA pour caractériser leur lésion gliale présumée. Les lésions ont été classées de manière semi-automatique en fonction de leur statut IRM CE (IRM-/+) et TEP (TEP-/+). Les lésions TEP+ ont été dichotomisées en fonction de la médiane du temps au pic (TTP) de la courbe temps-activité. Les lésions agressives ont été définies soit comme des lésions présentant des caractéristiques moléculaires péjoratives selon la classification OMS 2021 des tumeurs cérébrales, soit comme des lésions présentant des profils clinico-radiologiques compatibles. Le délai d'échec du traitement (TTF) et la survie globale (OS) ont été évalués.

Résultats : Sur les 109 patients inclus, 46 présentaient des lésions agressives (45 confirmées par l'histologie et l'analyse moléculaire). La TEP a détecté 100% des lésions agressives (vs. 85% de sensibilité pour l'IRM CE). Parmi les lésions IRM négatives, 7/43 (16%) étaient agressives et toutes étaient TEP+. Dans le groupe IRM+/PET+ (n=61), un intervalle TTP court était associé à un TTF (10,3 vs. 22,2 mois, p=0,023) et à une OS (p=0,007) plus mauvais. L'analyse multivariée a montré que cette association était indépendante des autres facteurs cliniques.

Conclusion : La TEP dynamique aux acides aminés apporte des informations complémentaires à l'IRM conventionnelle sur l'agressivité potentielle des lésions gliales suspectes au moment du diagnostic, ce qui peut être utile pour orienter la stratégie thérapeutique optimale.

TITRE EN ANGLAIS: « Amino-acid PET as an adjunct to conventional MRI improves the identification of aggressive glial lesions at diagnosis »

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2023

MOTS CLEFS : Gliome, imagerie par résonance magnétique, fluorodopa 18F, tomographie par émission de positons, dynamique

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
