



**HAL**  
open science

# Modélisation multi-facteurs pour l'aide à la décision dans le traitement par chimiothérapie des tumeurs cérébrales de type gliome diffus de bas grade

Cyril Brzenczek

► **To cite this version:**

Cyril Brzenczek. Modélisation multi-facteurs pour l'aide à la décision dans le traitement par chimiothérapie des tumeurs cérébrales de type gliome diffus de bas grade. Cancer. Université de Lorraine, 2021. Français. NNT : 2021LORR0095 . tel-03274856

**HAL Id: tel-03274856**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03274856>**

Submitted on 30 Jun 2021

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

Modélisation multi-facteurs pour l'aide à la décision dans le  
traitement par chimiothérapie des tumeurs cérébrales de  
type gliome diffus de bas grade

## Thèse

Présentée et soutenue publiquement le 6 avril 2021

pour l'obtention du titre de

**Docteur de l'Université de Lorraine**

Mention : « Génie informatique, automatique et traitement du signal »

par

**Cyril BRZENCZEK**

### Composition du jury :

<i>Rapporteurs :</i>	Pr. Amine NAIT-ALI	Professeur des Universités LISSI - Université Paris-Est Créteil
	Dr. Caroline PETITJEAN	Maître de Conférences HDR LITIS - Université de Rouen
<i>Examineurs :</i>	Pr. Hugues DUFFAU	Professeur des Universités – Praticien hospitalier Université de Montpellier - CHRU Montpellier
	Dr. Sophie WANTZ-MÉZIÈRES	Maître de Conférences IECL - INRIA BIGS - Université de Lorraine
	Pr. Jean-Marie MOUREAUX	Professeur des Universités CRAN – Université de Lorraine (Directeur de thèse)
	Pr. Luc TAILLANDIER	Professeur des Universités – Praticien hospitalier CRAN – Université de Lorraine - CHRU Nancy (Co-directeur de thèse)
<i>Membre invité :</i>	Pr. René ANXIONNAT	Professeur des Universités – Praticien hospitalier Université de Lorraine - CHRU Nancy



## *Remerciements :*

Je remercie sincèrement toutes les personnes qui m'ont entourées et qui m'ont aidées durant ces trois années.

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres du jury.

Je remercie Madame Caroline Petitjean, Maître de Conférences à l'Université de Rouen, et Monsieur Amine Nait-Ali, Professeur des Universités à l'Université Paris Est Créteil, pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail de thèse. Vous avez pris de votre temps pour lire et critiquer ce travail et avez apporté votre expertise sur les sujets abordés dans ce manuscrit. Votre critique permettra l'amélioration de mon travail.

Je remercie Monsieur Hugues Duffau, Professeur des Universités et praticien hospitalier au CHRU de Montpellier, expert mondial de la chirurgie éveillée avec stimulations per-opératoire, pour l'examen de ce travail de thèse. Vous avez apporté beaucoup aux patients atteints de la maladie et votre point de vue de chirurgien spécialiste des gliomes de bas grade apportera un aspect essentiel à l'évaluation.

Je remercie Monsieur René Anxionnat, Professeur des Universités et praticien hospitalier au CHRU de Nancy, d'avoir répondu présent à l'invitation à participer ma soutenance de thèse. Votre expertise en radiologie est également essentielle et votre présence est plus qu'appréciée.

Un merci tout particulier à mon directeur de thèse Monsieur Jean-Marie Moureaux, Professeur des Universités à l'Université de Lorraine. Jean-Marie, vous avez été le premier à m'accueillir et vous m'avez guidé sur tellement de points qu'il serait impossible de tous les citer ici. Vous m'avez offert une grande liberté dans mon travail de recherche. Vous avez su m'encourager, vous avez borné le sujet avec efficacité et sélectionné les meilleures idées parmi les (trop ?) nombreuses que je vous ai proposées. Tout ce travail n'aurait pu aboutir sans votre profonde implication.

Un merci particulier également à mon co-directeur de thèse Monsieur Luc Taillandier, Professeur des Universités et praticien hospitalier au CHRU de Nancy. Luc, je vous ai connu avant même mon doctorat et déjà alors j'avais beaucoup d'estime pour vous et la façon dont vous accomplissez votre travail. Votre investissement est tout simplement impressionnant. Vous avez toujours eu une oreille attentive en cas de besoin, et ce malgré votre emploi du temps surchargé. J'aimerais également vous remercier au nom des patients et des accompagnants.

Je remercie aussi Madame Sophie Mézières, Maître de Conférences à l'Université de Lorraine, qui a co-encadré ce travail de thèse. Sophie vous avez su m'apporter des réponses claires aux questions parfois techniques que je me suis posé. Vous m'avez toujours témoigné la plus grande sympathie et une gentillesse rare. Sans votre travail de suivi et de relecture poussée cette thèse n'aurait pas pu être.

C'est pour moi un honneur que d'être évalué par vous tous.

Je voudrais également exprimer ma reconnaissance aux autres membres de notre petite équipe de recherche.

Je remercie le Dr. Yann Gaudeau, véritable mémoire de l'équipe et qui m'a fourni toutes les données issues des travaux antérieurs. Vous avez été présent lors des choix techniques et vous avez su trouver du temps lorsque j'avais des soucis informatiques.

Merci également au Dr. Marie Blonski. Marie tu as réalisé un travail impressionnant pour la création et l'alimentation en continu de la base de données. Tu étais là quand j'avais besoin d'accéder aux données et tu as pris du temps pour moi pendant ton travail clinique à des horaires parfois improbables. Comme pour Luc, j'aimerais également te remercier au nom des patients et des accompagnants.

Merci à Tiphaine, qui m'a impressionné par sa volonté et sa force de travail. Tu as toujours été très sympathique et tu as toujours eu le sourire même dans les moments stressant de ta formation. Je te souhaite d'obtenir le poste que tu veux car tu le mérites.

Merci à Amine, un jeune docteur avec beaucoup de courage. Amine, tu es un véritable entrepreneur et tu mérites largement ton titre de PDG. J'ai aimé nos conversations au détour d'une salle ou d'un couloir. Je te souhaite la plus grande réussite.

Un grand merci à l'association ARTC, qui a financé cette thèse et qui travaille tous les jours pour améliorer les conditions de vie des patients. Merci à tous les membres.

Ma reconnaissance va également aux membres du laboratoire.

Je remercie Monsieur Didier Wolf, Professeur des Universités à l'Université de Lorraine, et directeur, pour m'avoir accueilli dans le laboratoire et pour m'avoir permis de réaliser cette thèse au CRAN.

En particulier, je remercie Madame Muriel Barberi, Professeur des Universités à l'Université de Lorraine. Vous avez été une directrice de département exemplaire. Malgré votre emploi du temps, vous avez été présente pour me défendre à chaque fois que j'avais un souci administratif. J'ai aimé nos discussions autour de la cancérologie, et vous avez fait preuve d'une extrême gentillesse envers moi. Je vous souhaite la meilleure continuation dans vos recherches.

Enfin, je ne peux citer tout le monde, mais aux Maîtres de Conférences, aux ingénieurs, aux doctorants et aux techniciens du site de la faculté de Médecine, un énorme merci. Vous avez été là pour répondre à mes questions dans des domaines que je ne maîtrise pas. Vous m'avez apporté un point de vue neuf sur de nombreux sujets, vous m'avez enseigné, vous m'avez fait rire, vous m'avez fait grandir. C'était un véritable plaisir de travailler avec vous, et de régler vos problèmes électroniques et informatiques. Si j'ai pu devenir un chercheur, c'est grâce à vous. Je vous souhaite à tous le meilleur.

Même si elle ne me connaît pas, je remercie également Alexandra, pour son combat et sa contribution à distribuer le savoir scientifique. *Спасибо, Александра!*

Un grand merci à l'équipe d'Argancy. Loïc, Quentin, Adam, Antoine, Mélissa, vous avez apporté un soutien dont vous n'avez pas idée. Pour nos discussions, nos tranches de rire, nos débats, nos sorties, un grand merci. Vous m'avez supporté pendant l'enfance et vous m'avez accompagné toutes ces années. Vous avez toujours été et vous êtes toujours présent. Merci infiniment.

Merci également à mes amis de Nancy, de Metz, et de je ne sais où encore. C'est grâce à vous tous que j'ai pu garder le moral, et je vous assure qu'il en faut pour finir un doctorat. Ces années, du lycée à l'université n'ont pas toutes été faciles mais vous avez tous contribué à mon parcours d'une manière ou d'une autre.

Enfin à ma famille. Merci à ma mère et à mon père pour l'éducation qu'ils m'ont donné. Vous avez été et vous êtes des parents exemplaires. Mes remerciements ne seront jamais suffisants pour tout ce que vous m'avez apporté.

Merci à Jérémy, mon frère. Mine de savoirs et de qualités. Merci de t'être occupé de moi de milles manières.

Enfin, je m'excuse auprès de tous ceux que j'aurais oublié de mentionner.





*« Tout ce que je sais, c'est que je ne sais rien,  
tandis que les autres croient savoir ce qu'ils ne savent pas. »*

*Socrate.*

*À ma mère,*

## Résumé :

Le Gliome Diffus de Bas Grade (GDBG) est défini par l'OMS comme une tumeur primitive du système nerveux central et représente 15% de toutes les tumeurs gliales confondues. Un GDBG croît lentement, et finit inévitablement par se transformer en un gliome de grade III, bien plus agressif, qui mène finalement au décès du patient. Les traitements prévus pour un patient atteint d'un GDBG sont non curatifs et ont deux objectifs : prolonger la survie du patient, tout en maintenant ou améliorant sa qualité de vie.

Trois types de traitements sont disponibles : La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Aujourd'hui, les médianes de survie rapportées dans les études sont de 10 à 15 ans. Malheureusement, le pronostic du GDBG est très variable, l'écart-type de la survie totale étant élevé, et certains patients ne survivant que quelques années. Dans le cadre de la prise en charge du GDBG au CHRU de Nancy, la chimiothérapie est un des traitements les plus utilisés et on observe des réponses très variables tant en intensités, qu'en durées ainsi qu'en terme de profils de réponses.

C'est dans ce contexte que se situe mon travail de thèse. Il concerne l'étude de la réponse à la chimiothérapie et consiste à développer des outils d'aide à la décision pour le neuro-oncologue dans le suivi des patients.

Pour étudier ces réponses au traitement par chimiothérapie, il faut choisir la méthode la plus fiable pour quantifier le volume de la tumeur. La première partie de mon travail de thèse se concentre donc sur le choix de la méthode de volumétrie. On peut ensuite caractériser la courbe de réponse volumique selon l'intensité de réponse et si les données le permettent, selon la durée de réponse.

La seconde partie de mon travail concerne la modélisation de la réponse à l'aide de techniques d'apprentissage statistique.

De nombreuses variables explicatives (épidémiologiques, génétiques) sont à prendre en compte dans cette étude. Nous avons développé une nouvelle variable nommée ESVR, qui est une mesure permettant de quantifier le phénotype infiltrant des GDBG, encore trop peu étudié aujourd'hui.

En plus d'être utilisée comme variable explicative dans notre modèle prédictif, l'ESVR permet de quantifier et surtout permet aux cliniciens de suivre l'évolution de la morphologie tumorale. L'apparition de nouveaux symptômes cognitifs est parfois inexplicable par l'étude du volume tumoral seul. L'ESVR permettra d'apporter des réponses supplémentaires, ses valeurs étant décorrélées des valeurs de volume tumoral, il porte une information encore inexploitée.

Les méthodes d'analyse factorielle et de machine learning permettent dans un premier temps de définir les variables qui portent le plus d'information. Les analyses exploratoires des données révèlent une redondance de l'information parmi certains facteurs génétiques et épidémiologiques.

Les modèles montrent une plus grande influence des variables quantitatives sur la réponse à la chimiothérapie, comparé aux variables qualitatives. Une discussion sera menée sur l'importance des variables utilisées dans la prédiction de la réponse à la chimiothérapie, puisque l'ensemble de nos données (variables explicatives, comme variables à expliquer) comportent une variabilité de mesure non négligeable.

La finalité de la thèse est de produire un ensemble de règles qui permettront aux cliniciens d'anticiper, avant l'administration du traitement, son effet sur le volume tumoral ce qui permettra un choix de stratégie thérapeutique plus éclairé qu'aujourd'hui.

## Abstract :

Diffuse Low-Grade Glioma (DLGG) is defined by the WHO as a primary tumour of the central nervous system and represents 15% of all glial tumours combined. A DLGG grows slowly, and inevitably evolve into a much more aggressive (grade III) glioma, which eventually leads to the death of the patient. Treatments for a patient with DLGG are non-curative and have two objectives: to extend the patient's survival while maintaining or improving his quality of life.

Three types of treatment are available: surgery, chemotherapy and radiotherapy. Today, the median survival rates reported in studies varies from 10 to 15 years. Unfortunately, the prognosis for DLGG is highly variable, with a high standard deviation of total survival, and some patients are surviving only a few years. Within the framework of DLGG management at Nancy University Hospital, chemotherapy is one of the most widely used treatments and there are very variable responses in terms of intensity, duration and response profiles.

My thesis work is located in this context. It concerns the study of the response to chemotherapy and consists in developing decision-making tools for the neuro-oncologist in the follow-up of patients.

In order to study this response to chemotherapy treatment, the most reliable method to quantify tumour volume must be chosen. The first part of my thesis work therefore focuses on the choice of the volumetric method. The volume response curve can then be characterised in terms of response intensity and, if the data allow, in terms of duration of response.

The second part of my work concerns response modelling using statistical learning techniques.

Many explanatory variables (epidemiological, genetic) are under study. We have developed a new variable called ESVR, which is an original measure allowing us to quantify the infiltrating DLGG phenotype, which is still too little studied today.

In addition to being used as an explanatory variable in our predictive model, the ESVR allows us to quantify and above all allows clinicians to monitor the evolution of tumour morphology. The appearance of new cognitive symptoms is sometimes inexplicable by the study of tumour volume alone. The ESVR will provide additional answers, as its values are decorrelated from tumour volume values, and it carries information that is still unexploited.

The factorial analysis and machine learning methods initially make possible to define the variables that provide the most information. Exploratory analyses of the data reveal a redundancy of information among certain genetic and epidemiological factors.

The models show a greater influence of quantitative variables on the response to chemotherapy compared to qualitative variables. A discussion is finally produced on the importance of the variables used in the prediction of the response to chemotherapy, since all our data (explanatory variables, and variables to be explained) have a non-negligible measurement variability.

The aim of this thesis is to produce a set of rules which will enable clinicians to anticipate, before administering the treatment, its effect on tumour volume, which will allow a more advised choice of therapeutic strategy than possible nowadays.



## Glossaire

<b>GDBG</b>	Gliome Diffus de Bas Grade
<b>CHRU</b>	Centre Hospitalier Régional Universitaire
<b>TMZ</b>	Témozolomide
<b>CT-Scan</b>	<i>Computerized Tomography Scanner</i>
<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>FLAIR</b>	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
<b>rCBV</b>	<i>relative Cerebral Blood Volume</i>
<b>DWI</b>	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
<b>DTI</b>	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
<b>ADC</b>	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
<b>PET</b>	<i>Positrons Emission Tomography</i>
<b>ALARA</b>	<i>As Low As Reasonably Achievable</i>
<b>STR</b>	<i>SubTotal Resection</i>
<b>GTR</b>	<i>Gross Total Resection</i>
<b>EOR</b>	<i>Extend Of Resection</i>
<b>PCV</b>	Procarbazine, lomustine (CCNU) et Vincristine
<b>IDH</b>	Isocitrate DésHydrogénase
<b>ATRX</b>	<i>Alpha Thalassemia/mental Retardation syndrom X-linked</i>
<b>ALT</b>	<i>Alternative Lengthening of Telomeres</i>
<b>TERT</b>	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
<b>MGMT</b>	O6-Methylguanine-MethylTransferase
<b>MTD</b>	<i>Mean Tumor Diameter</i>
<b>ROI</b>	<i>Region Of Interest</i>
<b>VOI</b>	<i>Volume Of Interest</i>
<b>MIPAV</b>	<i>Medical Image Processing, Analysis, and Visualization</i>
<b>DSC</b>	<i>DICE Similarity Coefficient</i>
<b>BRATS</b>	<i>multimodal BRAin Segmentation</i>
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>CNN</b>	<i>Convolutional Neural Network</i>

<b>IPTA</b>	International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications
<b>SNR</b>	<i>Signal to Noise Ratio</i>
<b>LUT</b>	<i>Look Up Table</i>
<b>RDSD</b>	<i>Radial Distance Standard Deviation</i>
<b>ESVR</b>	<i>Extra-Sphere Volume Ratio</i>
<b>IK</b>	Indice de Karnofsky
<b>DL</b>	<i>Deep Learning</i>
<b>SVM</b>	<i>Support Vector Machine</i>
<b>RF</b>	<i>Random Forest</i>
<b>ACN</b>	Atypies Cyto-Nucléaires
<b>PEC</b>	Prolifération Endothélio-Capillaire
<b>HE</b>	Hyperplasie Endothéliale
<b>VRV</b>	Variation Relative de Volume
<b>ACP / PCA</b>	Analyse en Composante Principale / <i>Principal Component Analysis</i>
<b>AFDM/FAMD</b>	Analyse Factorielle de Données Mixtes / <i>Factor Analysis of Mixed Data</i>
<b>OOB error</b>	<i>Out Of the Bag error</i>
<b>LOOCV</b>	<i>Leave-One-Out-Cross-Validation</i>

## Table des matières

Glossaire .....	1
Introduction générale .....	6

### **Chapitre 1 : Le cerveau et le gliome diffus de bas grade**

I. Cancer, tumeur et cerveau.....	9
A. La définition du cancer et d'une tumeur.....	9
B. Le cerveau.....	10
1. Anatomie .....	10
2. Histologie.....	11
II. Le Gliome diffus de bas grade .....	12
A. Anatomie pathologique et grade d'un gliome .....	12
B. Aspect radiologique du GDBG .....	13
1. CT-scan .....	13
2. IRM : séquence T1, T2 et T2-FLAIR.....	13
3. IRM de perfusion .....	15
4. IRM de diffusion .....	16
5. Imagerie métabolique : Tomoscintigraphie par émission de positons et spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.....	18
C. Prise en charge .....	18
1. La chirurgie .....	19
2. La chimiothérapie.....	19
3. La radiothérapie .....	20
4. L'importance du volume dans la prise en charge.....	21
D. Pronostic global et facteurs pronostiques .....	21
1. Statut IDH .....	22
2. Perte d'hétérozygotie du bras 1p et 19q .....	24
3. Statut P53 .....	25
4. Statut ATRX.....	25
5. Statut TERT .....	26
6. Statut MGMT .....	26
III. Conclusion sur la prise en charge et les facteurs pronostiques du GDBG .....	28

### **Chapitre 2 : Mesurer le volume et le phénotype infiltrant du GDBG**

I. Méthodes de volumétrie.....	30
--------------------------------	----

A.	La comparaison qualitative .....	30
B.	Les méthodes des diamètres.....	30
C.	La segmentation manuelle ou semi-automatique .....	33
D.	La segmentation automatique .....	34
E.	La segmentation par machine learning et réseaux de neurones.....	35
II.	Limites des méthodes de contourage : morphologie tumorale, position et paramètres d'acquisition IRM .....	37
A.	Limites de la comparaison qualitative.....	37
B.	Limites des méthodes basées sur les diamètres .....	37
C.	Limite des méthodes par segmentation manuelle.....	39
D.	Limite des méthodes automatiques.....	40
E.	Limite des méthodes basée sur le <i>machine learning</i> et les réseaux de neurones.....	40
III.	Biais d'appréciation des limites physio-pathologiques affectant toutes les méthodes de segmentation .....	43
A.	Résolution, bruit et plan d'acquisition .....	43
B.	Aspect de l'intensité des pixels, table de correspondance .....	45
IV.	Le volume comme seul estimateur .....	47
A.	Méthode proposée : mesure de la morphologie .....	50
B.	Résultats.....	55
C.	Discussion .....	59
D.	Conclusion .....	62
E.	Perspectives.....	62

### **Chapitre 3 : modélisation et prédiction de la réponse à la chimiothérapie**

I.	État de l'art : La modélisation des GDBG .....	66
A.	Historique : l'évolution spontanée du GDBG.....	67
B.	Historique : la décroissance tumorale sous traitement.....	73
C.	Une autre approche : l'apprentissage automatique ou <i>machine learning</i> .....	79
II.	Modélisation.....	82
A.	Les variables présentes dans la base de données.....	82
1.	Description et types de variables explicatives .....	82
2.	Variable à expliquer.....	83
3.	Exploration descriptive des variables explicatives .....	85
4.	Suppression des variables explicatives limitantes.....	87
B.	Analyse bivariée et modélisation .....	93
1.	Analyse bivariée entre la variable à expliquer et les variables explicatives.....	93



2. Classification supervisée : <i>Random forest</i> et régression logistique .....	95
C. Perspectives : l'amélioration des futures modélisations .....	105
1. Améliorer la précision de mesure de la variable à expliquer .....	105
2. Améliorer la qualité des variables explicatives .....	106
3. Augmenter le nombre de données disponibles .....	107
III. Conclusion .....	108
Conclusion générale .....	109
Bibliographie.....	112

## Introduction générale

Les tumeurs du cerveau sont considérées comme des tumeurs rares car elles constituent environ 1% des cancers nouvellement diagnostiqués chaque année. Parmi ces tumeurs on retrouve le Gliome Diffus de Bas Grade (GDBG) qui est un cancer de grade II sur une échelle de I à IV.

Le GDBG porte dans son nom l'adjectif « diffus » car il n'est pas séparé du reste du cerveau sain. Les cellules tumorales progressent à travers le tissu cérébral et envahissent au fur et mesure de nouvelles zones. Inévitablement, le GDBG se transforme en un gliome de grade III, plus agressif, qui mène au décès du patient.

Le meilleur moyen de retarder la transformation en un gliome de grade III, et de garantir une bonne qualité de vie au patient, est de contrôler l'évolution du volume tumoral. Les patients sont généralement jeunes et actifs sur le plan professionnel, social et familial. Le maintien de la qualité de vie est primordial et le but de la prise en charge est de réduire le GDBG à une maladie chronique presque silencieuse.

Différents traitements sont disponibles parmi lesquels la chimiothérapie est le traitement standard. Dans le cadre de sa prise en charge au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy, la chimiothérapie principalement proposée est le Témazolomide (TMZ).

Le GDBG envahit de manière plus rapide la substance blanche, qui se situe plus en profondeur dans le cerveau, que la substance grise qui compose sa surface externe. Lorsque l'infiltration atteint les faisceaux de substance blanche, les patients développent des troubles cognitifs. Alors que ce caractère infiltrant impacte directement la qualité de vie du patient, il n'existe pas encore aujourd'hui de méthode fiable pour quantifier dans l'espace cette infiltration et pour suivre son évolution. Seul le volume de la tumeur est suivi, en utilisant des méthodes de volumétrie plus ou moins précises.

Détecter précocement une telle infiltration permettrait au neuro-oncologue de proposer la mise en place d'un traitement pour limiter, voire pour désinfiltrer les zones profondes.

Certains patients survivent plusieurs dizaines d'années alors que d'autres quelques années seulement. Bien qu'une partie de la variabilité de cette survie globale soit expliquée dans la littérature grâce à certains facteurs, ceux qui expliquent les différences observées de réponse à la chimiothérapie sont encore trop peu connus. Ainsi certains patients reçoivent du TMZ et montrent une excellente réponse avec une grande réduction du volume tumoral, alors que pour d'autres la réduction du volume du GDBG est minime voire inexistante.

Ainsi, connaître l'impact du TMZ sur le volume tumoral avant d'administrer ce traitement permettrait au neuro-oncologue de bien évaluer le bénéfice attendu. Si ce bénéfice est jugé trop faible, le clinicien pourrait alors proposer au patient un autre type de traitement, ou une chimiothérapie utilisant une autre molécule que le TMZ. Cette médecine personnalisée permettrait d'améliorer la prise en charge du patient en maximisant sa durée de survie et sa qualité de vie.

Ce travail de thèse se situe dans ce cadre et a pour but de développer pour le clinicien des outils lui permettant d'accéder à une médecine personnalisée.

Pour ce faire nous proposons un travail selon deux axes majeurs.

Le premier axe consiste, à la fois en l'identification de la méthode de volumétrie la plus fiable à ce jour et à la création d'une nouvelle variable qui quantifierait la morphologie tumorale. Cette dernière devra pouvoir être calculée en utilisant les données issues de la volumétrie tumorale, qui est réalisée lors des consultations de suivi, afin de rendre son calcul compatible avec la pratique clinique quotidienne.

Obtenir une quantification de la morphologie à chaque consultation de suivi permettra au neuro-oncologue de suivre l'évolution du GDBG en considérant simultanément l'évolution de son volume et de sa forme. La mesure des modifications de morphologie offre un intérêt pour expliquer l'apparition de nouveaux symptômes.

A long terme, la prédiction de cette variable est une perspective intéressante. On pourrait en effet anticiper l'apparition de nouveaux déficits cognitifs, et proposer une stratégie de soin pour éviter cette dégradation de la qualité de vie du patient.

Le deuxième axe de travail consiste à identifier les facteurs qui sont liés à la réponse à la chimiothérapie par TMZ et à proposer un modèle de prédiction selon une approche encore inappliquée à la question de la réponse aux traitements du GDBG.

La prédiction de la réponse à la chimiothérapie sera pour le clinicien un outil qui permettra un choix de stratégie thérapeutique personnalisée puisqu'il pourra alors moduler sa prise en charge en fonction du résultat donné par la prédiction pour un patient donné.

Enfin, il faudra discuter des différentes possibilités pour rendre plus précise cette prédiction afin d'améliorer les futurs modèles permettant une médecine de plus en plus personnalisée.

Ce travail s'appuie sur la base de données des GDBG du CHRU de Nancy dont l'alimentation en données se fait depuis les années 2010. Elle regroupe des informations propres aux patients, des mesures sur les caractéristiques du tissu tumoral et les mutations observées. À ce jour, la base de données contient plus de 400 patients.

Dans le **chapitre 1**, nous verrons les bases biologiques de la maladie et sa prise en charge. Ensuite, nous ferons un état des connaissances concernant la survie globale des patients atteints d'un GDBG, et des facteurs pronostiques l'influençant. Nous citerons également les quelques facteurs connus qui influencent la réponse au traitement par chimiothérapie.

Dans le **chapitre 2**, nous décrirons les différentes méthodes existantes qui permettent de mesurer le volume tumoral, avant de nous prononcer sur la méthode la plus fiable selon nous et qui sera utilisée au cours de la thèse. Ensuite, nous présenterons le développement d'une variable originale qui quantifie l'infiltration tumorale, avant de décrire les formes des GDBG que l'on peut observer au diagnostic et les changements de forme que l'on peut observer sous chimiothérapie. L'utilisation de cette variable permettra un suivi de l'évolution de la morphologie tumorale dont nous évoquerons les perspectives.

Enfin dans le **chapitre 3**, nous commencerons par un état des connaissances sur la modélisation de l'évolution des GDBG, et sur la modélisation de la réponse au traitement. Nous discuterons les résultats obtenus par les différents auteurs, avant de proposer une approche différente

pour ce problème. L'utilisation de méthodes de *machine learning* permettra d'identifier les facteurs pronostiques de la réponse à la chimiothérapie TMZ et nous mettrons alors en place un modèle de prédiction de réponse à la chimiothérapie.

Nous concluons sur l'information portée par certaines variables qui permettent la prédiction de la réponse au traitement par TMZ et sur la précision de la prédiction des modèles mis en place. Enfin dans une discussion nous proposerons les différents axes d'amélioration de mesure et de quantification qui permettront d'imaginer des perspectives de modélisations de plus en plus précises.

# Chapitre 1 : Le cerveau et le gliome diffus de bas grade

Dans ce chapitre introductif nous commencerons par un rappel sur le cancer et les tumeurs d'une part, et le cerveau humain d'autre part. Nous plongerons ensuite dans l'exploration des différents grades des gliomes avant de nous concentrer sur le Gliome Diffus de Bas Grade (GDBG) et ses caractéristiques particulières. Enfin, nous verrons le défi que représente la prise en charge et le pronostic parfois très variable de la pathologie.

La conclusion de ce chapitre permettra de résumer les limites de la littérature et la problématique qui en découle, puis de présenter le plan de thèse et le travail effectué pour répondre à ces problèmes.

## I. Cancer, tumeur et cerveau

### A. La définition du cancer et d'une tumeur

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent évoluer localement puis essaimer dans d'autres organes en formant ce qu'on appelle des métastases.

Selon l'Institut National du Cancer (INC), une tumeur est une tuméfaction plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales (tumeur bénigne) ou anormales (tumeur maligne). Les tumeurs bénignes se développent de façon localisée sans altérer les tissus voisins qui seront refoulés. Les tumeurs malignes (cancer) ont tendance à envahir les tissus voisins et à migrer dans d'autres parties du corps en produisant des métastases.

Les deux définitions se rejoignent dans le concept de prolifération cellulaire non contrôlée par les mécanismes physiologiques classiques. Cette prolifération anarchique est permise par un ensemble d'altérations génétiques (mutations / modifications de la séquence de gènes) et épigénétiques (modifications, modulation de l'activité des gènes), acquises au cours du temps au sein d'une cellule. Les causes de ces altérations sont variées et peuvent être en lien avec les rayonnements, les polluants ou autres radicaux libres provoquant un stress oxydatif. C'est l'accumulation des altérations génétiques associée à des phénomènes aléatoires (équilibre entre réponse immunitaire et échappement au même système immunitaire) qui mènent à l'apparition d'un cancer.

Quel que soit le tissu touché, les cancers présentent tous des caractéristiques communes comme une indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance et une insensibilité aux signaux inhibiteurs de la prolifération, un potentiel réplicatif illimité passant par une maintenance des télomères, une absence d'apoptose, un envahissement du tissu environnant et dans certains cas la formation de métastases et une stimulation de l'angiogenèse.

D'une manière générale, le cancer est responsable de plus d'un décès sur six dans le monde. C'est la deuxième cause de décès mondial avec 9,6 millions de morts recensés en 2018. (Rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé 2018) Les principaux types de cancer sont les cancers du poumon, du foie, le cancer colorectal, le cancer de l'estomac et enfin le cancer du sein. On a estimé en 2010 le coût annuel de la maladie à 1160 milliards de dollars US [1].

En France, on estime à 157 400 le nombre de décès par cancer en 2018 (Site internet Fondation ARC [2]), et à 5900 le nombre de cas de tumeurs malignes cérébrales, avec 3232 décès enregistrés en 2015. Les tumeurs cérébrales représentent donc environ 2% des décès annuels par cancer en France. Nous le verrons plus tard mais nous nous intéresserons dans cette thèse à une tumeur cérébrale particulière, le Gliome Diffus de Bas Grade (GDBG) qui compose environ 17% des diagnostics de toutes les tumeurs cérébrales [3].

## B. Le cerveau

Le cerveau est l'organe protégé par la boîte crânienne, en suspension dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), qui permet de traiter les informations afférentes, de réguler nos fonctions internes, et de diriger nos ressentis, nos idées et nos actions. Dans ce premier chapitre nous nous intéresserons à l'organe d'un point de vue anatomique, puis nous rentrerons dans la description histologique faisant lien avec le fonctionnement physiologique.

Dans un second temps, nous décrirons la pathologie qu'est le gliome, en exposant les différents grades, et les caractéristiques tissulaires de la tumeur. Enfin, nous décrirons l'aspect radiologique et le pronostic de la maladie, avant d'exposer la prise en charge globale d'un patient atteint d'un GDBG.

### 1. Anatomie

Le cerveau se compose de deux hémisphères symétriques selon un axe antéro-postérieur. Chaque hémisphère est composé de quatre principaux lobes, qui sont le lobe frontal, pariétal, temporal et occipital (auxquels s'ajoute le lobe de l'insula). Ces lobes sont séparés par des scissures, qui sont de profonds sillons visibles à la surface du cerveau (Fig. 1.1).

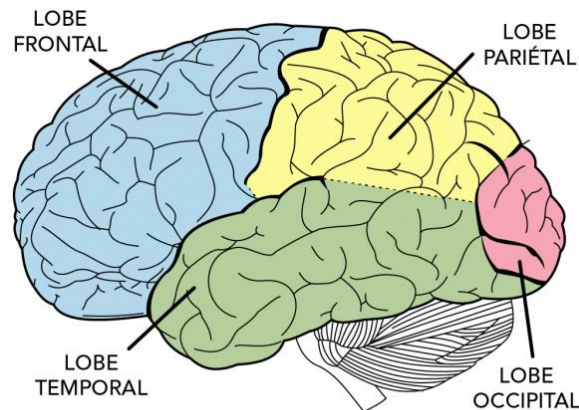


Figure 1.1 Représentation schématique du cerveau humain et de ses lobes

Le cerveau humain pèse en moyenne entre 1,3 et 1,4 kg et a un volume compris entre 1100 et 1300 cm<sup>3</sup> avec des variations individuelles.

En surface, le cortex cérébral présente un aspect plissé. Les creux sont nommés sillons et les crêtes entre deux sillons sont appelées gyrus (ou circonvolutions). Cet aspect plissé a pour fonction d'augmenter énormément la surface du cortex cérébral par rapport à une surface lisse. Ce cortex, appelé substance grise, compose donc la surface de l'organe et mesure entre 1 et 4 mm d'épaisseur. En profondeur, le cerveau se compose, en sus des ganglions de base, de la substance dite blanche, composée de fibres, et de faisceaux de fibres qui lient les différentes régions cérébrales du cortex entre elles, mais également les deux hémisphères entre eux au niveau du corps calleux.

## 2. Histologie

Le cerveau se compose de deux familles cellulaires, la première étant les neurones, la seconde étant les différentes cellules gliales.

Le neurone est la cellule responsable de l'intégration et du traitement de l'information au sein de l'organe. La substance grise du cerveau contient les corps cellulaires (ou soma) des neurones, qui sont capables de réagir à une stimulation et de provoquer un influx nerveux, alors que la substance blanche est composée des axones desdits neurones (un seul axone par neurone), qui sont de longs prolongements cellulaires capable de faire transiter l'information sous forme d'influx électrique, depuis le corps cellulaire vers l'extrémité de l'axone. A son extrémité, un ou plusieurs neurones relaient, via les synapses et les dendrites, l'information afférente au corps cellulaire du neurone suivant.

Alors qu'ils sont les acteurs du traitement de l'information, les neurones ne composent qu'environ 50% du volume cérébral et représentent en nombre seulement 10% des cellules du cerveau [4]. Le reste du volume cérébral est composé par la glie, une famille composée de trois types de cellules assurant le support structural, le soutien et la protection du neurone.

Premièrement, les astrocytes, de forme étoilée avec des prolongements sont en contact avec les capillaires sanguins cérébraux ou bien entourant la fente synaptique. Ils permettent de prélever dans le sang les substrats nécessaires au fonctionnement du neurone et de les lui rendre disponibles, tout en assurant l'évacuation des produits de dégradation. Ils participent également à la modulation de la transmission synaptique.

Les oligodendrocytes ont pour but de produire la gaine de myéline entourant les axones des neurones. Chaque oligodendrocyte produit une gaine de myéline sur un petit segment des axones des neurones qui l'entourent, et cette gaine de myéline permet l'apparition d'une conduction saltatoire le long de l'axone permettant d'accélérer considérablement la vitesse de transfert de l'influx neuronal.

Enfin on peut citer sans développer les épendymocytes, ayant fonction de barrière et de production du LCR et les cellules de la microglie équivalent de macrophages impliqués dans la défense immunitaire du système nerveux central.

Nous nous intéresserons dans cette thèse plus particulièrement aux astrocytes et oligodendrocytes puisque c'est de ces lignées cellulaires que dérivent les gliomes diffus de bas grade.

## II. Le Gliome diffus de bas grade

### A. Anatomie pathologique et grade d'un gliome

On ne peut parler du GDBG sans le situer parmi l'ensemble des gliomes. L'OMS définit quatre grades de gliomes qui sont organisés du meilleur au moins bon pronostic. Les caractéristiques des différents grades sont exposées dans le Tableau 1.1.

Tableau 1.1 Caractéristiques des gliomes selon leur grade

<b><u>Grade</u></b>	<b><u>Caractéristiques</u></b>
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas d'évolution vers un plus haut grade</li><li>- Tumeur circonscrite sans diffusion au-delà des limites radiologiques</li></ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Croissance lente et évolution inévitable vers un plus haut grade</li><li>- Aspect diffus dans le parenchyme</li><li>- Sans prise de contraste</li></ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Croissance rapide</li><li>- Apparition d'une prise de contraste (néo-angiogenèse)</li><li>- Sans nécrose</li></ul>
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Croissance rapide</li><li>- Aspect hétérogène avec nécrose</li><li>- Œdème périlésionnel</li><li>- Vascularisation et prise de contraste importante</li></ul>

Ces tumeurs ainsi « gradées » dérivent soit, des oligodendrocytes, soit des astrocytes. Ils portent respectivement le nom d'oligodendrogliomes et d'astrocytomes. C'est, comme dans tous les cancers, la prolifération continue et anarchique d'un de ces types cellulaires qui est responsable de la croissance du gliome. Si l'on observe un échantillon tumoral sur une lame au microscope (travail effectué en routine dans les services d'anatomopathologie), on observera une forte densité cellulaire comparé au tissu sain environnant.

Bien que les métastases soient un phénomène courant dans les cancers autres que les gliomes, elles ne surviennent pas dans les gliomes de bas grade et sont très rares dans le cas d'un gliome de haut grade.

Le travail de cette thèse porte sur les gliomes diffus de bas grade (grade II de l'OMS), tumeurs d'évolution lente et mal délimitées, caractérisées par une prolifération et une infiltration progressive des cellules tumorales dans le parenchyme cérébral. Le GDBG représente environ 15% de toutes les tumeurs gliales confondues.

Ces tumeurs sont un véritable défi pour le neuro-oncologue puisque la prise en charge est impactée par la localisation, la taille, les caractéristiques de la tumeur spécifiques à chaque patient, ce qui implique une médecine particulièrement personnalisée. En conséquence, le pronostic de la maladie extrêmement variable comme nous le verrons dans la partie II.D.



## B. Aspect radiologique du GDBG

### 1. CT-scan

Il existe aujourd'hui de nombreuses techniques d'imagerie médicale. Historiquement, d'abord, la découverte, l'utilisation et le développement de techniques s'appuyant sur les rayons X ont permis de développer le scanner ou *Computerized Tomography Scanner* (CT-scan) qui permet d'obtenir une imagerie 3D basée sur la densité des tissus. Cette méthode est la première utilisée puisque la seule disponible avant les années 2000. Le CT-scan à l'avantage d'être rapide (environ 30 secondes d'acquisition avec les appareils de dernière génération), cependant il reste assez mal adapté à la détection du GDBG puisque celui-ci apparaît comme une zone faiblement hypo-dense sur l'image (flèche rouge, Fig. 1.2)



Figure 1.2 Aspect d'un GDBG sur une image de CT-scan

De plus, il est important de noter que l'imagerie par rayons X est une technique ionisante. Les rayons X réagissent pour certains avec la matière qu'ils traversent et arrachent protons ou électrons aux atomes, ce qui produit des dommages aux organites, ou à au matériel génétique, l'Acide DéoxyriboNucléique (ADN) des cellules.

### 2. IRM : séquence T1, T2 et T2-FLAIR

Le GDBG s'observe préférentiellement par l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) disponible depuis les années 2000, qui est la modalité de choix pour investiguer les tissus mous (là où le scanner est plus utilisé pour investiguer les tissus durs tels les os). Plusieurs séquences d'IRM sont possibles en faisant varier les temps d'écho et de répétition (nous n'entrerons pas ici dans le détail du fonctionnement de l'IRM), chaque séquence permettant de faire apparaître avec des intensités différentes des régions cérébrales de caractéristiques physiques différentes.

Les séquences d'acquisition les plus classiques sont les séquences pondérées T1 et T2 et sont appelées séquences anatomiques et anti-anatomique. En pondération T1, la substance blanche apparaît en blanc, la substance grise apparaît en gris et le LCR apparaît en noir. En pondération T2, dite séquence anti-anatomique, la substance blanche apparaît en gris et la substance grise apparaît plus claire que la substance blanche tandis que le LCR apparaît en hypersignal.

Un GDBG apparaîtra en hyposignal en séquence pondérée T1 et en hypersignal en séquence pondérée T2 (Fig. 1.3 & 1.4).

Bien que 3 plans de coupes orthogonaux soit disponibles pour l'IRM (axial, frontal et sagittal), nous présenterons essentiellement dans ce travail de thèse des coupes dans le plan axial (pour les raisons évoquées dans le chapitre 2, partie III. A).

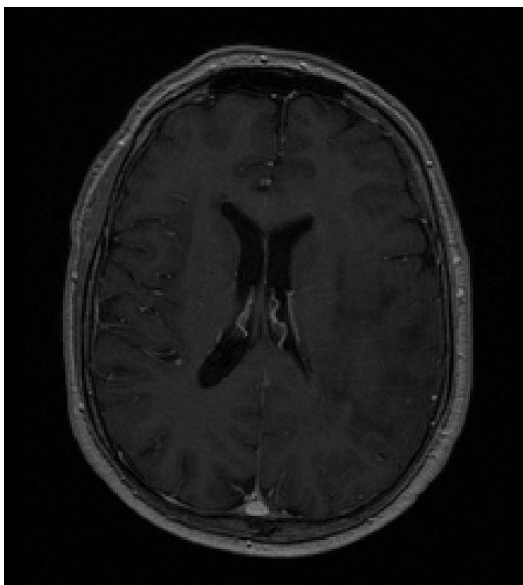


Figure 1.3 Aspect d'un cerveau et du GDBG en séquence T1

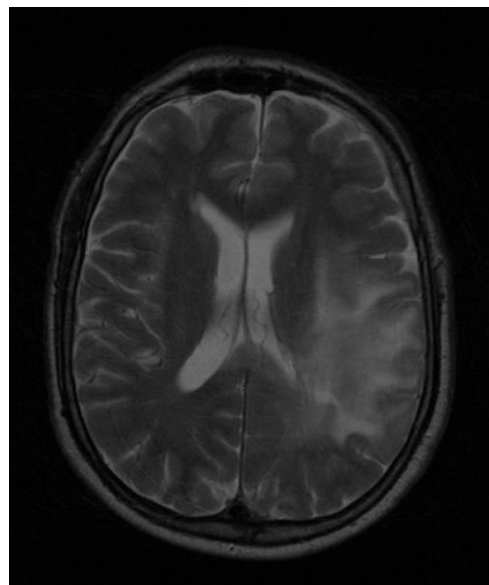


Figure 1.4 Aspect d'un cerveau et du GDBG en séquence T2

Les figures 1.3 et 1.4 sont issues du même patient. Comme le lecteur peut le voir, on peut, subjectivement parlant, plus facilement détecter la présence et les limites du GDBG sur la séquence pondérée T2. L'un des désavantages de la séquence T2 est la présence en hypersignal du LCR qui peut, premièrement, parasiter l'appréciation de la limite gliome - cerveau sain, et deuxièmement, induire en erreur les algorithmes de segmentation qui prennent comme objet de mesure l'intensité des pixels (voir Chapitre 2).

L'imagerie en pondération T1 se fait souvent en association avec l'injection d'un produit de contraste qu'est le gadolinium. Ce produit a pour avantage de marquer par un hypersignal (appelé « prise de contraste ») une rupture de la barrière hémato-encéphalique, et donc l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins (néo-angiogenèse) classiquement caractéristiques d'une transformation en un gliome de plus haut grade (transformation anaplasique). Ainsi, la prise de contraste est très rare pour les GDBG. Quand elle existe elle doit être peu intense et mal limitée par opposition aux prises de contraste nodulaires, intenses et évolutives de l'anaplasie. Un exemple d'apparition de prise de contraste est illustré sur la figure 1.6 dans la partie II.B.3. IRM de perfusion.

Il est également possible de réaliser une imagerie en séquence FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), pour laquelle une technique d'inversion-récupération permet de supprimer le signal issu du LCR sur l'IRM pondéré T2. Pour le même patient à la même date, la figure 1.5 présente la séquence FLAIR obtenue.

L'avantage de la séquence T2-FLAIR est donc de continuer à observer l'hypersignal provoqué par la présence de cellules tumorales tout en s'affranchissant du signal parasite du LCR (Fig. 1.5). La séquence T2-FLAIR est définie comme la séquence de référence pour observer le GDBG et quantifier le volume tumoral [5]. Il reste pour le praticien la possibilité d'utiliser la séquence T2 si la séquence FLAIR n'est pas disponible.

Nous présentons ensuite ici d'autres méthodes d'imagerie qui sont moins utilisées lors du suivi et du mesure du volume du GDBG mais qu'il convient de citer.

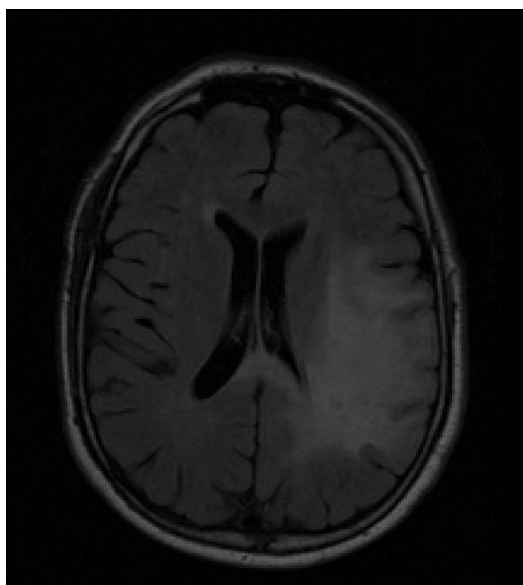


Figure 1.5 Aspect d'un cerveau et du GDBG en séquence T2-FLAIR

### 3. IRM de perfusion

Les séquences T1 et T2 sont dites séquences anatomiques puisqu'elles permettent d'imager la partie physique de l'organe. L'imagerie de perfusion est une séquence dite fonctionnelle puisqu'elle permet de quantifier spatialement le débit sanguin d'un organe.

L'imagerie de perfusion permet d'estimer le volume sanguin cérébral relatif (*relative Cerebral Blood Volume – rCBV*) qui dans les gliomes, augmente dans le cas d'une transformation anaplasique et donc du passage de gliome de grade II au gliome de grade III ou IV. En effet, cette transformation anaplasique est principalement caractérisée par une néo-angiogenèse et une croissance plus rapide de la tumeur. Alors que la néo-angiogenèse finit par être détectée par une prise de contraste sur une séquence T1, on peut détecter le début de la transformation anaplasique avant la prise de contraste en observant une augmentation du rCBV au sein du GDBG.

Ainsi, une valeur haute de rCBV est de mauvais pronostic [6] et peut être utilisé pour aider à la décision de la gradation d'un gliome [7]. Pour illustration, et dans le cas du glioblastome (grade IV) qui présente une néo-angiogenèse extrême en périphérie de la tumeur, on peut observer à la fois une prise de contraste circulaire (flèche rouge, gauche) en IRM injectée pondérée T1 et une haute valeur du rCBV (flèche rouge, droite) au même niveau (Fig. 1.6) [8].

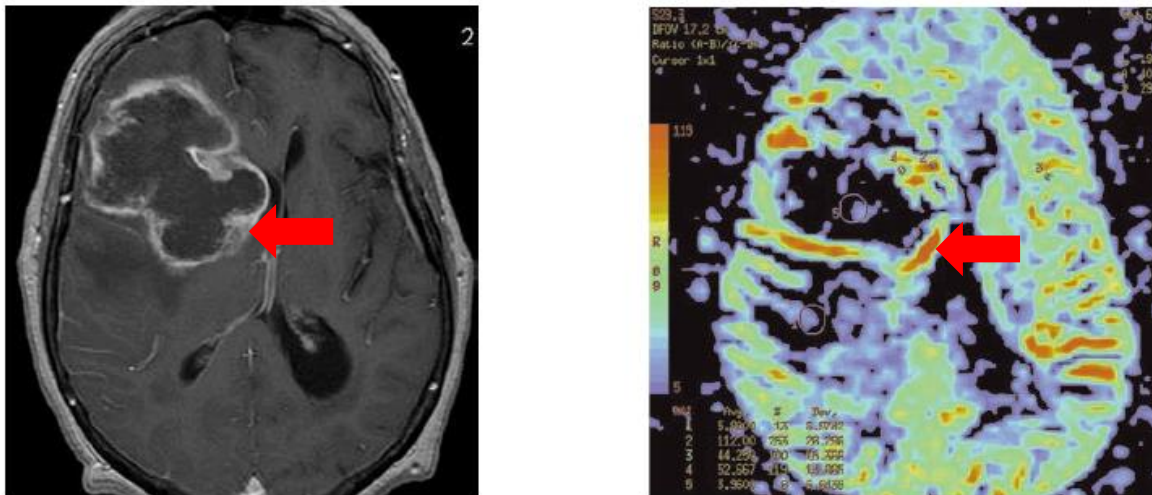


Figure 1.6 Extraite de Rochette et al.2003. Séquence T1 injectée (gauche) et IRM de perfusion associée (droite) pour un glioblastome (grade IV OMS)

Bien que l'IRM de perfusion soit assez peu utilisée dans le cadre des GDBG, elle reste cependant intéressante pour détecter précocement la transformation anaplasique. L'IRM de perfusion est également un bon outil pour différencier les gliomes de bas grade (grade I et II) des gliomes de haut grades (III) si un doute persiste après l'observation des séquences anatomiques.

On peut également noter que l'imagerie de perfusion est grandement utilisée en neuroscience puisqu'elle permet de détecter l'activation de zones cérébrales de manière indirecte. Quand une région est particulièrement active, l'activité cérébrale entraîne des modifications hémodynamiques puisque les neurones actifs consomment plus d'oxygène. Ce phénomène est le couplage neurovasculaire et il en résulte une augmentation du débit sanguin local dans la zone active.

#### 4. IRM de diffusion

L'IRM de diffusion est également une technique récente qui nécessite un appareil capable d'appliquer deux gradients de champs magnétiques courts et intenses. Le premier gradient imprime une avance de phase aux protons proportionnelle à leur position sur l'axe du gradient. Le second gradient imprime un retard de phase équivalent. Ainsi, si un proton ne s'est pas déplacé, son déphasage est nul, alors que lors d'un déplacement, le changement de position du proton induit un déphasage non-nul. On peut ainsi détecter le déplacement des protons dans le volume imagé.

Cette méthode s'appelle l'imagerie pondérée en diffusion (ou *Diffusion Weighted Imaging* – DWI) et elle permet d'obtenir l'information de diffusion dans la direction du gradient de champ magnétique.

La DWI permet de calculer le coefficient de diffusion apparent (ou *Apparent Diffusion Coefficient* – ADC) exprimé en  $m^2/s$ , qui représente donc la capacité des protons à se déplacer dans le milieu considéré. L'ADC est un outil qui a montré son efficacité à discriminer les gliomes de haut grade des gliomes de bas grade [9], mais qui permet également de séparer les gliomes de bas grade en fonction de leur statut génétique IDH ou de la co-délétion 1p19q [10] qui sont deux statuts d'importance qui seront présentés dans la partie II. D. Pronostic.

Si on répète la DWI dans six directions, il est alors possible de calculer le tenseur de diffusion dans le volume, permettant une imagerie de ce tenseur de diffusion (ou *Diffusion Tensor Imaging* – DTI). On représente souvent la DTI avec un code de trois couleurs représentant la diffusion dans les trois directions de l'espace.

Comme l'IRM de perfusion, la DTI est utilisée dans le domaine des neurosciences puisqu'elle permet d'imager les faisceaux de fibres de substance blanche, dans lesquelles les protons diffusent selon un

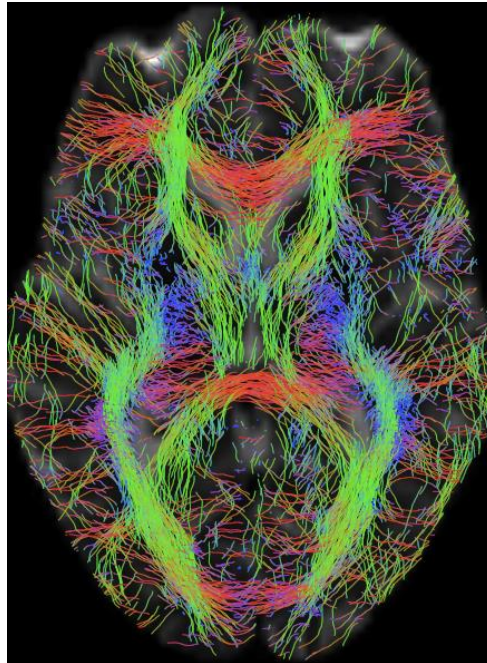


Figure 1.7 Exemple d'une imagerie par DTI sur cerveau sain

axe préférentiel dans le sens des fibres. Cette technique s'appelle la tractographie. Un exemple de DTI (et la tractographie associée que l'on peut extrapoler ici) pour un cerveau sain est présenté en figure 1.7.

Les anomalies de la DTI (Fig. 1.8) permettent également de détecter l'invasion [11], ou le déplacement des fibres de substance blanche par la tumeur [12], un paramètre d'une importance capitale puisque l'invasion de ces fibres mène à des déficits cognitifs [13] et donc inexorablement à une baisse de la qualité de vie du patient dont le maintien est, avec la survie, un objectif principal du neuro-oncologue au cours de la prise en charge.

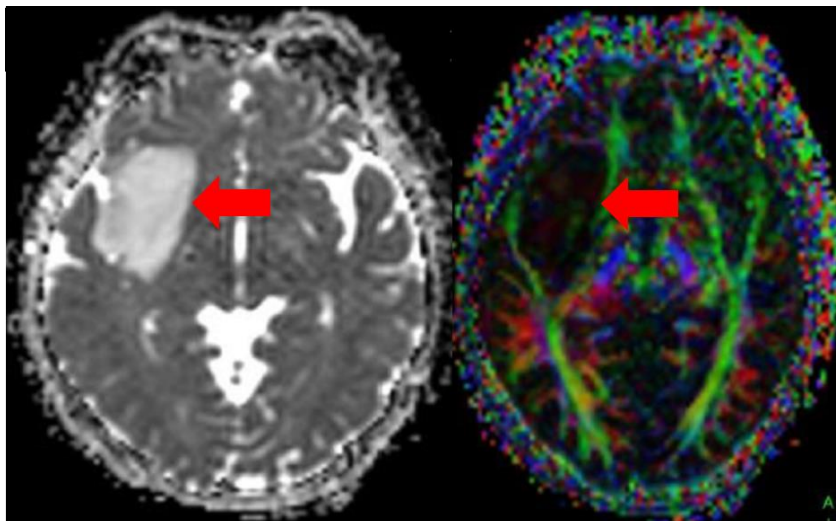


Figure 1.8 Extraite de Gao et al. 2017. Imagerie pondérée T2 (gauche) et la l'imagerie DTI (droite) pour le même patient.

## 5. Imagerie métabolique : Tomoscintigraphie par émission de positons et spectroscopie par résonance magnétique nucléaire

Enfin, on peut citer sans trop développer d'autres techniques quelques fois utilisées dans l'étude ou la prise en charge des GDBG.

La tomoscintigraphie par émission de positons (ou *Positrons Emission Tomography* – PET) consiste à l'injection d'un produit radioactif et à la détection des positons émis lors de sa désintégration. Le plus souvent de la  $^{11}\text{C}$ -Méthionine mais dont la demi-vie très courte nécessite un cyclotron à proximité immédiate de l'hôpital, ou la  $^{18}\text{F}$ -DOPA de demi-vie d'environ 110 minutes et donc plus facilement utilisable. Ces traceurs permettent d'étudier l'activité du GDBG mais ne permettent aujourd'hui que d'observer précocement un risque de transformation anaplasique (Villani2015), un risque qui peut être mis en évidence par d'autres méthodes non-ionisantes (IRM rCBV) et avec de meilleures résolutions spatiales.

On peut également citer la spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) qui se base sur le même principe physique que l'IRM. La spectroscopie RMN la plus utilisée en médecine est celle basée sur le proton, isotope de l'hydrogène. Un très grand nombre de métabolites peuvent ainsi être investigués mais seuls quelques-uns ont montré une importance en neuro-oncologie. On peut notamment citer la choline, la créatine ou le lactate, dont les quantités sont souvent évalués dans un voxel de petit volume car l'acquisition des spectres RMN pour l'intégralité du cerveau (ou de la lésion si elle est grande) demanderait un temps d'acquisition considérable. Ces spectres permettent comme en TEP d'obtenir des informations sur l'agressivité tumorale [14], et ce dans un volume restreint induisant naturellement un biais de sélection spatiale.

Bien que souffrant d'une faible résolution, et d'un caractère ionisant pour la PET, ces méthodes d'imagerie métabolique pourraient néanmoins permettre de guider la biopsie en ciblant les zones les plus actives métaboliquement du GDBG, et pourraient également à terme, aider à la quantification de la réponse au traitement par chimiothérapie ou radiothérapie.

En résumé, il existe un grand nombre de possibilités pour imager le GDBG. Toutes les modalités, dont certaines sont des techniques ionisantes à utiliser en gardant le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable) à l'esprit, n'ont pas les mêmes capacités de détection et ne sont pas porteuses des mêmes informations. Bien que certaines approches apportent déjà, et apporteront dans le futur, des informations très intéressantes pour améliorer la prise en charge, la majorité des consultations de suivi se font sur la base de l'IRM en séquence FLAIR (ou en séquence pondérée T2 si le FLAIR est indisponible) qui est l'imagerie la plus capable de détecter à ce jour le volume et l'évolution du volume du GDBG [5].

### C. Prise en charge

Le GDBG est le plus souvent diagnostiqué à la suite de crises d'épilepsie [15]. La tumeur est détectée sur une IRM et le diagnostic suspecté est confirmé par une analyse anatomopathologique via les prélèvements réalisés lors d'une exérèse ou d'une biopsie.

L'échantillon est analysé par le service d'anatomopathologie qui grade la tumeur selon la classification de l'OMS (I-IV) et qui rend compte de ses caractéristiques histologiques (astrocytome ou oligodendrogliome) et de statuts génétiques dont la valeur pronostique est connue.

La stratégie thérapeutique auparavant utilisée dans la prise en charge des GDBG était une attitude attentiste (*wait and see attitude*) [16] puisqu'on considérait alors ces tumeurs comme non évolutives. Les découvertes réalisées depuis montrent une croissance linéaire du diamètre tumoral de l'ordre de 4 mm/an [17], ce qui pousse aujourd'hui les cliniciens à avoir une attitude interventionniste.

Si on ne traite pas un GDBG, il garde jusqu'à plusieurs années une croissance linéaire de son diamètre. Puis, une transformation anaplasique a lieu. Le gliome est alors de grade III et son évolution devient plus rapide, avec l'apparition d'une prise de contraste témoignant d'une néo-angiogenèse.

**En conséquence, on cherche désormais avec les traitements (qui demeurent non curatifs), à minimiser la vitesse de croissance du GDBG, à retarder au maximum le délai de transformation anaplasique, tout en maintenant ou améliorant la qualité de vie du patient [18].**

Trois types de traitements sont possibles lors de la prise en charge.

## 1. La chirurgie

La chirurgie consiste en l'exérèse de la plus grande partie du tissu tumoral tout en préservant les fonctions cérébrales. De nos jours, la technique la plus poussée et large inspirée par les travaux du Pr. Duffau et dorénavant utilisée au CHRU de Nancy est la chirurgie éveillée avec stimulation cortico-sous corticales per-opératoire. La stimulation d'une zone induisant une sidération de la fonction marque la fonctionnalité de celle-ci. Le chirurgien marque alors à cet endroit la limite de résection. Cette méthode a l'avantage de permettre une résection plus complète et induisant moins de troubles post-opératoires que les méthodes traditionnelles se basant uniquement sur l'imagerie pré-opératoire [19].

Il est cependant à noter que le résultat de l'opération peut varier d'une résection sub-totale (*SubTotal Resection – STR*) à une résection totale (*Gross Total Resection – GTR*). Plus la quantité relative tumorale retirée est importante, plus le pronostic post-opératoire est bon, puisque le groupe GTR montre une meilleure survie globale et une meilleure survie sans progression que les tumeurs donc la fraction de volume retiré est faible [20]. Si l'on est plus précis dans la quantification du volume tumoral retiré lors de la chirurgie, et que l'on quantifie le volume résecté (*Extend Of Resection – EOR*), on s'aperçoit que plus l'EOR est grand, plus on augmente la survie [21], [22] et plus on retarde la transformation anaplasique [23] tout en préservant voire en améliorant les fonctions cognitives du patient.

Enfin, une méta-analyse a confirmé le bénéfice d'une chirurgie extensive [24] et on recommande désormais de traiter les GDBG par chirurgie le plus tôt possible [25] voire même par de multiples chirurgies au cours de la prise en charge tant qu'elles sont possibles [26].

Quelquefois, il est cependant impossible de commencer la prise en charge du patient par une chirurgie pour des raisons de volume et surtout de topographie tumorale.

## 2. La chimiothérapie

Après la chirurgie ou si la chirurgie n'est pas réalisable en premier lieu, le traitement par chimiothérapie est proposé.

Parmi les trois traitements c'est le seul qui est non-focal, et plusieurs molécules sont disponibles.

Les chimiothérapies permettent une réduction du volume tumoral sur une durée plus ou moins longue avant une phase inéluctable de re-croissance post-chimiothérapie, voire même pendant la chimiothérapie.

La réponse à la chimiothérapie est patient-dépendante, puisque l'on observe des durées, des amplitudes et des formes de réponses différentes [27].

Bien qu'il n'existe aujourd'hui encore pas de méthode de quantification précise de la réponse à une chimiothérapie, on sait qu'elle est bénéfique au patient. Une première étude se basant sur la mesure de l'aire tumorale, a montré un bénéfice radiologique du témozolomide (TMZ), avec un effet particulièrement important pour les patients montrant une épilepsie [28]. L'impact bénéfique de la chimiothérapie est ensuite confirmé par plusieurs études [29]–[31].

Une autre chimiothérapie est disponible pour le traitement des GDBG, la protocole PCV (association de Procarbazine, lomustine appelée aussi CCNU et Vincristine). Ce traitement a également montré un effet positif [32]. Cependant, au vu des effets secondaires parfois lourds de ce protocole, associés au fait que le PCV s'administre en partie par voie intraveineuse alors que le TMZ est administré sous forme de gélules, la plupart des neuro-oncologues optent pour l'utilisation du TMZ [33].

Enfin, que ce soit pour le PCV ou le TMZ, les deux traitements ont montré des durées de réponses extrêmement variables parmi les patients, allant de 7 mois à plus de 7 ans pour le PCV [32], et de 3 mois à plus de 9 ans pour le TMZ [31].

### 3. La radiothérapie

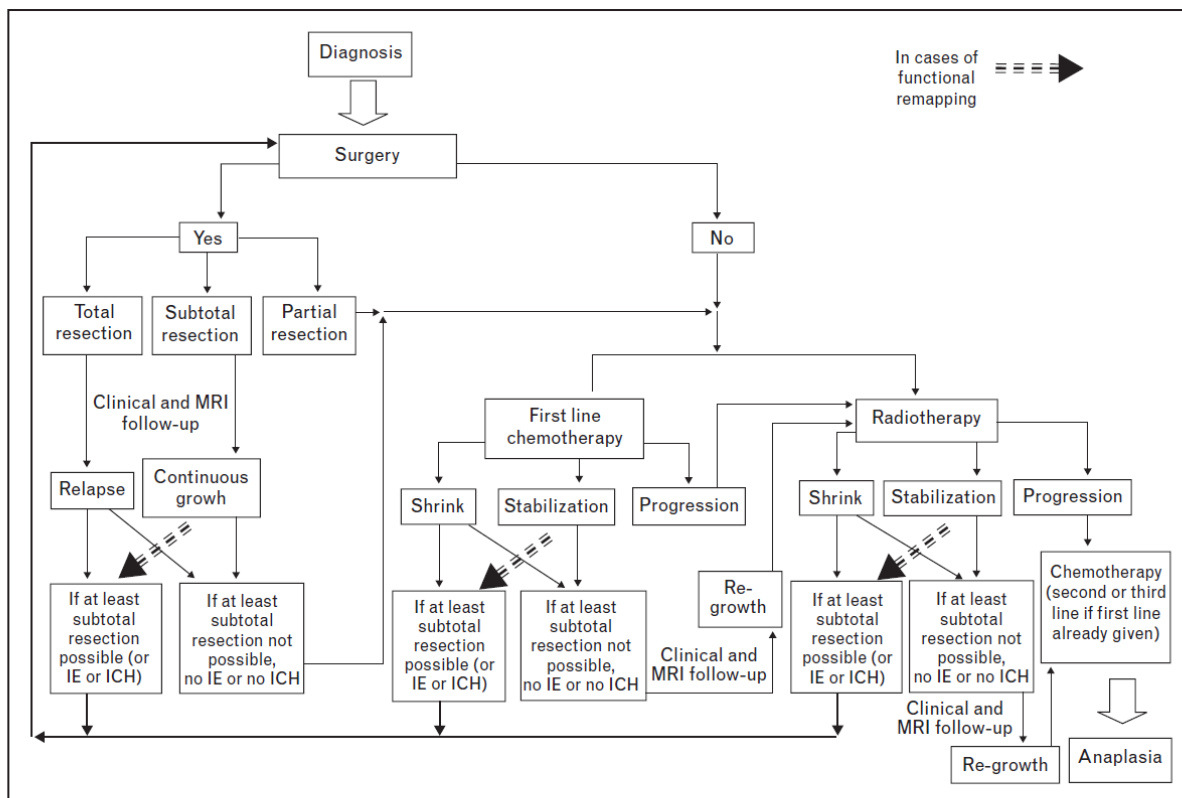
La radiothérapie a été le premier traitement complémentaire utilisé. Elle est dorénavant utilisée pour des malades non (ré)opérable en progression après la chimiothérapie ou parfois avant ou après le PCV (effet synergique) [34] notamment dans le cadre des gliomes de bas grade à haut risque même si cette association est débattue et ne doit pas être systématiquement envisagée.

Elle montre également un bénéfice variable selon le patient, avec des durées de réduction du volume tumoral variables, allant de 4 mois jusqu'à plus de 9 ans [35] ou de 0 à 8 ans selon les études [36]. De manière intéressante, il faut noter qu'une réponse initiale forte et rapide à la radiothérapie est en fait de mauvais pronostic, puisqu'on observe chez ces patients une durée totale de réponse plus faible que chez les patients qui répondent initialement plus lentement [36].

L'utilisation précoce ou tardive de la radiothérapie n'a pas montré de différences significatives en termes de survie [37]. Elle est donc aujourd'hui prescrite avec précaution et quand les autres traitements échouent, puisqu'elle provoque un déclin cognitif à long terme [38] alors que l'espérance de vie des patients peut atteindre plusieurs dizaines d'années chez des patients jeunes et actifs. Ces effets à long terme entrent donc en conflit avec le concept de préservation de la qualité de vie du patient, et sont importants à prendre en compte lorsque l'on considère la balance onco-fonctionnelle d'un traitement [26]- [39].

Pour résumer, un ouvrage [40] offre une proposition de résumé schématique de la prise en charge des GDBG. Ce schéma est ensuite repris et adapté [26] et est présenté en figure 1.9.





For each step, a new multidisciplinary opened discussion is mandatory, to adapt an optimal attitude to several parameters which can evolve over time: clinical and functional status, imaging (anatomical, functional and metabolic), histology and mitotic index, molecular biology and tolerance and response to treatment(s). ICH, intracranial hypertension; IE, intractable epilepsy. Adapted with permission from [19].

Figure 1.9 Extraite de Duffau et al.2009. Schéma récapitulatif de la prise en charge d'un GDBG

#### 4. L'importance du volume dans la prise en charge

Enfin, l'outil essentiel du suivi clinique du patient est l'IRM puisqu'elle permet le suivi du volume du GDBG. De manière spontanée, le clinicien suit l'évolution du volume du GDBG pour évaluer sa vitesse de progression. Une mesure précise de la dynamique du volume permet également d'observer la transformation anaplasique si la pente de croissance augmente brutalement. De la même façon, lors du traitement par chimiothérapie ou par radiothérapie, c'est l'évaluation du volume qui permet de déterminer l'efficacité d'un traitement, ou la fin de l'efficacité de celui-ci quand on observe une ré-augmentation du volume.

Une évaluation précise du volume tumoral est donc indispensable pour un suivi clinique de qualité, et de nombreuses techniques permettent d'estimer le volume de manière plus ou moins robuste. Ces méthodes seront discutées dans le chapitre 2. L'estimation précise du volume et de son évolution aura également un impact majeur sur les résultats d'une modélisation, comme nous le verrons dans le chapitre 3.

#### D. Pronostic global et facteurs pronostiques

La médiane de survie des GDBG rapportée dans les études sont de l'ordre de 10 à 15 ans [20], [22], [41] mais le pronostic est très variable selon le patient. Certains GDBG sont de pronostic particulièrement défavorables, et ces patients ne survivent que quelques années [17].

Dans les années 2000, les essais de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22844 et EORTC 22845 ont permis de définir les premiers facteurs pronostiques. Certains de ces facteurs cliniques au diagnostic incluent l'âge, le plus grand diamètre tumoral, le passage de la ligne médiane et la présence de déficit neurologique. Il faudra déjà noter que le passage de la ligne médiane et la présence de déficit sont liés au plus grand diamètre tumoral. Il y a donc très probablement une redondance d'information dans ces trois variables. Il est également intéressant de noter que l'étude relève une association négative entre la présence d'épilepsie et la présence de déficit neurologique, un fait que nous discuterons lors de la présentation du statut IDH.

Dans les mêmes essais, parmi le groupe de patients qui ont bénéficié d'une biopsie, l'influence de l'histologie tumorale est également décrite avec des médianes de survie de 5,0 et 8,2 ans pour les astrocytomes diffus d'une part, et les oligodendrogliomes ou les gliomes anciennement considérés d'histologie mixte (oligoastrocytomes) d'autre part [42].

L'étude dynamique spontanée des GDBG réalisée par [17] a montré une évolution linéaire du diamètre tumoral moyen d'environ 4mm/an, ici aussi avec une grande variabilité des vitesses d'évolution. La vitesse d'évolution est naturellement inversement corrélée avec la survie des patients.

Bien qu'il ne soit pas un facteur pronostique majeur, il faut cependant noter qu'on observe chez les patientes enceintes une augmentation transitoire de la vitesse d'évolution du GDBG [43]–[45].

Peu après les années 2000, on retrouve donc principalement cinq grands facteurs pronostiques que sont l'âge du patient au diagnostic, la présence de déficits cognitifs, le volume de la lésion au diagnostic, sa vitesse de progression et enfin le type histologique du GDBG. Cependant, ces facteurs échouent encore à expliquer la grande variabilité que l'on peut observer, entre les astrocytomes et les oligodendrogliomes, voire même la grande variabilité de survie au sein du même type histologique.

Les avancées de la recherche en biologie moléculaire ont permis d'identifier d'autres facteurs pronostiques liés aux statuts génétiques de la tumeur et donc de sa tendance ou non à exprimer certaines mutations. Au fur et à mesure des années, de plus en plus d'études ont montré l'influence de ces mutations et ont permis de mieux expliquer la variabilité de survie parmi les patients d'un même type histologique en réorganisant en différentes sous-classes les GDBG.

Ces mutations seront présentées dans l'ordre de leur importance sur la survie, en commençant par les mutations aujourd'hui les plus considérées par l'OMS et dans la recherche clinique.

## 1. Statut IDH

Le gène IDH encode l'Isocitrate DésHydrogénase qui en temps normal catalyse la conversion de l'isocitrate en  $\alpha$ -cétoglutarate ( $\alpha$ -CG) dans le cycle de Krebs. La mutation de son gène engendre une nouvelle fonction catalytique qui convertit  $\alpha$ -CG en 2-hydroxyglutarate (2-HG). Cette accumulation de 2-HG peut altérer la déméthylation de l'ADN génomique, engendrant un grand remodellement du méthylome et du transcriptome.

Cette mutation IDH dans un GDBG est rapportée comme étant un marqueur de bon pronostic, car quel que soit le gène muté (IDH1 ou IDH2), le groupe de patient IDH muté a montré un taux de survie à 5 ans de 42%, contre un taux de survie à 5 ans de 14% pour les patients IDH non-muté (IDH *wild type* –

IDHwt) [46]. Les courbes de survie qui en résultent sont éloquentes et marquent une franche différence (Fig. 1.10).

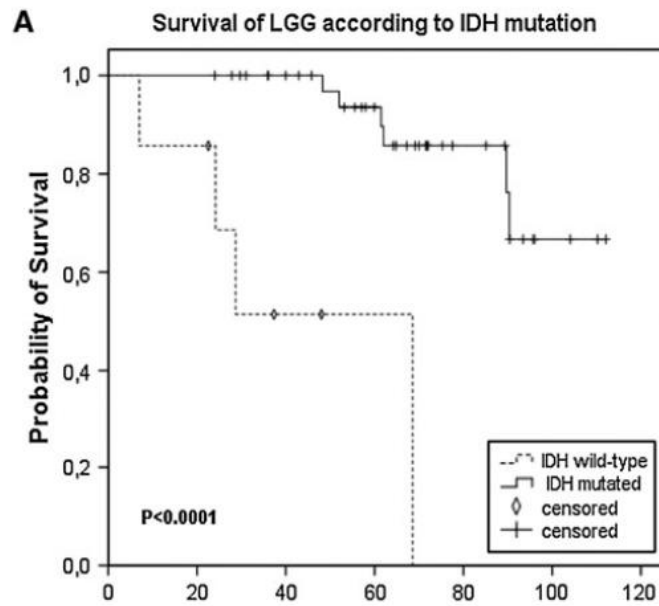


Figure 1.10 Extraite de Metellus et al.2010. Courbes de survie des GDBG IDH mutés et IDH-wt

Les études qui aujourd’hui montrent un impact de la mutation IDH sur la survie indiquent toutes une forte influence positive du statut génétique IDH muté [47], [48], mais également un impact positif sur la réponse aux traitements post-chirurgie [49].

On rappelle ici que la présence de déficits cognitifs est considérée comme de mauvais pronostic, et que la présence de déficits cognitifs est inversement associée à la présence d’épilepsie [42]. Or, les patient IDH muté présentent le plus souvent une épilepsie [50], ce qui laisse à penser que l’épilepsie en soit n’est peut-être pas de bon pronostic, mais simplement un symptôme associé aux GDBG IDH mutés qui eux sont de bon pronostic.

De la même façon, une part de l’explication à la longue survie des GDBG IDH muté et qu’ils s’opèrent mieux que les GDBG IDHwt puisqu’ils présentent en moyenne un plus faible volume post-opératoire [51]. Cette différence de résultat lors des chirurgies pourrait être due à la tendance d’observer les GDBG IDH mutés préférentiellement dans le lobe frontal [52], contrairement à la tendance des IDHwt à se situer plus souvent dans les régions temporales [53] une localisation d’ailleurs considérée comme de mauvais pronostic pour la survie globale [54].

Il y donc des liens entre l’épilepsie, la localisation et la mutation IDH d’un GDBG. L’existence de ces co-variables est à prendre en compte dans les analyses, puisqu’on risque d’oublier l’inclusion du statut IDH et d’en faire un facteur de confusion, menant à des interprétations erronées de résultats scientifiquement justes. A notre sens, il est donc probablement incorrect d’affirmer que l’épilepsie est de bon pronostic comme peuvent l’affirmer certaines études [28], en revanche il serait plus prudent d’affirmer que l’épilepsie est le plus souvent liée à un statut IDH muté qui lui-même présente un bon pronostic puisqu’il est généralement bien opéré, et qu’il répond bien aux différents traitements.

L’importance de la mutation IDH est telle, que sans elle, le pronostic du GDBG s’approche du pronostic clinique d’un glioblastome (OMS Grade IV). Le GDBG IDHwt présente dans certaines études un pronostic très sombre et une médiane de survie de 1,7 ans, intermédiaire entre la médiane de survie d’un glioblastome IDH muté (2,1 ans), et d’un glioblastome IDH non muté (1,1 ans) [48]. Un

exemple de courbes de survie tirées de cette étude incluant plusieurs centaines de patients est présenté en figure 1.11 située après la présentation de la co-délétion 1p19q.

La mutation IDH montre donc de plusieurs manières son importance, mais l'étude de cette mutation se fait souvent en concomitance avec une autre altération génétique aujourd'hui bien renseignée.

## 2. Perte d'hétérozygotie du bras 1p et 19q

Chaque cellule humaine possède une double information génétique, venant de chaque parent et possède donc des paires de chromosome. La perte d'hétérozygotie consiste en la perte de matériel génétique (aussi appelé « délétion ») venant d'un des deux parents. Chaque chromosome possède un bras court (dit « p ») et d'un bras long (dit « q »), nous parlerons ici de la perte d'hétérozygotie 1p et 19q qui est donc la disparition d'une partie ou de tout le segment court du chromosome 1 et du segment long du chromosome 19. Un autre terme utilisé, et qui sera préférentiellement retenu pour la suite du document, est le terme « co-délétion 1p19q ».

Cette co-délétion 1p19q est de bon pronostic pour la survie puisqu'elle montre une durée de survie supérieure quand on l'observe [48]. On peut raisonnablement faire l'hypothèse que cette différence de survie est en partie expliquée par le fait que l'on observe une vitesse d'expansion du diamètre de 3,4 mm/an contre 5,9 mm/an pour les tumeurs présentant un profil 1p19q non co-déléte [55]. Ce bon pronostic peut aussi en partie s'expliquer par le fait que les GDBG traités par PCV et co-déléteés 1p19q montrent un plus haut taux de réponse que les GDBG non-codéléteés [56].

De manière intéressante également, une étude pointe le fait que les oligodendogliomes traités par CCNU (utilisée dans le protocole PCV) seule montrent une médiane de durée de réponse (1038 jours)

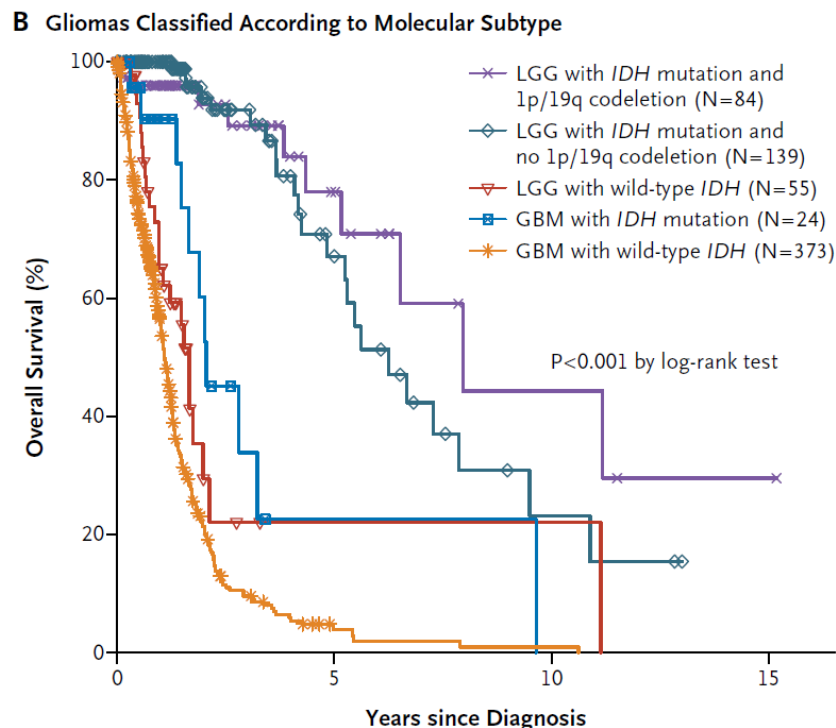


Figure 1.11 Extraite de TCGARN (The Cancer Genome Atlas Research Network) 2015. Courbes de survies pour les statuts *IDH* et 1p19q

supérieure à la médiane observée pour les astrocytomes (377 jours). Or, on sait aujourd'hui que la co-délétion 1p19q s'observe quasi exclusivement chez les oligodendrogliomes [57].

Enfin, tout GDBG présentant la co-délétion 1p19q est un GDBG IDH muté [58], ce qui ajoute un bon pronostic à de tels GDBG de phénotype oligogliaux. De la même façon, la co-délétion 1p19q est mutuellement exclusive de la mutation p53 [59], qui sera présentée plus loin et qui est de mauvais pronostic.

### 3. Statut P53

P53 est une protéine, facteur de transcription, qui régule de nombreuses fonctions cellulaires telles que la régulation du cycle et du métabolisme cellulaire, la réparation de l'ADN ou l'apoptose. Par exemple, la détection d'une lésion de l'ADN active p53 qui permettra soit, l'arrêt du cycle cellulaire pour réparation de l'ADN, soit, l'apoptose de la cellule.

Quand le gène codant pour la protéine est muté, il peut engendrer une sur expression de celle-ci. Cette surexpression de p53 est de mauvais pronostic car elle impacte négativement la survie [47]. Cette surexpression est retrouvée dans 88% des astrocytomes gemistocytiques, 53% des astrocytomes fibrillaires alors que présente dans seulement 13% des oligodendrogliomes [59]. Si la protéine est sur-exprimée, on observe une expansion du diamètre tumoral de l'ordre de 6,3 mm/an contre 4,2 mm/an pour les tumeurs p53 non sur-exprimée [55].

### 4. Statut ATRX

ATRX est la protéine Alpha Thalassemia/mental Retardation syndrom X-linked. Ce facteur de transcription, a un rôle dans la régulation des gènes à l'interphase ou encore lors de la ségrégation des chromosomes lors de la mitose.

Si cette protéine est mutée et sous-exprimée, il y apparition d'un mécanisme alternatif de prolongation des télomères (*Alternative Lengthening of Telomeres* – ALT). On sait encore peu de chose sur tous les mécanismes liés à la protéine cependant on sait déjà qu'il est rare de trouver une mutation ATRX dans les tumeurs IDH mutés et 1p19q co-déletés [48].

On sait également le mauvais pronostic de la mutation car les GDBG IDH mutés et ATRX mutés ont une plus faible survie sans progression (*Progression-Free Survival* – PFS) et une plus faible survie globale (*Overall Survival* – OS) que les patients avec IDH muté et 1p19q co-déletés [58].

Ainsi, les statuts génétiques IDH, 1p19q, p53 et ATRX ont montré un impact pronostic tel qu'ils ont été incorporés dans les nouvelles recommandations de classification des gliomes publiées par l'OMS en 2016 [3]. Cependant la littérature renseigne d'autres mutations importantes, qui pour deux d'entre-elles en particulier, ne sont pas encore prises en compte dans la classification OMS et qu'il convient de citer ici du fait de leur importance et de leur impact sur la survie des patients atteint du GDBG.

## 5. Statut TERT

La protéine TERT (*Telomerase Reverse Transcriptase*), dont la mutation du promoteur induit l'augmentation de l'expression de la télomérase, est de pronostic variable en fonction des autres statuts génétiques. Tout d'abord, la mutation du promoteur de TERT est une mutation mutuellement exclusive de la mutation d'ATRX elle-même de mauvais pronostic.

La mutation du promoteur de TERT (TERTp-mut) arrive souvent dans le cas des oligodendrogliomes (grade II et III) 78%. Chez les astrocytomes (grade II et III) en revanche, on trouve peu cette mutation de TERT (10%), et 70% sont de type ATRX mutés [60]. TERTp-mut est également associé avec un plus grand âge au diagnostic (40,4 ans vs 36,1 ans pour les grades II) et il permet de définir 4 sous-groupes avec des durées de survie distinctes par association avec d'autres mutations parmi les gliomes de grade II et III [61].

Sur la figure 1.12 on peut voir qu'un statut TERT muté, est de bon pronostic quand il est associé avec la mutation IDH, et ce probablement puisqu'en présence de TERT muté on ne peut avoir de statut ATRX muté [62]. En revanche, quand le statut IDH est non muté, la présence d'une mutation du promoteur de TERT amène un pronostic encore plus sombre que les tumeurs IDHwt et ATRX non muté.

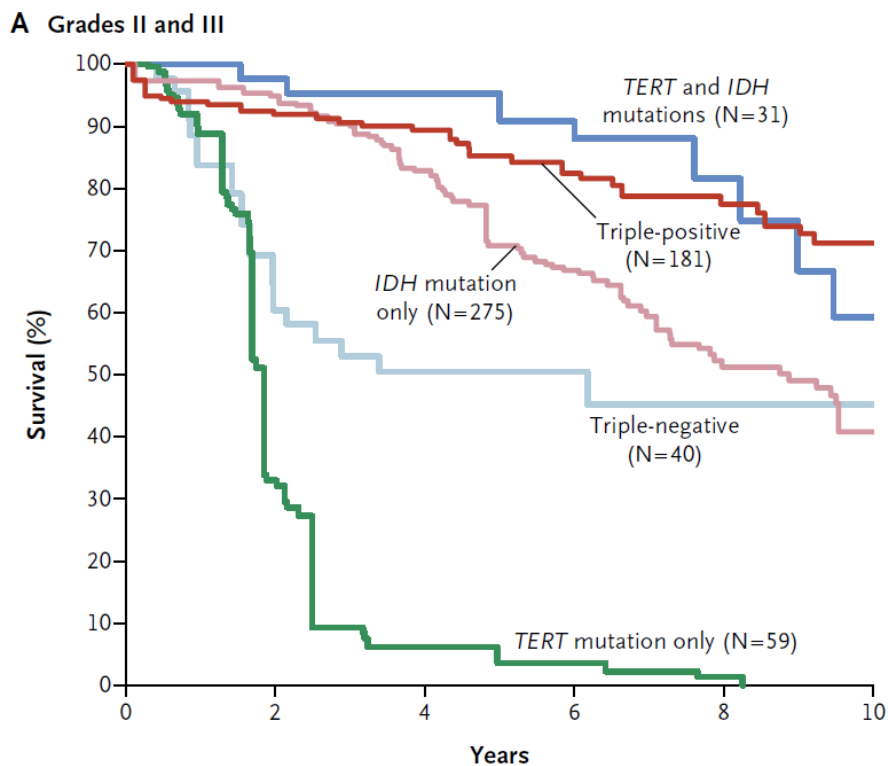


Figure 1.12 Extraite de Eckel-Passow et al.2015. Courbes de survies des gliomes de grade II et III pour les statuts IDH, 1p19q et TERT

## 6. Statut MGMT

La O6-Methylguanine-MethylTransferase (MGMT) est une protéine qui répare l'ADN endommagé en déplaçant les groupements alkyls sur la position O6 à un groupe sulfure de la cystéine

de la même séquence. Or, les chimiothérapies sont des agents alkylants, ainsi l'action de la protéine MGMT risque de réduire l'impact chimiothérapeutique.

Une mutation du promoteur du gène qui code MGMT induit une plus faible expression de la protéine. Ainsi, il a été observé une corrélation significative entre le degré de méthylation du promoteur et la survie [59]. Les patients avec le promoteur méthylé montrent également une survie sans progression (Progression Free Survival – PFS) plus grande (29.5 mois vs 6 mois), un plus haut taux de réponse, et un plus taux plus bas de maladie progressive, que pour les patients dont le promoteur de MGMT est non méthylés.

Il faut analyser avec une grande précaution le taux de présence de ce marqueur dans un échantillon car il souvent biaisé dans les études qui reportent ces valeurs. En effet, on détecte bien mieux cette altération sur un tissu congelé plutôt que sur un tissu inclus en paraffine [29].

### III. Conclusion sur la prise en charge et les facteurs pronostiques du GDBG

On observe un grand nombre de facteurs qui influencent le pronostic de survie des patients atteints d'un GDBG. Ces facteurs montrent déjà des impacts significatifs dans les analyses univariées de la littérature, mais les liens entre eux et l'importance des associations entre les mutations montrent le caractère extrêmement **multifactoriel** de la maladie.

Alors que l'influence du **volume au diagnostic** et des **statuts génétiques** sont reportés dans la littérature, il reste encore une masse d'informations qui sont inexploitées dans l'imagerie des GDBG.

En effet, on ne tire de l'IRM FLAIR que le volume tumoral, alors qu'à volume égal deux GDBG peuvent prendre des apparences variées et présenter une **infiltration du tissu** plus ou moins importante. Cette infiltration est liée à la dégradation de la qualité de vie du patient. Il n'existe aujourd'hui **pas de méthode pour quantifier cette infiltration** et on ne peut donc étudier son évolution et ses conséquences.

Pouvoir étudier cette morphologie tumorale permettra aux cliniciens d'avoir une meilleure appréciation de l'évolution d'un GDBG dans l'espace cérébral. A terme, la modélisation pourrait alors prévoir des changements de morphologie, et on pourrait **proposer une intervention au patient avant que sa qualité de vie se dégrade**.

Enfin, alors qu'on connaît, bien que de manière encore incomplète, l'impact de certaines mutations sur la survie globale des patients, on ne connaît pas encore bien leur **impact sur la réponse à la chimiothérapie**. Pour certains statuts génétiques, la conséquence sur la réponse au traitement est même encore complètement inconnue.

Ainsi quand le neuro-oncologue prescrit un traitement par TMZ à un patient donné, **il ne peut pas en l'état prévoir comment va réduire le volume tumoral ni pendant quelle durée**.

Or cette prédiction serait un outil qui permettrait au clinicien **d'adapter le soin** pour un patient en particulier. S'il y a prédiction d'une non-réponse au traitement prévu, le patient pourra alors se voir proposer un autre traitement potentiellement plus efficace ce qui **garantirait un allongement de sa durée de survie et un maintien ou une amélioration de sa qualité de vie**.

Le reste du manuscrit s'organisera en deux chapitres.

Le **chapitre deux** s'intéressera à la création d'une variable originale qui aura pour but d'exploiter l'information de l'image en reflétant le caractère infiltrant des GDBG. Nous observerons les valeurs de cette variable, sa variation lors du traitement par TMZ avant de tenter de faire le lien entre qualité de vie du patient et infiltration tumorale pour créer un outil de suivi personnalisé à l'utilisation du neuro-oncologue.

Le **chapitre trois** s'intéressera à la modélisation mutli-facteurs de la réponse à la chimiothérapie des GDBG afin de confirmer l'influence des facteurs génétiques connus, de découvrir de nouveaux facteurs pronostiques de la réponse à la chimiothérapie et de proposer des améliorations possibles afin de



rendre plus efficaces les futurs travaux de modélisation de cette pathologie si particulière qu'est le GDBG.

Nous espérons à l'issue de ce travail pouvoir guider un peu plus le choix du clinicien quant à l'utilisation, et au résultat que l'on peut attendre de l'effet notamment du TMZ sur un GDBG donné, permettant ainsi le choix d'une autre option thérapeutique si l'on attend une mauvaise réponse au traitement. **Cette modélisation permettra alors une médecine davantage personnalisée.**

# Chapitre 2 : Mesurer le volume et le phénotype infiltrant du GDBG

Le calcul du volume est capital lors de la prise en charge du patient puisqu'elle guide les décisions thérapeutiques. La question de l'acquisition du volume et de la précision de ce calcul sont donc des questions primordiales. La précision de la mesure influe également les résultats des études cliniques qui comparent la survie sans progression entre deux groupes de patients. Enfin, cette précision est également importante pour notre tâche de modélisation, puisque les modèles sont tirés d'hypothèses sur les observations. Pour ces trois raisons, nous allons exposer les méthodes de volumétrie utilisées et poser la question de leur fiabilité.

## I. Méthodes de volumétrie

Dans le cas de l'étude d'un organe [63], du gliome, comme dans le cas d'autres cancers, la mesure du volume est importante. Dans le cas du GDBG, on ne connaît jamais objectivement le volume réel de la lésion, le volume calculé n'est toujours qu'une estimation plus ou moins précise en fonction de la méthode utilisée.

Il existe à ce jour plusieurs méthodes qui diffèrent par leur temps de réalisation et par leur précision. Chaque méthode présente un rapport nécessité temporelle / précision de mesure. Nous exposons dans ce chapitre les méthodes appliquées au gliome qui sont classiquement utilisées dans la pratique clinique mais aussi des méthodes décrites dans la littérature, à notre connaissance.

### A. La comparaison qualitative

La comparaison qualitative consiste en la comparaison visuelle de deux IRM placées côte à côte le plus souvent sur le même écran. Le clinicien évalue alors sans réaliser de mesure si le GDBG a progressé entre l'IRM précédente et l'IRM actuelle. C'est encore aujourd'hui la méthode la plus utilisée par les radiologues dans la pratique clinique [64] et c'est une méthode encore utilisée même au sein des centres spécialisés en neuro-oncologie [65]. Un sondage révèle même que la comparaison qualitative est utilisée parfois même à plus de 60% dans les centres spécialisés et leurs partenaires dans la prise en charge de tous les gliomes confondus [66]. Cependant cette méthode pose surtout un problème dans l'évaluation de l'évolution du GDBG comme nous le verrons dans le paragraphe II. A. « Limites de la comparaison qualitative ».

### B. Les méthodes des diamètres

Quand on parle des méthodes des diamètres on fait référence à la méthode du plus grand diamètre, des deux et des trois plus grands diamètres. Le concept associé consiste à mesurer

linéairement la taille du ou des plus grands axes de la tumeur afin de calculer son volume par une approximation sphérique ou ellipsoïdale, sous l'hypothèse que la forme du GDBG est ellipsoïdale. Classiquement, les méthodes passent par la mesure des diamètres mais les formules utilisées sont exprimées avec les rayons.

#### Méthode du plus grand diamètre :

La méthode du plus grand diamètre consiste en la mesure unique du plus grand axe ou plus grand diamètre tumoral comme illustré dans la figure 2.1.

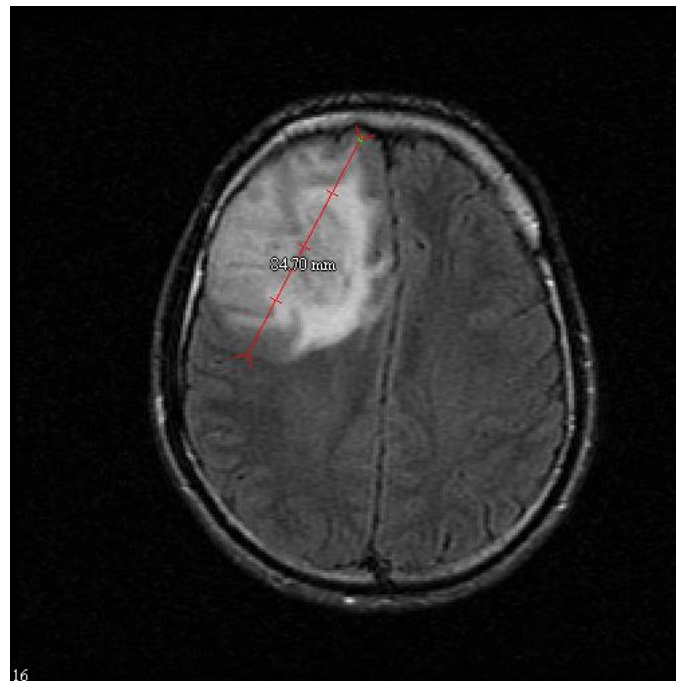


Figure 2.1 Exemple d'une mesure du plus grand diamètre d'un GDBG de 84,7mm dans son grand axe (Séquence FLAIR, logiciel MIPAV, patient CH8406)

Dans le cas de la mesure du plus grand diamètre on simplifie le problème à l'extrême et on obtient le volume V d'une sphère

$$V = \frac{4}{3}\pi \times R^3 \quad (2.1)$$

avec R le rayon correspondant à la longueur du plus grand diamètre divisé par deux. Ainsi, sous l'hypothèse d'un GDBG sphérique, le volume de la lésion présentée dans la figure 2.1 est de 318 cm<sup>3</sup>.

#### Méthode des deux diamètres :

La méthode des deux diamètres suit le même principe avec cette fois ci la mesure du plus grand axe et de son axe perpendiculaire dans le même plan. Les longueurs de ces deux axes divisés par deux donnent les rayons (R1 et R2) qui peuvent être utilisés soit pour calculer l'aire de la plus grande section comme recommandé par le groupe RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) [67], ou bien sous l'hypothèse d'un ellipsoïde, on calcule le volume de la lésion avec

$$V = \frac{4}{3}\pi \times R1 \times R2^2 \quad (2.2)$$

avec R1 le rayon correspondant au plus grand diamètre et R2 le rayon correspondant au diamètre orthogonal.

#### Méthode des trois diamètres :

Enfin, la méthode des trois diamètres utilise, en plus des deux diamètres précédents, la mesure du plus grand diamètre dans le plan orthogonal au plan de la plus grande section de la lésion. De la même façon, on utilise les trois rayons (notés R1, R2 et R3) pour calculer le volume de l'ellipsoïde.

$$V = \frac{4}{3}\pi \times R1 \times R2 \times R3 \quad (2.3)$$

Entre ces trois méthodes, celle des trois diamètres est à l'évidence la plus précise puisque la mesure d'un volume dans les trois dimensions passe nécessairement par l'évaluation des distances dans ces trois dimensions. Se contenter de mesurer seulement un ou deux axes revient à s'autoriser une perte d'information essentielle dans la précision de mesure. Cette mesure des trois diamètres est d'ailleurs utilisée par les équipes de recherche spécialisées dans les gliomes [17], [55], [68].

Cette transformation est devenue la référence quant à l'exploration dynamique du volume tumoral puisque de manière spontanée, la fonction d'augmentation du volume n'est pas linéaire alors que l'évolution du diamètre tumoral moyen (ou *Mean Tumor Diameter* – MTD) (en mm/an) a été montrée constante et linéaire, ce qui favorise ainsi la mesure de la vitesse d'expansion, la comparaison des vitesses entre patients, ou au cours de la maladie chez un même patient, si l'on observe un changement dans l'agressivité tumorale.

Ces mêmes équipes sont à l'origine d'une transformation des mesures des trois diamètres en un diamètre tumoral moyen, le MTD, en calculant la racine cubique du produit de ces trois diamètres.

On peut également déduire le MTD d'un volume tumoral obtenu quelle que soit la méthode de volumétrie utilisée si on utilise la formule

$$V = \frac{1}{6}\pi \times D^3 \quad (2.4)$$

ou de manière équivalente

$$D = \left(\frac{V}{\pi} \times 6\right)^{\frac{1}{3}} \quad (2.5)$$

V étant le volume et D le diamètre moyen de la sphère (MTD). Avec  $\pi$  approximé à 3, l'expression est simplifiée

$$V \simeq \frac{D^3}{2} \quad (2.6)$$

et on obtient l'expression

$$D \simeq (2 \times V)^{\frac{1}{3}} \quad (2.7)$$

D étant ici le MTD. Cette méthode est utilisée couramment dans les études centrées sur le GDBG et dans la pratique clinique quotidienne.

Dans cette thèse, les simplifications par approximation du nombre  $\pi$  à 3 seront exclues et on utilisera l'expression des formules exactes dans notre calcul du diamètre moyen (équation 2.5).

### C. La segmentation manuelle ou semi-automatique

La segmentation manuelle ou assistée consiste en la délimitation du tissu sain et du tissu tumoral sur chaque coupe d'une IRM (Fig. 2.2). La segmentation peut-être entièrement manuelle et dans ce cas l'opérateur dessine les frontières à main levée, ou bien elle peut être assistée si le logiciel embarque une méthode de segmentation basée sur l'intensité des pixels.

Le résultat est la création d'un volume d'intérêt (*Volume Of Interest* – VOI) contenant tous les voxels tumoraux. Les méta-données d'une séquence IRM contiennent toujours comme information la résolution de l'image et les dimensions des voxels. Le volume est donc obtenu en multipliant le nombre de voxels par le volume unitaire d'un voxel.

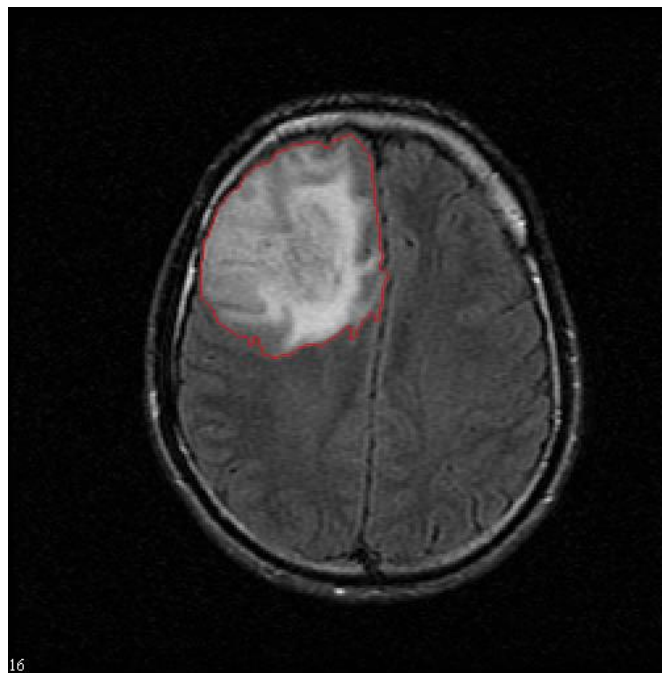


Figure 2.2 Exemple d'une segmentation sur une coupe IRM (séquence FLAIR, logiciel MIPAV, patient CH8406)

Parmi les logiciels qui permettent de telles segmentations, on peut notamment citer OsiriX (<https://www.osirix-viewer.com/> - logiciel propriétaire) ou Horos (<https://horosproject.org/> - logiciel gratuit) utilisés aujourd'hui en pratique clinique au CHRU Central de Nancy. OsiriX est disponible sur système d'exploitation iOS, accepte les images au format DICOM et permet de tracer manuellement les contours sur chaque coupe IRM. En revanche, une seule région d'intérêt (ou *Region Of Interest* –

ROI) peut être placée sur chaque coupe, ce qui rend difficile la délimitation si deux parties distinctes du GDBG se trouvent sur la même coupe. OsiriX utilise les points du contourage, puis, par une triangulation de Delaunay, reconstruit le GDBG et calcule son volume.

MIPAV (Medical Image Processing, Analysis, and Visualization - <https://mipav.cit.nih.gov/>) est un logiciel gratuit développé par le NIH (National Institutes of Health) disponible sur les trois systèmes d'exploitation principaux (Windows, iOS et Linux) et permettant de réaliser des segmentations manuelles ou semi-automatiques. Il accepte de nombreux formats d'images médicales (DICOM, Nifti, Gz...) et permet de contourer grâce une méthode de segmentation assistée par un algorithme appliquant la méthode des surfaces de niveau (Level-set) s'appuyant sur l'intensité des pixels. Comme nous le verrons plus loin, ce logiciel a été utilisé au cours de ce travail de thèse.

D'un logiciel à l'autre, les méthodes et algorithmes différent, les données d'entrée peuvent être plus ou moins limitées à certains formats, et les formats des VOIs que l'on enregistre sont également variables.

En conséquence, il est parfois compliqué pour le praticien hospitalier, le plus souvent profane en traitement du signal, de choisir et d'utiliser instinctivement le meilleur logiciel pour le contourage manuel (ou assisté) d'une pathologie particulière comme le GDBG.

#### D. La segmentation automatique

Nous appellerons ici automatiques les méthodes qui permettent de définir les contours tumoraux après que l'opérateur a renseigné certains paramètres au logiciel.

L'opérateur ne passe donc plus de coupe en coupe pour définir les limites, mais il sélectionne des points d'intérêt et, selon le logiciel, des limites du volume total, avant de lancer la segmentation qui se fait sur l'ensemble du volume.

Certains logiciels comme 3D Slicer (<https://www.slicer.org/>), ou encore ITK-snap (<http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>) avec une méthode par contours actifs, embarquent de telles solutions. L'utilisation de ces méthodes peut parfois être complexe puisque les paramètres à fixer avant l'exécution du logiciel ne garantissent pas une segmentation optimale. ITK-snap embarque un algorithme de croissance de région (*region growing*) (Fig. 2.3) qui nécessite de renseigner entre autres le seuil d'intensité comprenant la tumeur, la position et la taille de la graine initiale et le nombre d'itérations que l'on autorise à l'algorithme.

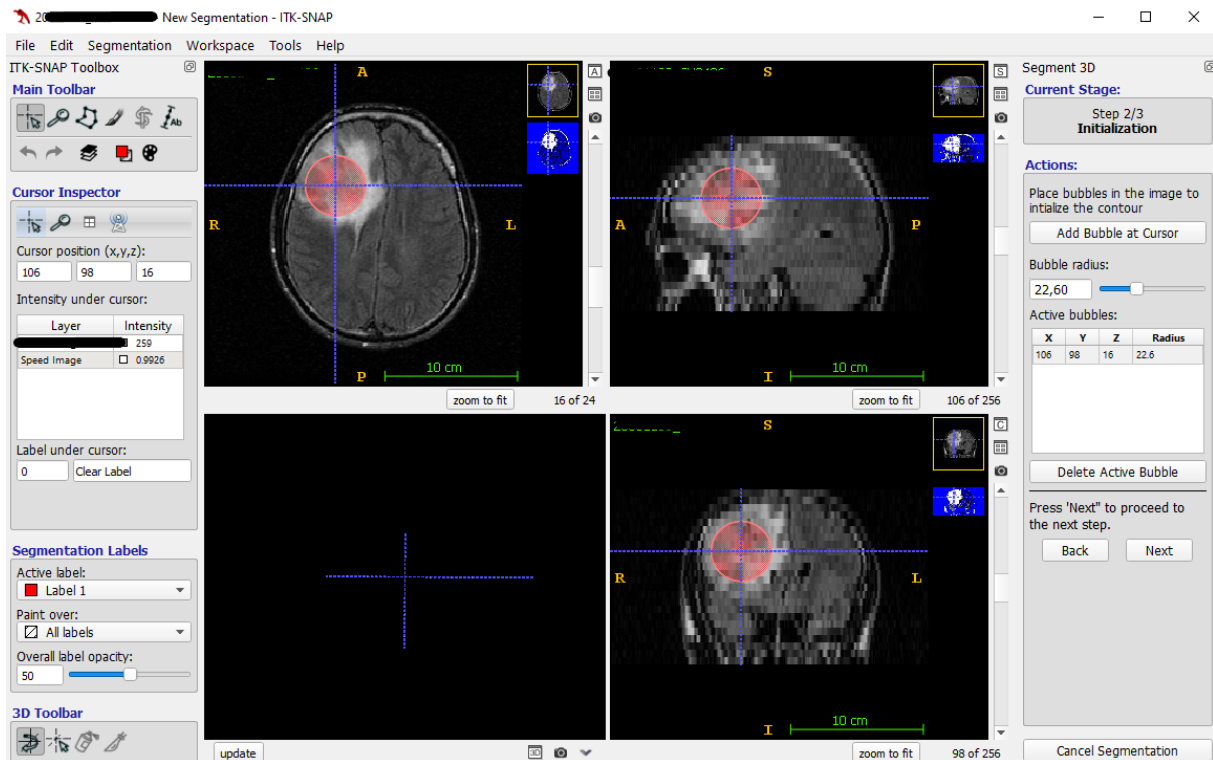


Figure 2.3 ITK Snap, segmentation par contours actifs, étape de choix de la position et de la taille de la graine

C'est le plus souvent en adaptant ces paramètres, et en relançant l'opération de segmentation de manière empirique, que l'on peut s'approcher du résultat voulu. D'autres points négatifs sont inhérents à cette méthode, ils seront évoqués dans la partie II. D. « Limites des méthodes automatiques ».

## E. La segmentation par *machine learning* et réseaux de neurones

Ces dernières années ont vu l'émergence de nouvelles approches, en particulier les réseaux de neurones profonds (ou *deep learning*) qui sont particulièrement efficaces pour traiter les données non structurées comme des images.

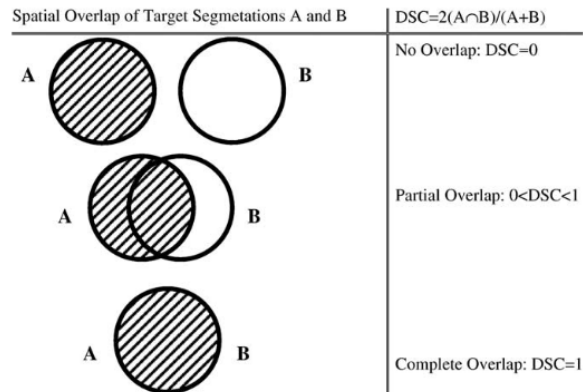
Un concours de segmentation des gliomes aujourd'hui connu est le MICCAI BRATS (multimodal BRAin Segmentation) challenge [69], [70], et on observe les évolutions technologiques et les solutions proposées au fil des éditions de ce concours.

Bien qu'étant sans connaissance du volume « réel », on peut quantifier la fiabilité de la segmentation en comparant la segmentation réalisée à une segmentation de référence, produite par des médecins spécialisés considérés experts dans le domaine. La mesure la plus utilisée dans la littérature est liée à la notion de recouvrement des segmentations. Cet indice est celui de Sørensen-Dice (appelé également indice de Sørensen, ou coefficient de DICE qui est l'appellation que nous privilégierons dans ce manuscrit).

Le coefficient de DICE ou *DICE Similarity Coefficient* (DSC) est défini par :

$$DSC = \frac{2(A \cap B)}{A + B} \quad (2.8)$$

où A représente le volume de la première région segmentée et B le volume la seconde, avec  $(A \cap B)$  le recouvrement de ces deux régions. Le coefficient de DICE varie donc de 0 pour deux segmentations qui ne se recouvrent pas, jusqu'à la valeur de 1 pour deux segmentations qui se recouvrent parfaitement comme le montre la figure 2.4, tirée de [71] qui représente la méthode en deux dimensions mais dont le principe est identique dans les trois dimensions de l'espace.



**Figure 1.** The Dice similarity coefficient representing spatial overlap and reproducibility, where  $DSC = 2$  (intersected region)/ (sum of region A and region B).

Figure 2.4 Extraite de Zou2004, représentation de l'étendue des valeurs du coefficient de DICE

À la création du concours BRATS challenge en 2012, la plupart des participants proposaient des modèles basés sur des méthodes de *machine learning*. A cette époque, les meilleurs algorithmes étaient des classifieurs basés sur les *random forests*, utilisant les caractéristiques de l'image comme variables d'entrées. C'est en 2014 que sur 8 participants, 4 commencent à utiliser des méthodes de réseaux de neurones convolutionnels (*Convolutional Neural Network – CNN*) et permettent d'obtenir un DICE de 0,87 en moyenne pour la tumeur complète.

En 2015, sur 12 participants, les méthodes par CNN représentent déjà plus de la moitié des soumissions. En 2018 enfin, plus de 60 participants ont été évalués, et poussés par les bons résultats obtenus lors des concours BRATS précédents, 50 des 60 participants ont utilisé des méthodes à base de CNN. Les meilleurs modèles atteignent un DICE moyen de 0,90 pour la tumeur entière [72].



## II. Limites des méthodes de contourage : morphologie tumorale, position et paramètres d'acquisition IRM

### A. Limites de la comparaison qualitative

Les études montrent une vitesse moyenne de croissance lente de 4 mm/an pour les GDBG [68]. En conséquence, en 3 mois, qui est le délai classique entre deux IRM de suivi, un GDBG évoluera d'un millimètre dans son plus grand diamètre, et donc son rayon évoluera de 0,5 mm. Si on considère une IRM avec des voxels isométriques de dimension 0.5 millimètre, une IRM trois mois plus tard présentera donc une progression de la limite du GDBG de seulement un pixel.

Cette progression est souvent indétectable par une comparaison qualitative [64], [73] et le rapport radiologique indique dans ce cas une maladie faussement stable, ce qui est dangereux puisque c'est la notion de progression tumorale qui déclenche le choix d'une option thérapeutique.

### B. Limites des méthodes basées sur les diamètres

Que ce soit la méthode du diamètre, des deux diamètres ou des trois diamètres, le gros avantage tient dans le fait que la mesure du volume est extrêmement rapide puisqu'il suffit de mesurer une ou plusieurs distances sur l'IRM. Le deuxième avantage tient dans le fait que les outils de visualisation cliniques embarquent des outils de mesure linéaire, ce qui n'est pas forcément le cas pour des méthodes de volumétrie basées sur la segmentation.

La méthode consistant à mesurer uniquement le plus grand diamètre est la plus minimaliste et elle ne prend en considération qu'un seul axe tumoral. Elle se base sur l'hypothèse que la tumeur est sphérique. Bien que cette hypothèse puisse être valable dans d'autres cancers, aucun GDBG n'est parfaitement sphérique comme nous le verrons dans le paragraphe 4 « Le volume comme seul estimateur ».

La méthode des deux diamètres est celle recommandée par le groupe RANO qui définit un ensemble de règles pour mesurer une surface tumorale et évaluer la progression ou la décroissance du volume tumoral à la suite d'un traitement. Ces règles ont été proposées car les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) définis par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) utilisés dans d'autres cancers sont inapplicables au cas du GDBG. En effet, ils se basent sur une mesure unidimensionnelle et ne prenant pas en compte le statut clinique [74].

Avant même la généralisation de l'utilisation de l'imagerie IRM pour investiguer les gliomes, des critiques ciblaient déjà la méthode des deux diamètres recommandée par le groupe RANO [75]. Ces critiques pointaient des variabilités intra, comme inter opérateurs importantes pour la méthode des deux diamètres comparée à une méthode de contourage appelée dans cette étude « méthode du périmètre » (Variabilité intra-opérateur 7,38 mL vs 1,76 mL, variabilité inter-opérateur 9,07 mL vs 2,51 mL). Les auteurs montrent également des cas cliniques prouvant la potentielle inefficacité des critères RANO [76].

La variabilité de la méthode des deux diamètres est montrée dans une autre étude [77] qui simule l'effet de la variation de l'épaisseur de coupe et de l'orientation de la tête. Les résultats indiquent une erreur quadratique (exprimée en pourcentage du volume tumoral avant la modification d'orientation) plus importante pour des coupes plus larges dans le cas des deux diamètres que dans le cas d'une méthode par contourage (respectivement 22% vs 10%).

L'étude montre également une erreur quadratique systématiquement accrue quand on varie l'orientation de la tête dans le cas des deux diamètres (erreur dans l'intervalle [5 – 11%]) alors que l'erreur de la méthode par contourage est faible (erreur dans l'intervalle [0.1 – 0.9%]). Une autre étude sur les gliomes de haut grade simule l'effet de l'épaisseur de coupe IRM et a montré que l'erreur quadratique moyenne du produit des deux diamètres atteint une valeur de 22% parmi toutes les mesures alors que la méthode de mesure de volume par contourage n'atteint qu'une erreur quadratique moyenne de 4,8% pour les mêmes variations d'épaisseur de coupe [78].

Enfin, la méthode des trois diamètres est la plus précise parmi les méthodes de mesure linéaire, mais l'approximation ellipsoïdale a tendance à surestimer le volume tumoral, et cette surestimation tend à augmenter avec la taille de la tumeur [79]. De plus, la mesure de la vitesse d'expansion est surestimée, et cette surestimation augmente avec la croissance du volume tumoral au cours du temps.

Enfin, s'agissant de la forme de la tumeur, une critique peut être énoncée pour toutes les méthodes s'appuyant sur les diamètres puisque l'approximation ellipsoïdale n'est pas toujours adaptée, et particulièrement lors de la mesure d'un volume de GDBG après une chirurgie puisque la reprise tumorale apparaît sur les berges de la cavité opératoire et donne lieu à des formes tumorales très éloignées de toute sphère ou ellipsoïde comme le montre la figure 2.5 sur laquelle les flèches rouges montrent le GDBG.

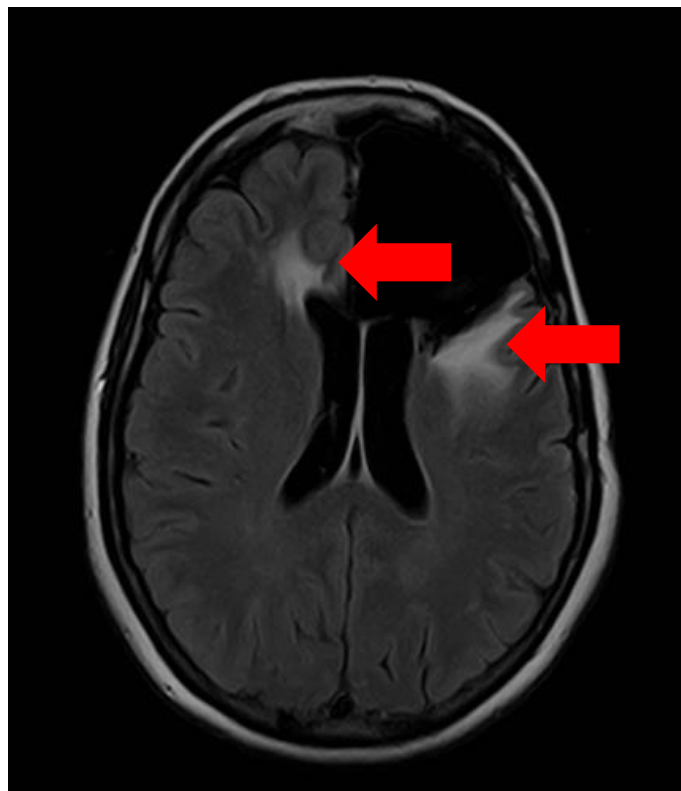


Figure 2.5 Exemple de GDBG post-chirurgie de forme non ellipsoïdale

D'une manière globale pour les méthodes linéaires basées sur la mesure des diamètres, les études ont montré une forte variabilité inter et intra opérateur en comparaison à une technique par contourage. En effet, c'est le choix et le placement manuel des axes, dont la stabilité de l'orientation n'est pas garantie d'une IRM à une autre qui peut induire une variabilité de la mesure. Les changements d'épaisseur de coupe et d'orientation de la tête, qui sont fréquents quand on suit un patient par plusieurs IRM au cours du temps, induisent également une variabilité de la mesure.

Malgré ces désavantages, la mesure des diamètres est rapide et facilement réalisable car les logiciels de visualisation radiologique cliniques incluent toujours un outil de mesure linéaire. La méthode des trois diamètres a d'ailleurs été utilisée par les équipes spécialisées dans les gliomes [68] et cette méthode des 3 diamètres reste qualifiée de méthode acceptable quand les méthodes par contourage ne sont pas disponibles [64].

### C. Limite des méthodes par segmentation manuelle

Les méthodes de segmentation manuelle nécessitent dans un premier temps un logiciel spécifique qui doit pouvoir s'adapter à l'environnement de travail (système d'exploitation du poste de travail). Le désavantage principal de ces méthodes, qui est d'ailleurs pointé par certains auteurs [67] est son côté chronophage. Trois aspects viennent moduler le temps nécessaire au contourage d'un GDBG.

Le premier aspect porte sur le nombre de coupes IRM à contourer. En effet, comme l'opérateur contourne sur chaque coupe où le GDBG est présent, une tumeur présente sur 5 coupes prendra en théorie 5 fois moins de temps à contourer qu'une tumeur présente sur 25 coupes. Si un GDBG est plus gros qu'un autre, ou si la résolution transverse d'une IRM augmente et que l'épaisseur de coupe diminue, le GDBG sera présent sur davantage de coupes et prendra nécessairement plus de temps à contourer.

Le deuxième aspect est l'expérience de l'utilisateur vis-à-vis du logiciel. Plus on utilise un logiciel dédié, plus les mécanismes réflexes et les raccourcis sont utilisés, permettant ainsi de réduire le temps nécessaire à un contourage au fur et à mesure que l'opérateur s'habitue au logiciel.

Le troisième aspect porte sur le fait que le dessin à la souris des contours tumoraux peut être fastidieux, surtout lorsque la limite tumorale prend une forme irrégulière nécessitant des ajustements fins du trajet de la souris, ralentissant ainsi nécessairement la vitesse de déplacement du curseur et donc le temps total pour définir les limites tumorales sur une coupe en particulier.

Si l'on prend deux exemples de contourage extrêmes, à savoir un GDBG nommé A de limites nettes et présent sur 6 coupes épaisses (5,5 mm d'épaisseur par coupe), et un GDBG nommé B de limites plus floues et escarpées présent sur 30 coupes fines (1 mm d'épaisseur par coupe), et que l'on considère qu'il faut 10 secondes pour contourer manuellement chaque coupe du GDBG A et 20 secondes pour contourer chaque coupe du GDBG B, il faudra au clinicien une minute pour contourer le GDBG A et dix minutes pour contourer le GDBG B alors qu'ils sont de diamètres proches (2.7 cm pour le GDBG A et 3 cm pour le GDBG B). Il est donc vrai que la méthode par segmentation manuelle peut parfois prendre du temps, un temps précieux lors de la consultation de suivi, et les critiques sur l'aspect temporel de la méthode sont acceptables.

En revanche, des méthodes de contourage assistées par un algorithme (que nous appelons méthodes semi-automatiques) permettent d'éviter ce dessin à main levée en proposant à l'utilisateur un contour

en fonction de la position de la souris comme le permet le logiciel MIPAV. Le tracé est alors beaucoup plus rapide et permet de réduire considérablement le temps de contourage, en particulier pour les GDBG qui montrent des limites irrégulières. Ces méthodes semi-automatiques permettent donc de pallier les critiques portant sur le temps nécessaire à la segmentation.

Tous les logiciels permettant une segmentation manuelle ou semi-automatique admettent des possibilités de contourages différents. On peut citer l'exemple de logiciel comme OsiriX qui n'accepte que des contourages composés d'une seule ROI par coupe, ce qui peut poser un problème dans le cas d'un GDBG composé de deux zones en hypersignal distantes sur la même coupe comme présenté précédemment en figure 2.5.

Enfin la dernière critique que l'on peut évoquer concernant la méthode par segmentation est qu'elle nécessite des logiciels qui ne sont pas présents dans les outils de visualisation du PACS hospitalier. Elles nécessitent donc, soit une installation spécifique sur les postes hospitaliers, soit une utilisation sur un ordinateur personnel en fonction du logiciel d'exploitation nécessaire à l'utilisation de tels logiciels.

#### D. Limite des méthodes automatiques

Les méthodes automatiques peuvent sembler plus simples et plus rapides à réaliser mais nous déconstruirons ici ces deux idées.

Premièrement, ces méthodes ne sont pas plus simples à utiliser que les autres puisque comme dit précédemment, il faut régler, en fonction de l'algorithme de segmentation utilisé, un certain nombre de paramètres avant de lancer le processus de segmentation. Or, il n'y a pas de paramètres optimaux pour un ensemble de patients, ni même au sein des images d'un même patient. Chaque IRM possède son association de valeurs de paramètres qui permettent d'obtenir la segmentation attendue. C'est donc à l'opérateur de définir pour chaque image les paramètres qui semblent convenir.

Ces méthodes ne sont pas plus rapides que les autres non plus, puisque le réglage des paramètres se fait généralement de manière empirique avec des essais. En conséquence, il faut attendre la fin de la première segmentation pour observer le résultat et faire varier les paramètres pour essayer d'obtenir une segmentation plus précise. On relance ensuite l'algorithme, mais rien ne dit que le second réglage soit le bon non plus, et il faut un nombre variable d'essais pour obtenir le résultat final.

Enfin, il est absolument nécessaire que ce type de logiciel embarque un moyen de retoucher la segmentation après coup, car si la tumeur est proche du crâne, la segmentation aura tendance à sélectionner cette partie de l'image, l'intensité du crâne à l'image étant proche de la valeur d'intensité d'hypersignal du GDBG.

#### E. Limite des méthodes basées sur le *machine learning* et les réseaux de neurones

Enfin les méthodes se basant sur des techniques de *machine learning* ou des réseaux de neurones convolutifs (Convolutional Neural Network- CNN) sont des méthodes qui permettent un contourage sans que le clinicien n'ait à investir de temps, mais plusieurs limites peuvent être pointées.

Bien que certaines méthodes non supervisées soient possibles, les modèles les plus répandus et montrant les meilleurs résultats se basent sur des méthodes d'apprentissage supervisées. Ces méthodes supervisées comprennent un certain nombre de limites que nous exposerons ici.

La première limite apparaît dès le début du développement du modèle puisqu'il est nécessaire de construire une base de données d'apprentissage. Avant même de commencer à produire le modèle, il faut donc que des images soient rassemblées et accessibles. Vient ensuite la phase de développement du modèle, son entraînement et son optimisation qui sont autant de tâches qui nécessitent des ressources financières et temporelles.

La deuxième limite est que l'entraînement et l'utilisation de tels modèles se basent la plupart du temps sur des IRM normalisées spatialement et dont le crâne a été retiré de l'image. En conséquence, si un réseau de neurones est entraîné, il faut quand même passer par une étape de pré-traitement des images IRM afin de pouvoir utiliser le réseau. Ce pré-traitement nécessite le travail d'un spécialiste en traitement du signal pour garantir la qualité des opérations, et on ne peut donc pas immédiatement en consultation obtenir le volume du GDBG d'un patient à partir de l'IRM brute seule.

Le troisième point est que ces méthodes se basent sur l'information contenue dans plusieurs séquences IRM (T1, T1c, T2, FLAIR pour le BRATS challenge), et nécessitent donc un plus grand temps d'acquisition que pour une séquence FLAIR uniquement, qui seule permet de mesurer le volume tumoral d'un GDBG.

Enfin, bien que les coefficients de DICE puissent sembler élevés lors du BRATS challenge, il faut rappeler que cette précision est une précision moyenne, avec des DICE parfois supérieurs mais aussi parfois inférieurs en fonction de la tumeur. Or un DICE de 0,9 avec une précision variable semble pour l'instant inacceptable d'un point de vue clinique puisque le GDBG étant lentement évolutif, il est nécessaire de détecter des variations fines de volume, parfois de quelques cm<sup>3</sup> seulement (voire un seul millimètre si l'on raisonne en évolution du diamètre). Ces fines variations risquent de ne pas être détectées encore aujourd'hui par les meilleures méthodes basées sur les réseaux de neurones.

Il est à noter que les résultats du BRATS challenge portent sur un ensemble de gliomes tous grades confondus, et qu'il est impossible d'obtenir des données de coefficient de DICE pour les GDBG seuls puisque dans ce concours les gliomes de grade II et III sont groupés dans la catégorie « Lower-grade gliomas » en opposition à la catégorie du glioblastome multiforme (grade IV). Ce point a d'ailleurs été soulevé lors de la conférence IPTA (International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications) 2020 par le doctorant Paul Dequidt qui propose une nouvelle classification vérité-terrain pour le jeu de données [80].

#### Choix de la méthode volumétrique pour la thèse :

Au vu de la fiabilité des différentes méthodes de volumétrie et des contraintes temporelles, nous choisissons d'utiliser la segmentation manuelle, depuis lors définie comme le standard de mesure par les équipes spécialisées [35], [79].

Nous avons réalisé cette segmentation à l'aide du logiciel MIPAV qui embarque, en plus de nombreuses options de traitement de l'image et de segmentation par machine learning, une méthode de contourage semi-automatique des surfaces de niveau (*level-set*) basée sur l'intensité des pixels. Cette méthode est particulièrement bien adaptée à l'aspect du GDBG observé sur une séquence FLAIR, et elle permet ainsi de réduire sensiblement le temps nécessaire au tracé des limites sur chaque coupe par rapport à une segmentation manuelle. MIPAV présente bien d'autres avantages comme sa

gratuité, sa caractéristique multi-plateformes et sa capacité d'accepter un large choix de formats pour les IRM tout en proposant des outils de modification de format des images. Il permet également une segmentation multi-ROI par coupe et propose différentes façons de retoucher les ROI après qu'elles soient tracées.

### III. Biais d'appréciation des limites physio-pathologiques affectant toutes les méthodes de segmentation

#### A. Résolution, bruit et plan d'acquisition

Nous aborderons ici les paramètres qui permettent de favoriser l'appréciation des limites physio-pathologiques du cerveau et du GDBG, dans un premier temps lors de l'acquisition de l'image, et dans un second temps lors de la préparation de l'image au moment du contournage.

L'IRM est une technique d'imagerie récente non invasive, et non-ionisante contrairement aux techniques d'imageries basées sur les rayons X comme le CT-scan (*Computerized Tomography*). Nous ne développerons pas ici les principes physiques à la base de la formation de l'image, mais nous rappellerons les caractéristiques d'une image et leur importance dans la capacité du neuro-oncologue à déterminer efficacement la limite entre le cerveau sain et le GDBG.

Le bruit est le premier concept à aborder ici. Ce bruit peut être nuisible dans l'interprétation des limites entre cerveau et GDBG puisqu'il risque de faire varier la valeur d'un pixel de manière aléatoire et masquer ainsi le changement d'intensité que l'on aurait dû voir dans le signal pur entre le GDBG en hypersignal et le reste du cerveau d'intensité plus faible. Le rapport Signal/bruit (ou *Signal to Noise Ratio* – SNR) définit l'importance de chaque composante au sein de l'image. Ainsi une image avec un fort SNR sera une image composée principalement du signal issu de l'objet de mesure quand une image avec un faible SNR présentera de forte variation parasite de l'intensité des pixels.

La puissance du champ magnétique de l'IRM est proportionnelle au nombre de spins antiparallèles. Ainsi, le signal augmente en même temps que le champ magnétique. A plus haut champ, et avec les mêmes paramètres d'acquisition, on obtiendra donc un meilleur SNR avec une IRM 3 Tesla (T) qu'avec une IRM 1,5 T [81].

Le deuxième concept à aborder est la résolution spatiale de l'image qui définit le nombre de voxels présents dans le volume capturé. Ainsi, plus la résolution est haute, plus le nombre de voxels est élevé, et plus la taille d'un voxel est petit. En conséquence, si une variation d'intensité peut se voir entre deux pixels de 0,5 mm de dimension, cette variation sera invisible si l'information (ici l'intensité) est moyennée dans un pixel de 1 mm. Plus la taille des pixels (ou des voxels) est petite, plus il est possible de saisir une variation d'intensité spatialement distribuée, ce qui nous intéresse particulièrement dans le cas du GDBG puisque la zone tumorale apparaît en hypersignal quand on utilise une séquence T2 ou T2-FLAIR, la séquence de référence.

Cette résolution spatiale est liée au gradient de champ magnétique, nécessaire au codage spatial de l'image. Plus les bobines d'une IRM sont capables de produire un gradient de grande amplitude (en mT/m), plus la résolution spatiale est bonne. Les amplitudes des gradients sont généralement meilleures dans les IRM récentes, qui ont donc une capacité de résolution spatiale supérieure par rapport à leurs homologues plus anciens.

On peut choisir d'acquérir l'image IRM selon les trois plans de référence (Fig. 2.6). On peut donc obtenir des coupes sagittales, frontales (aussi appelé coupes coronales) ou transverses (aussi appelées coupes axiales, terme que nous utiliserons préférentiellement dans ce manuscrit).

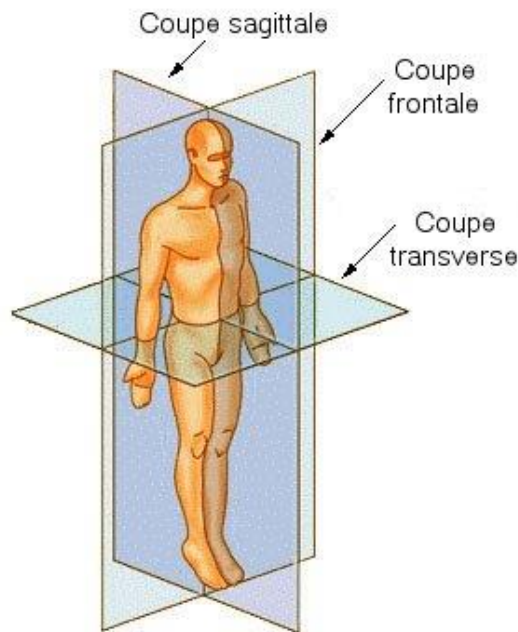


Figure 2.6 Illustration des plans de référence en anatomie

On peut ainsi obtenir trois façons d'observer le cerveau, comme illustré sur la figure 2.7 :

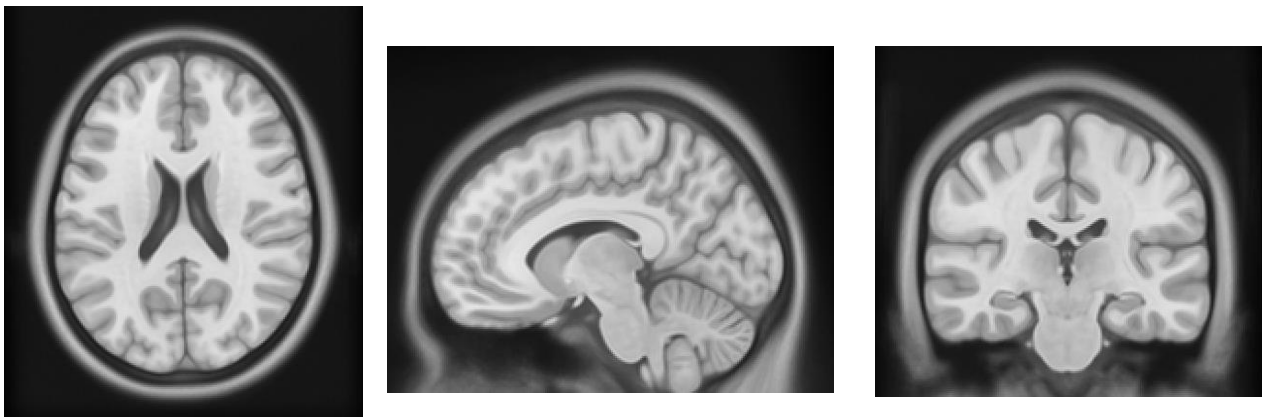


Figure 2.7 Exemple de représentation du cerveau pour les trois coupes, de gauche à droite : Axiale, sagittale et frontale (Atlas MNI pondération T1)

Le troisième point concerne le choix du plan à utiliser lors du cas spécifique de la segmentation d'un GDBG. Il est préférable d'observer sur la même coupe la zone controlatérale pour déterminer si la zone suspectée pathologique est bien en hypersignal, ce qui exclut le plan sagittal. De plus, la séquence FLAIR fait apparaître en léger hypersignal des structures orientées d'avant en arrière (comme le cortex péri-insulaire). Si on choisit le plan frontal, on risque donc de voir présentes ces structures sur la plus grande part des coupes. Le choix du plan axial nous semble donc la meilleure des options.



## B. Aspect de l'intensité des pixels, table de correspondance

Lorsque l'on utilise une méthode des diamètres, ou de segmentation manuelle ou semi-automatique, c'est l'opérateur qui visuellement fixe la limite selon son appréciation. L'intensité des pixels peut être affichée de manière brute ou elle peut être modifiée à l'affichage grâce à une modification de la table de correspondance (ou *Look Up Table* – LUT) qui est la représentation de la valeur affichée de l'intensité d'un pixel en fonction de sa valeur d'intensité brute. Ainsi, quand on affiche une IRM sans modification de la LUT, la relation intensité brute – intensité affichée est linéaire (Fig. 2.8).

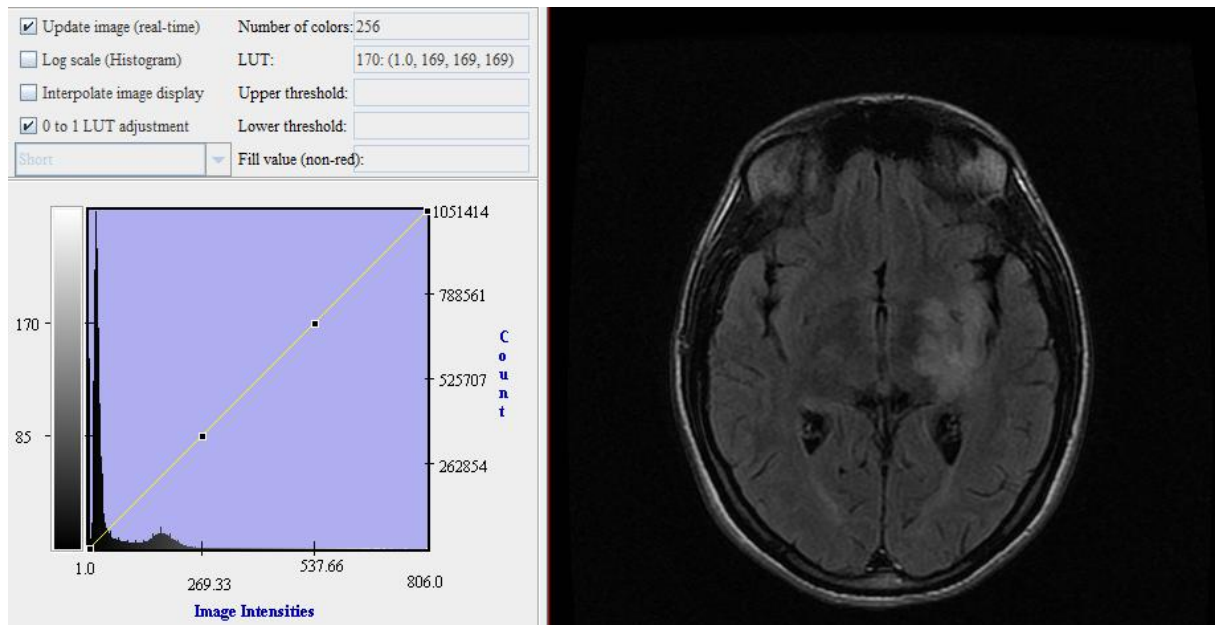


Figure 2.8 Exemple de LUT linéaire (gauche) et de l'image brute associée (droite)

Or, l'œil comme n'importe quel capteur optique possède ses limites en termes de contraste spatial statique [82]. Ainsi il apparaît important de maximiser la différence d'intensité affichée entre le cerveau sain et le GDBG en hypersignal. Cette maximisation de la différence d'intensité se fait par modification de la LUT, et le logiciel MIPAV embarque un outil de réglage en fonction de l'intensité minimale (cerveau sain) et maximale (GDBG) détectées dans la région choisie par l'opérateur. Ainsi, pour l'exemple ci-dessous (Fig. 2.9), l'aspect de l'image est modifié.

On force donc à 0 tous les pixels dont l'intensité est inférieure à l'intensité minimale détectée dans la région choisie, et de la même façon on force à 1 tous les pixels de valeur d'intensité supérieure au maximum d'intensité détectée. Le bénéfice d'une telle modification de la LUT peut sembler minime dans certains cas, mais certains gliomes ont des limites physio-pathologiques très ténues en termes de différences d'intensité, et certains auteurs font la distinction entre gliomes à bordures nettes, et indistinctes[46], [83]–[85].

Pour conclure sur cette partie nous conseillons d'utiliser une IRM préférentiellement à 3 T récente s'il y en a une de disponible, de choisir un plan axial lors de la segmentation. Enfin, il est également préférable de régler la LUT avant la segmentation afin de maximiser les chances de l'opérateur de bien distinguer les limites physio-pathologiques.

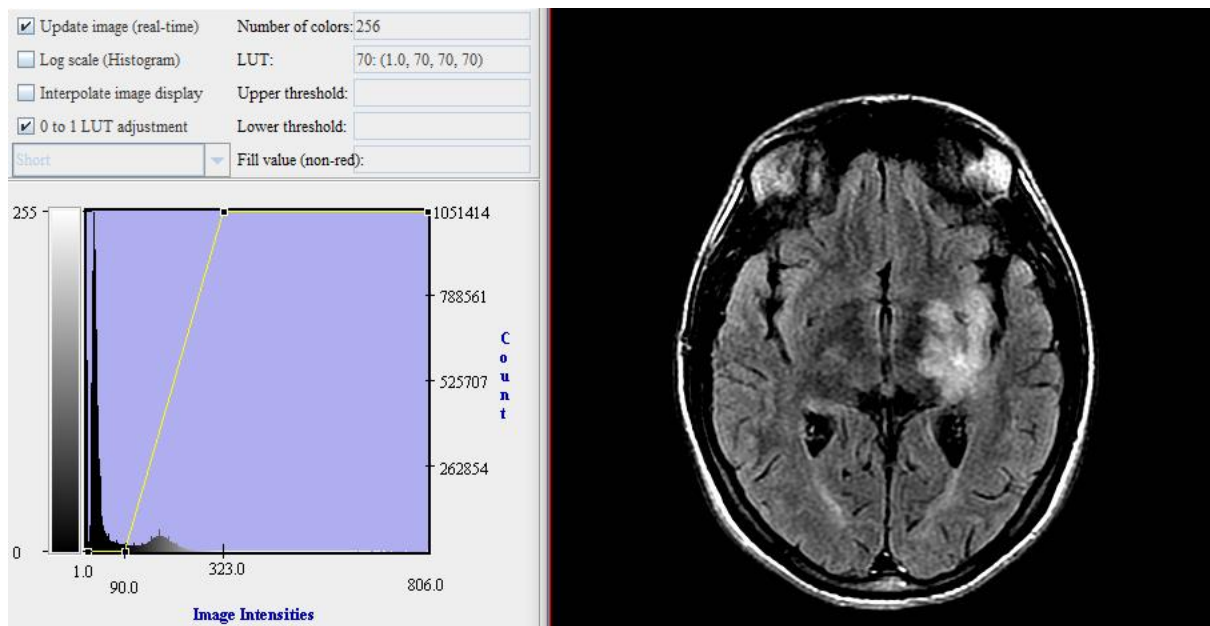


Figure 2.9 Exemple de LUT seuillée (gauche) et de l'image d'intensité modifiée associée (droite)

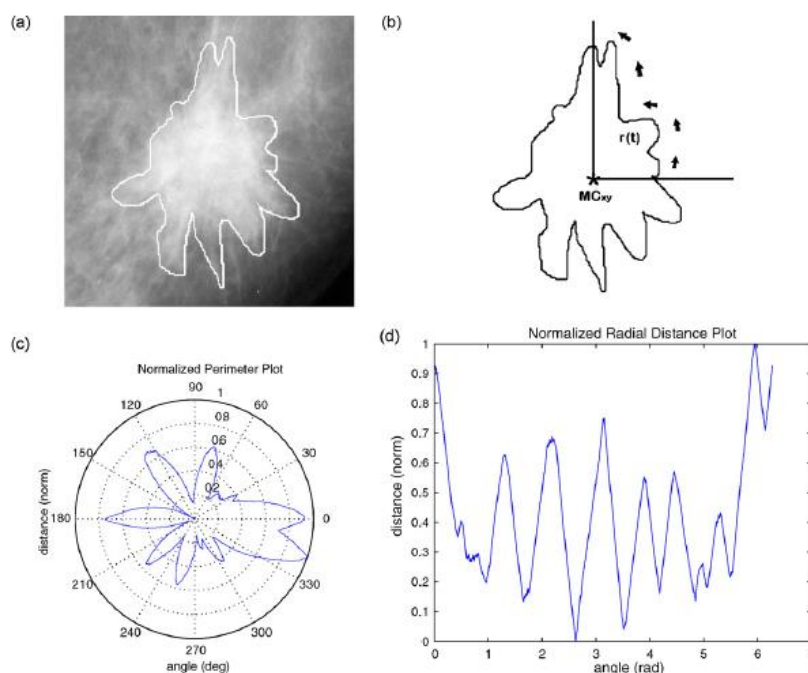
## IV. Le volume comme seul estimateur

Le suivi de l'évolution d'un GDBG se fait par la mesure longitudinale (au cours du suivi du patient) du volume tumoral considéré alors comme une valeur scalaire. Or, de notre point de vue, cette valeur ne peut pas être utilisée seule puisqu'elle ne décrit pas l'organisation spatiale du gliome. En effet, la morphologie des GDBG n'est alors pas prise en compte alors même que l'on sait qu'ils peuvent être de phénotype *bulky* (i.e. globuleux/sphérique), ou d'un phénotype plus infiltrant avec une invasion progressive de la substance blanche, particulièrement le long des faisceaux de substance blanche [86], ce qui peut donner à la tumeur une forme plus allongée dans une direction particulière.

On sait également, que lorsque les faisceaux de matière blanche (zone sous-corticale) sont atteints par le GDBG, des symptômes fonctionnels apparaissent [13], réduisant ainsi la qualité de vie du patient dont le maintien est un objectif prioritaire du neuro-oncologue.

Enfin, dans d'autres types de cancer (du poumon, du foie, du sein) la morphologie semble liée à l'agressivité tumorale [87]–[89].

Une méthode 2D développée par [90] pour la caractérisation de l'agressivité d'une tumeur mammaire a démontré le lien entre la forme de la tumeur (caractérisée selon plusieurs paramètres) et son caractère malin, permettant une classification précise à 93%. L'une des caractéristiques calculée, tirée de la distance radiale normalisée des contours (Fig. 2.10), est l'écart-type de cette distance radiale (*Radial Distance Standard Deviation* – RDSD).



**Figure 2** Radial distance signal extraction: (a) mass boundaries segmentation, (b) mass perimeter radial sampling, (c) normalized mass perimeter, and (d) normalized radial distance signal.

Figure 2.10 Extraite de Georgiou2007, illustrant (a) la segmentation de la masse, (b) l'échantillonnage radial du contour (ou périmètre), (c) le périmètre normalisé et (d) la distance radiale normalisée

Une autre étude [91] s'intéressant à la forme des gliomes propose une méthode de quantification de la forme par l'apposition de la plus petite ellipse contenant tout le volume tumoral. Les auteurs définissent alors trois paramètres qui permettent de quantifier la forme du

gliome. Le *Bounding ellipsoid volume ratio*, qui correspond au rapport du volume tumoral sur le volume total de l'ellipsoïde, le *Diameter Ratio 1*, correspondant au rapport entre la longueur du plus petit diamètre et celle du plus grand diamètre de l'ellipsoïde et le *Diameter Ratio 2* correspondant au rapport de la longueur du diamètre intermédiaire et celle du plus grand diamètre.

Ni le *Diameter Ratio 1*, ni le *Diameter Ratio 2* ne montre d'association statistique avec les différents paramètres tumoraux étudiés. Seul le *Bounding ellipsoid volume ratio* montre une association avec certains paramètres comme les différents clusters basés sur l'ARN, mais la véritable découverte tient dans le fait que la RSDS développée par [90] est significativement associée au statut IDH des tumeurs. Ce statut est très important puisqu'il est de bon pronostic pour le patient si le gène est muté (comme développé dans le chapitre 1).

En conséquence, les auteurs orientent la conclusion et la discussion de leur étude selon les valeurs de la RSDS et non pas selon les valeurs des trois indicateurs qu'ils ont définis. Ils en concluent que les tumeurs IDH *wild type* (i.e. non mutées) présentent une RSDS plus élevée que les tumeurs de statut IDH muté, ce qui est concordant avec l'idée que les tumeurs IDH wild-type sont plus invasives et montrent des bordures plus irrégulières.

Étant donné le caractère porteur d'information de la RSDS, nous avons reproduit sous MATLAB 2018 le calcul de ce paramètre. Nous calculons le RSDS de la coupe la plus proche du barycentre tumoral. Une illustration d'un périmètre radial normalisé est présentée en figure 2.11.

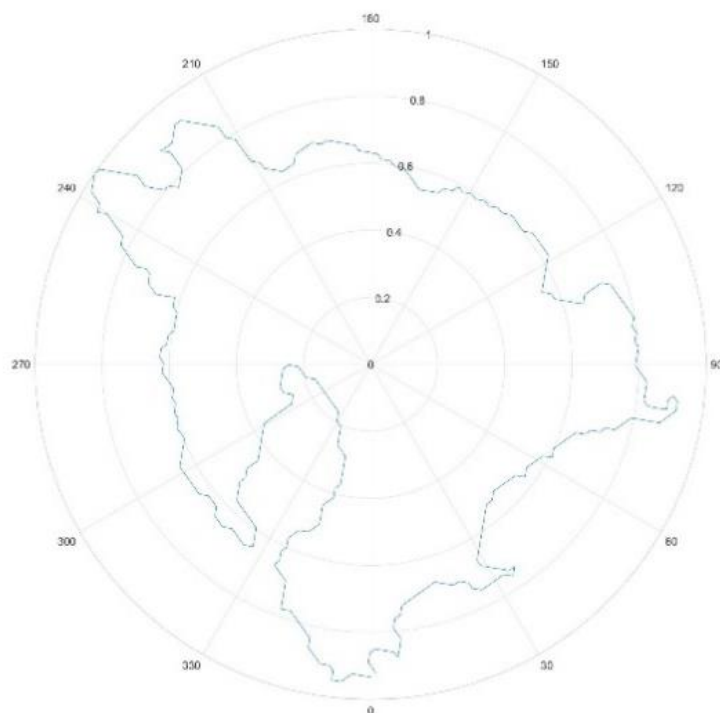


Figure 2.11 Exemple illustratif d'un périmètre radial normalisé d'un GDBG reproduit (distance normalisée en fonction de l'angle en degrés)

Une troisième étude [92] s'intéresse à la régularité de la surface de la partie kystique des glioblastomes. Cette étude conclut que les patients qui montrent une tumeur de surface régulière ont un meilleur pronostic de survie, et ce, très probablement puisque les tumeurs montrant une surface régulière profitent plus souvent d'une résection totale (de bon pronostic) que d'une résection subtotale (p-value = 0,004).

La méthode développée est adaptée aux images haute résolution avec voxels isométriques, un type d'images rarement disponible lors du suivi du patient car inadapté au calcul du volume tumoral, la tumeur étant présente sur un grand nombre de coupes (voir Chapitre 2. II. C.). En pratique clinique, ce sont le plus souvent les séquences FLAIR avec coupes épaisses (et donc voxels non isométriques) qui sont utilisées pour le contourage.

Pour conclure sur les trois méthodes présentées, la méthode de la RDSD [90] semble porteuse d'information, elle est malheureusement développée initialement pour des images 2D et ne permet pas de capturer toute l'information contenue dans la répartition en trois dimensions de tout le volume tumoral. La méthode de l'ellipsoïde [91] quant à elle, produit trois paramètres qui ne sont, dans un premier temps, pas spécialement porteurs d'information concernant les statuts de mutation de la tumeur, et dans un deuxième temps, qui sont difficiles à interpréter par un clinicien qui voudrait quantifier ou suivre l'évolution de la morphologie tumorale de manière longitudinale. Enfin, la troisième méthode portant sur la régularité de surface [92] est inapplicable dans le cas des séquences FLAIR épaisses utilisées en pratique clinique puisqu'elle demande des contours sur des images de haute résolution spatiale avec voxels isométriques. Le contourage de telles images est chronophage et donc difficilement compatible avec la durée d'une consultation de suivi.

Alors que suivre l'évolution de la morphologie tumorale permettrait en clinique de suivre les potentiels phénomènes d'infiltration (spontanée) ou de désinfiltration (lors d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie) des faisceaux de substance blanche, et de lier l'apparition ou la disparition de symptômes à la morphologie des GDBG et à son évolution, aucune méthode à ce jour ne semble convenir à la pratique clinique du neuro-oncologue.

De plus, l'information portée par la morphologie sera par la suite utilisée comme potentielle variable explicative du modèle de réponse à la chimiothérapie que nous souhaitons construire, puisque nous le verrons, le type de réponse est variable selon les patients, tant en forme, qu'en amplitude.

Nous proposons donc la mise en place d'une méthode logicielle originale qui permet aux neuro-oncologues de visualiser la tumeur dans l'espace, et son évolution au cours du temps, tout en quantifiant, et en réalisant le suivi du phénotype infiltrant. Cette méthode utilise les contourages de résolutions et dimensions variables réalisés lors des consultations de suivi et ne nécessite donc pas de pré-traitement ou de données supplémentaires, le but étant de permettre l'utilisation de la technique dans le quotidien clinique, sans ajouter à la charge temporelle du neuro-oncologue. Cette méthode et les résultats sont présentés dans la suite de ce chapitre.

## A. Méthode proposée : mesure de la morphologie

Les contourages tracés en utilisant le logiciel MIPAV sont enregistrés comme un masque binaire au format NIFTI. Les voxels tumoraux sont transformés en voxels blancs et le reste de l'image en voxels noirs (Fig. 2.12).

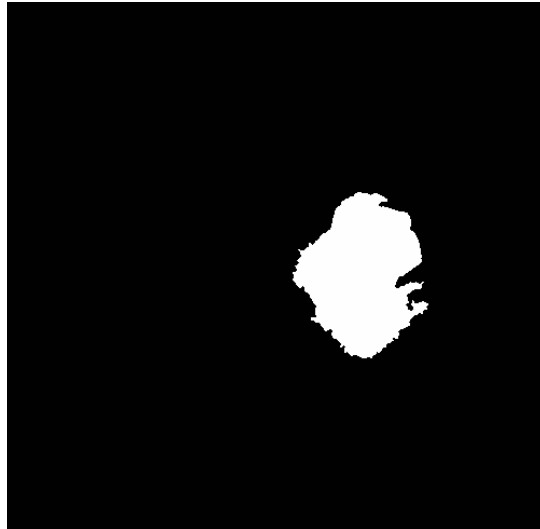


Figure 2.12 Exemple d'un masque binaire tumoral d'une coupe IRM réalisé sous MIPAV

Il a été codé sous MATLAB (MathWorks MATLAB V2018) un script permettant de calculer le volume tumoral en comptant le nombre de ces voxels blancs. On calcule ainsi le volume d'un voxel ( $V_{Voxel}$ ) utilisant

$$V_{Voxel} = X \times Y \times Z \quad (2.9)$$

où X, Y et Z sont les dimensions en mm du voxel dans les trois dimensions. On utilise alors  $V_{Voxel}$  pour calculer le volume tumoral total  $V_{Tot}$

$$V_{Tot} = n_{Vox} \times V_{Voxel} \quad (2.10)$$

où  $V_{Tot}$  est le volume total obtenu et  $n_{Vox}$  le nombre de voxels blancs, puis on peut calculer les coordonnées du barycentre tumoral :

$$\overrightarrow{OB} = \begin{pmatrix} \bar{x} \\ \bar{y} \\ \bar{z} \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

où O est l'origine du repère orthonormal, et B le barycentre, avec :

$$\bar{x} = \frac{1}{n_{Vox}} \sum_{i=1}^{n_{Vox}} x_i$$

$$\bar{y} = \frac{1}{n_{vox}} \sum_{i=1}^{n_{vox}} y_i \quad (2.12)$$

$$\bar{z} = \frac{1}{n_{vox}} \sum_{i=1}^{n_{vox}} z_i$$

avec  $(x_i, y_i, z_i)$  les coordonnées du i-ième voxel tumoral. Une sphère de volume équivalent au volume tumoral  $V_{Tot}$  converti en  $cm^3$  peut alors être construite autour du barycentre B en utilisant :

$$R = \sqrt[3]{\frac{3V_{Tot}}{4\pi}} \quad (2.13)$$

où R est le rayon de la sphère de volume équivalent en cm.

On centre alors cette sphère de volume équivalent sur l'isobarycentre de la masse tumorale, obtenu en moyennant les coordonnées de chaque voxel tumoral, pour obtenir une représentation de la tumeur et de sa sphère de volume équivalent (Fig. 2.13).

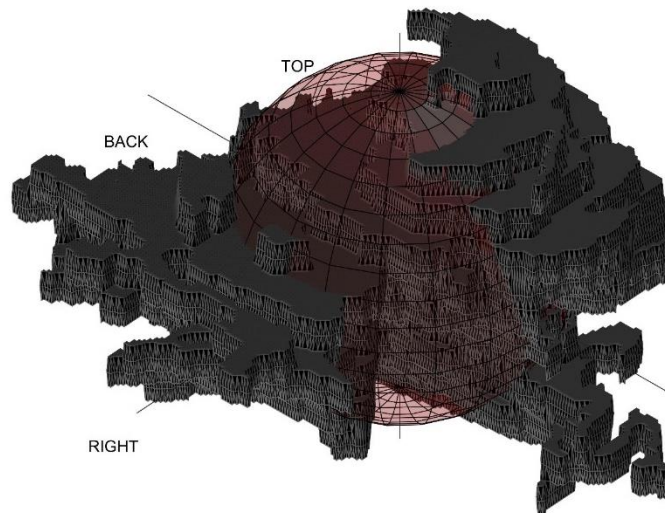


Figure 2.13 Tumeur (en gris) et sa sphère de volume équivalent (en rouge)

La sphère définit deux sous-parties tumorales que sont le volume tumoral extra-sphère et le volume tumoral intra-sphère. On calcule alors le ratio de volume extra-sphère ou *Extra-Sphere Volume Ratio* (ESVR) défini par :

$$ESVR = \frac{ESV}{V_{Tot}} \quad (2.14)$$

où l'ESV (Extra-Sphere Volume) représente le volume tumoral extra-sphère.

Cet ESVR est proche de 0 pour une tumeur sphérique et tend vers 1 (sans jamais l'atteindre) à mesure que la tumeur s'éloigne d'un aspect sphérique (*bulky*). L'ESVR est donc une mesure que l'on peut utiliser de manière statique, mais également de manière dynamique en évaluant sa variation au cours

du temps, et ce, même sur des images de faible résolution axiale que sont les séquences FLAIR à coupes épaisses produites dans la pratique clinique.

Bien que l'on sache aujourd'hui que certains GDBG peuvent avoir une morphologie plus allongée, il n'existe à notre connaissance qu'un seul rapport sur la forme que peuvent prendre les gliomes de manière spontanée. Ce rapport produit dans l'étude [91] est à notre sens assez peu informatif concernant les GDBG puisque les résultats mélangent les données de GDBG mais également de gliomes de grade III qui composent plus de 53% de leur jeu de données. Nous nous servons dans un premier temps de l'ESVR pour réaliser cette description quantitative de la morphologie que peuvent prendre les GDBG.

La littérature ne contient à notre connaissance pas d'information concernant l'évolution de la forme des tumeurs au cours du traitement par chimiothérapie. Le consensus, bien que malmené par les dernières découvertes du concept d'invasion plus rapide du GDBG dans la matière blanche que dans la matière grise, est que les gliomes croissent de manière centrifuge. Il n'y pas de consensus concernant la manière dont le GDBG régresse morphologiquement sous traitement puisque l'évaluation des essais cliniques [93] se fait uniquement sur les délais de survie et de survie sans progression, ou bien dans l'évaluation de l'évolution du produit des deux diamètres en tant que valeur scalaire.

Enfin, si l'on observe des variations de forme au cours du traitement par chimiothérapie TMZ, nous ne savons pas si ces variations de forme sont liées à la forme initiale, au volume ou à la variation de volume.

Dans la partie expérimentale qui suit, nous nous servons de l'ESVR pour répondre aux questions suivantes :

- Quelles est la répartition des formes de GDBG que l'on peut trouver de manière spontanée ? Quelle répartition des formes pour la même population après traitement par TMZ ?
- Quelles amplitudes de variations de formes peut-on observer sous traitement par TMZ ?
- Les variations de forme sous traitement sont-elles liées au volume, à la forme initiale ou à la réduction de volume ?

### **Base de données et choix de la population de patients**

Les bases de données colligeant les gliomes [94] ou des imageries de cerveaux sains [95] sont de plus en plus accessibles grâce à l'évolution du domaine informatique des dernières décennies et sont aujourd'hui une base d'information indispensable à la recherche. C'est pourquoi le service de neuro-oncologie du CHRU Central de Nancy a initié depuis plusieurs années la construction d'une base de données contenant les imageries et les informations propres à plusieurs centaines de patients.

Nous avons figé la base de données au moment du choix de la population qui contenait alors 495 patients atteints d'un GDBG ou suspectés d'être atteints par un GDBG. Une analyse de la base de données a été produite [41] au moment où 339 patients composaient la base de données.

La population d'intérêt est celle sélectionnée par des choix développés ici et résumés dans la figure 2.14. Elle est appelée population A.



Le cadre de la thèse est celui de la réponse à la chimiothérapie par TMZ. Si le patient subit une chirurgie, la forme du GDBG se trouve altérée par la quantité de tissu pathologique retirée lors de l'opération. Ainsi nous retirons les patients ayant reçu une chirurgie pour nous concentrer sur notre population d'intérêt qui sera celle des patients biopsiés et traités par TMZ sans chirurgie (patient « Bio et TMZ », Fig. 2.14).

Nous excluons les patients montrant un délai supérieur à deux ans entre la biopsie et le traitement puisque nous avons observé dans la base de données des changements de statut génétique possibles au cours du temps pour une même tumeur.

Nous gardons les patients possédants au moins 270 jours sous traitement par TMZ puisque les IRM de suivi sont généralement réalisées à trois mois d'intervalle ce qui nous garantit d'avoir au moins trois points de volumes pour produire une courbe.

Enfin, nous excluons les gliomes multifocaux et gardons les patients dont les IRM sous traitement sont disponibles et exploitables.

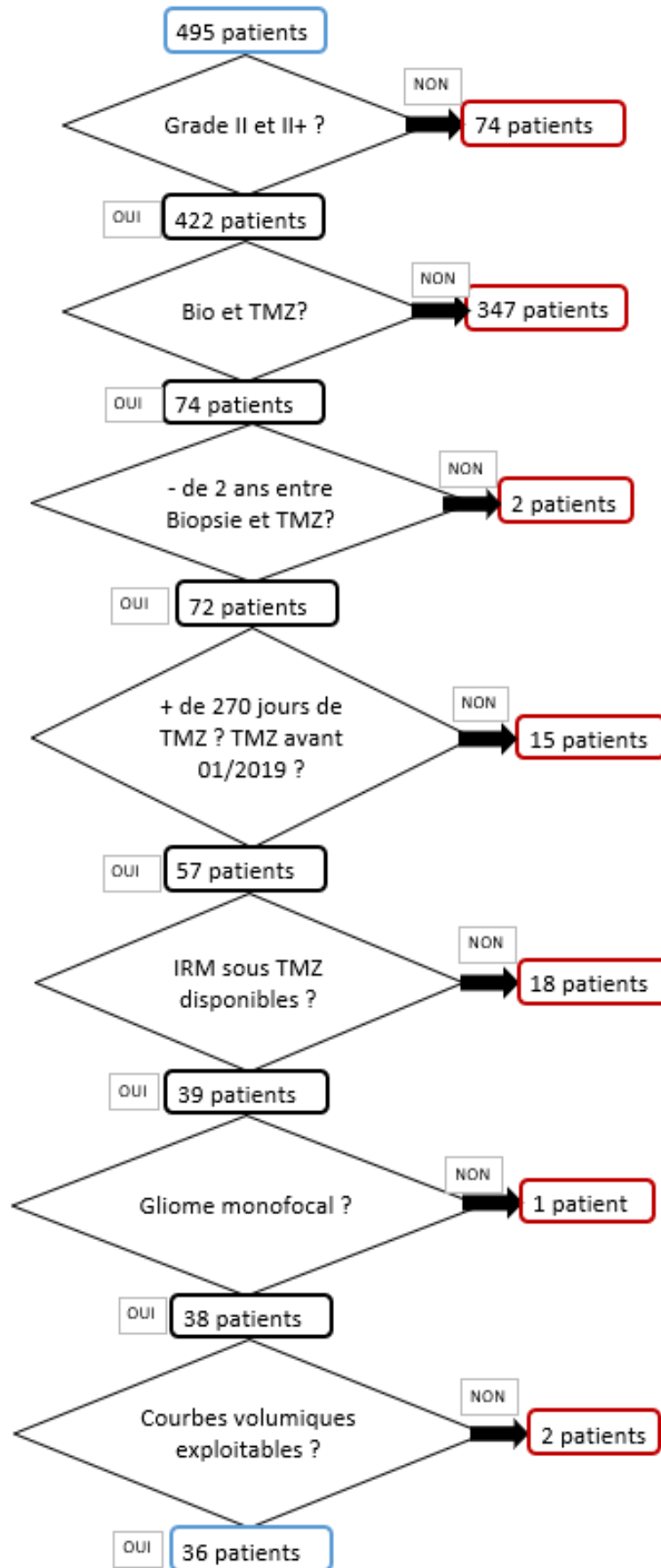


Figure 2.14 Schéma décisionnel d'inclusion des patients pour la population A

## B. Résultats

### 1. Comparaison des valeurs d'ESVR avant et après chimiothérapie TMZ.

Dans un premier temps, on observe les valeurs d'ESVR de la population A pour laquelle nous avons calculé les valeurs d'ESVR avant et après traitement par chimiothérapie.

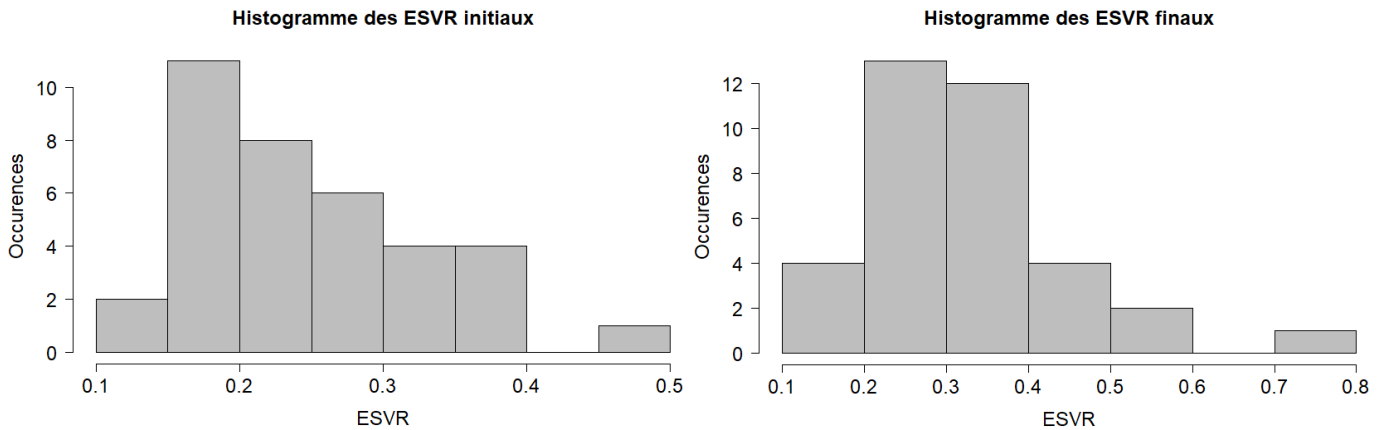


Figure 2.15 Histogrammes des valeurs d'ESVR de la population A, avant traitement par TMZ (à gauche) et après traitement par TMZ (à droite)

Avant traitement (Fig. 2.15, gauche) on retrouve un mode principal centré autour de la valeur 0,2, mais des valeurs étendues [0,136 ; 0,458]. De la même façon, on retrouve la même forme de distribution après traitement (Fig. 2.15, droite), mais cette fois-ci avec un mode légèrement supérieur et une étendue plus grande de valeurs ([0,168 ; 0,758]). Les médianes diffèrent donc avant et après traitement (médiane avant traitement = 0,23, médiane après traitement = 0,30).

Par souci d'illustration nous présentons en figure 2.16 le GDBG présentant le plus bas ESVR avant traitement (= 0,136) et en figure 2.17 le GDBG avec le plus haut ESVR (= 0,458) avant le traitement par TMZ.

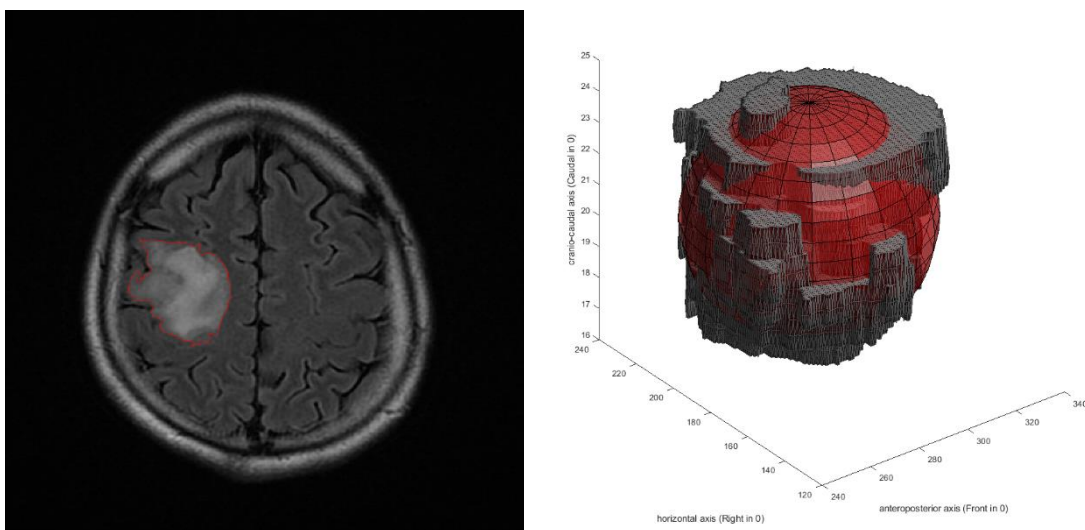


Figure 2.16 Coupe IRM (à gauche) et la représentation spatiale du GDBG et de sa sphère de volume équivalent de diamètre 4,02 cm (à droite) pour le GDBG avec le plus faible ESVR avant traitement = 0,136

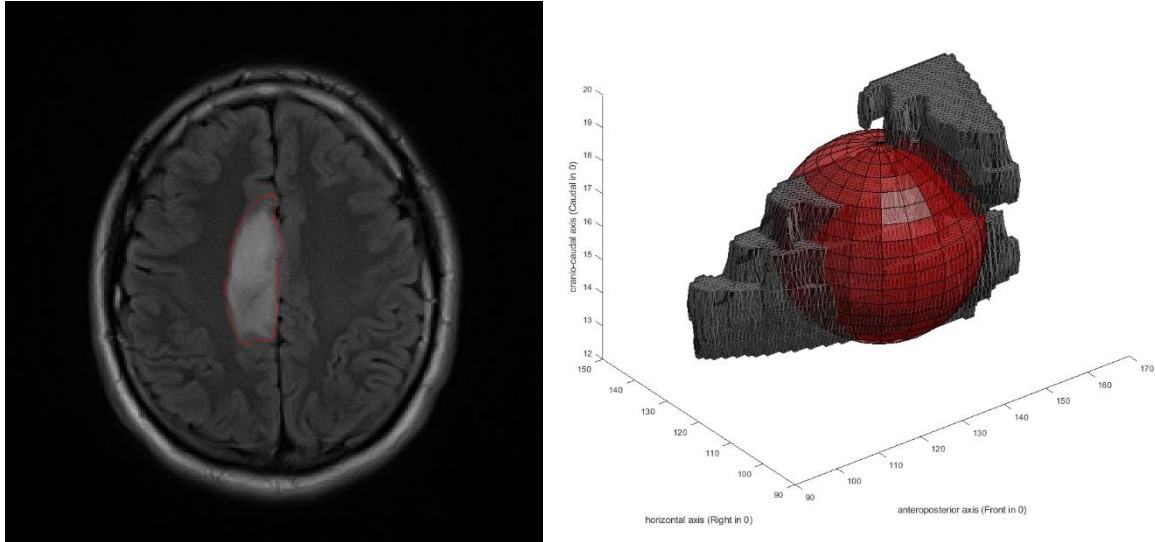


Figure 2.17 Coupe IRM (à gauche) et la représentation spatiale du GDBG et de sa sphère de volume équivalent de diamètre 3,90 cm (à droite) pour le GDBG avec le plus grand ESVR avant traitement = 0,458

Bien que ces deux sphères de volume équivalent, celle de la figure 2.16 et celle de la figure 2.17, soient de diamètre très proches (4,02 cm de diamètre et 3,90 cm de diamètre), on observe un aspect bien *bulky* pour la première, alors que la seconde présente un aspect allongé.

L'étendue de ces valeurs indique dans un premier temps que la population tumorale avant traitement contient des GDBG de formes variées, bien que la plupart soient globalement *bulky* puisque qu'autour d'une valeur d'ESVR de 0,2 indiquant que seul 20% du volume tumoral est hors de la sphère de volume équivalent. On peut observer que certains GDBG affichent plus de 45% du volume tumoral en dehors de la sphère de volume équivalent (ESVR maximum = 0,458).

Par souci de comparaison, il a également été mis en œuvre un calcul de l'écart type de la distance radiale 2D tel qu'utilisé dans [91]. Bien que la valeur moyenne de la population totale de l'étude ne soit pas indiquée dans l'étude de Mazurowski, la lecture des figures sous forme de boxplot nous

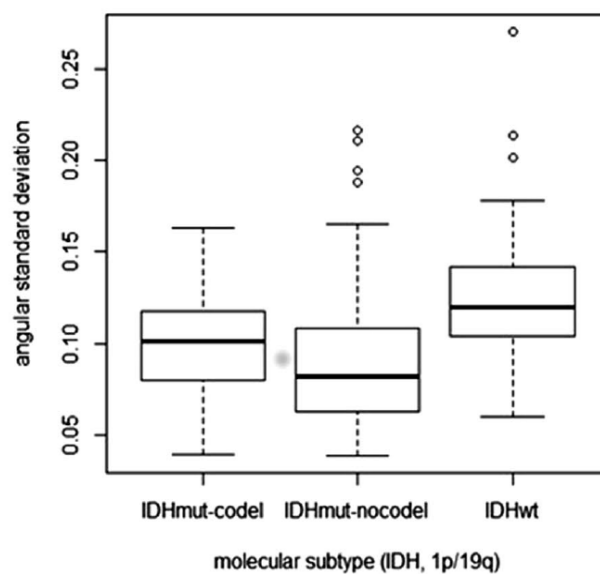


Figure 2.18 Extraite de Mazurowski2017, boxplot des valeurs de RSD pour les GDBG de différents statuts IDH et de co-délétion 1p19q

permet d'apprécier une valeur moyenne proche de 0,11 (Fig. 2.18), quand la valeur moyenne de notre population en termes d'écart type de la distance radiale est de 0,14.

Il semble donc que l'ESVR et l'écart type de la distance radiale indiquent tous deux que les GDBG sont, de manière spontanée, bien *bulky* pour la plupart et de phénotype plus infiltrant pour une petite proportion.

## 2. Variation de l'ESVR sous traitement par TMZ

Pour pallier ce manque dans la littérature, nous proposons de quantifier le changement de morphologie que l'on peut observer sous chimiothérapie en définissant la variation d'ESVR (ESVR post traitement – ESVR pré traitement).

La répartition des variations d'ESVR lors du traitement est présentée dans la figure 2.19. Sur cet histogramme, 75% (27/36 patients) de l'effectif de la population montre une modification de sa valeur d'ESVR comprise entre -0,1 et 0,1, donc une faible variation de la morphologie. 25% (9/36 patients) montrent une modification d'ESVR comprise entre 0,1 et 0,2, enfin, deux patients montrent une modification de l'ESVR supérieure à 0,3 indiquant un changement certain de morphologie.

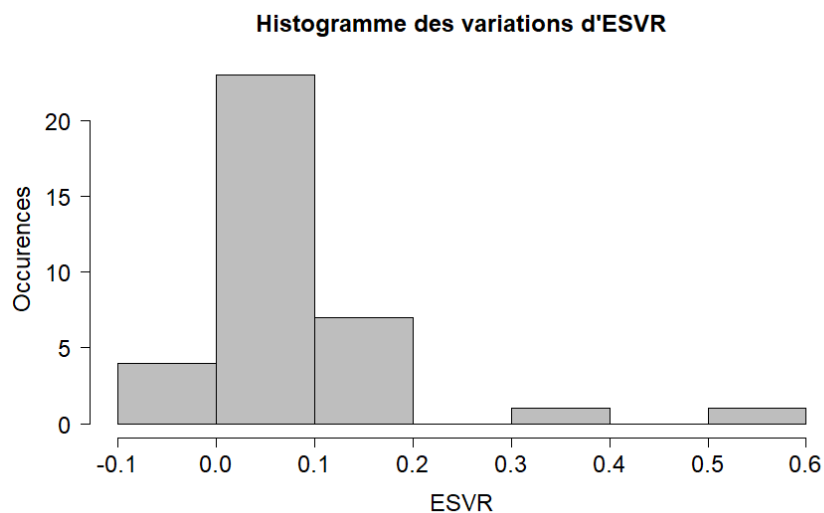


Figure 2.19 Histogramme des valeurs de variations d'ESVR sous chimiothérapie

Ainsi, bien que près des trois quarts des patients montrent une morphologie peu changeante sous traitement par TMZ, un faible pourcentage montre des variations de forme plus importantes. En conséquence, il semble que pour un petit groupe de patients, la réduction de volume observée sous TMZ se fasse de manière non-centripète. Les notions de substance blanche et grise, ou bien la notion de populations tumorales permettront de discuter ce point dans la partie 4. c. Discussion.

## 3. Relation de la forme et de sa variation avec les paramètres radiologiques

Il est indispensable d'éclaircir la relation entre ESVR et volume, le but étant de vérifier si les tumeurs d'une taille donnée possèdent une forme prédéterminée. Nous utiliserons au cours de ce manuscrit un ensemble de tests statistiques réalisé à l'aide du langage R (RStudio).

Pour rappel, un test statistique est une procédure qui peut mener à l'acceptation ou au rejet d'une hypothèse correspondant à la question que l'on se pose.

La première, notée  $H_0$  est l'hypothèse nulle postulant l'égalité des paramètres statistiques (comme la moyenne ou la variance). Lorsqu'un test statistique est significatif, on rejette  $H_0$  et on accepte une hypothèse alternative notée  $H_1$ . Le seuil classiquement admis de risque de première espèce  $\alpha$  (le risque de rejeter l'hypothèse nulle alors que celle-ci est vraie) est un seuil à 5%.

Les résultats des tests peuvent être interprétés en considérant la valeur-p (*p-value*) qui est la probabilité, sous l'hypothèse nulle, d'obtenir la valeur observée ou une valeur supérieure. En conséquence la p-value est la mesure qui montre à quel point les mesures des échantillons jouent contre la validité de l'hypothèse nulle. On pourra considérer que si :

- $0,05 < p\text{-value} \leq 0,1$  : faible présomption contre l'hypothèse nulle
- $0,01 < p\text{-value} \leq 0,05$  : forte présomption contre l'hypothèse nulle
- $p\text{-value} < 0,01$  : très forte présomption contre l'hypothèse nulle

En considération du seuil classique  $\alpha = 5\%$ , on considèrera le rejet de l'hypothèse nulle et la significativité du test si la  $p\text{-value} \leq 0,05$ .

Il est important de vérifier les conditions d'application de chaque test statistique, et le test de corrélation paramétrique classique lors de la recherche d'une corrélation est le test de corrélation de Pearson. Pour pouvoir appliquer ce test, on doit vérifier la normalité de la distribution des valeurs des variables numériques.

La normalité de la distribution n'étant pas vérifiée par le test de Shapiro-Wilk sur notre jeu de données, nous utilisons le test de corrélation non-paramétrique de Spearman.

Que ce soit pour une corrélation de Pearson, ou pour une corrélation de Spearman, on calcule un coefficient de corrélation qui peut varier de 0 à 1, où 0 est une totale décorrélacion et où 1 représente une corrélation parfaite. Si la valeur absolue du coefficient est comprise entre 0 et 0,5, on parle d'une corrélation faible à modérée, si la valeur du coefficient de corrélation est comprise entre 0,5 et 1, on parle d'une corrélation modérée à forte.

Le premier test que nous réalisons est le calcul du coefficient de corrélation de Spearman et sa p-value entre la valeur de l'ESVR avant traitement et le volume du GDBG avant traitement. Le résultat indique une non-corrélation de ces deux variables (coefficient de corrélation  $\rho = -0,08$ , p-value = 0,60), ce qui nous permet d'affirmer, sur notre population de patients, qu'au diagnostic, deux tumeurs de même volume peuvent avoir des morphologies différentes. Ceci renforce l'idée que l'utilisation d'un indicateur supplémentaire au seul volume tumoral pourrait être intéressant pour les médecins puisque l'ESVR semble porter une information non liée au volume.

Nous testons ensuite la corrélation de Spearman entre nos valeurs de variation d'ESVR sous traitement par TMZ d'un côté, et quatre variables de l'autre que sont l'ESVR avant traitement (ESVR initial), le volume initial, la variation de volume sous traitement par TMZ et la variation relative de volume en % du volume initial. Les résultats de ces quatre tests sont présentés dans le Tableau 2.1.

Tableau 2.1 Coefficient de corrélation (Spearman) et p-value entre la variation d'ESVR et les autres variables radiologiques

<u>Corrélation entre la variation d'ESVR et</u>	ESVR initial	Volume initial (cm <sup>3</sup> )	Variation de volume (cm <sup>3</sup> )	Variation relative de volume (%)
Coefficient de corrélation ( $\rho$ )	-0,13	-0,0007	-0,19	<b>-0,50</b>
P-value	0,43	0,99	0,27	<b>0,001</b>

Considérant un risque  $\alpha$  consensuellement fixé à 5%, on observe une corrélation modérée à forte et significative entre la variation relative du volume et la variation d'ESVR (coefficient de corrélation  $\rho = -0,50$  et p-value = 0,001). La p-value indique un lien significatif entre la valeur de la variation d'ESVR et la valeur de variation de volume relatif. En conséquence, et comme la corrélation est négative, il semble ici que plus la tumeur décroît en pourcentage de volume lors du traitement, plus l'ESVR est susceptible de varier à la hausse.

Ainsi, si l'on définit deux sous-populations A1 et A2, respectivement montrant une variation d'ESVR de moins de 0,1 (75,7% des patients) pour la population A1, et une variation d'ESVR de plus de 0,1 (24,3% des patients) pour la population A2, on observe pour A1 une valeur moyenne de variation d'ESVR de 0,027 et une valeur moyenne de variation de volume relatif de -18,18 %, et pour A2 une valeur moyenne de variation d'ESVR de 0,12 et une valeur moyenne de variation de volume relatif de -60,98%.

Il semble donc sur nos données que seules les tumeurs dont la variation relative de volume est élevée risquent de voir leur morphologie fortement changée à la fin du traitement par TMZ. Dans le cas d'une augmentation forte de la valeur d'ESVR lors d'une grosse variation de volume relatif après un traitement, on ne peut cependant pas conclure à une infiltration tumorale puisque le volume a réduit. En conséquence, il faudra garder à l'esprit que l'interprétation des valeurs de changement d'ESVR se fait toujours en concomitance avec l'information de l'évolution du volume, comme nous le verrons plus en détail dans la partie e. Perspectives : Le suivi de l'ESVR.

### C. Discussion

La morphologie des GDBG étant peu étudiée dans la littérature, il est difficile de trouver des éléments de comparaison. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant la variation de forme des GDBG sous traitement, ce qui rend incomparable nos résultats de variation de forme au cours de la chimiothérapie. Cela étant, la variation de morphologie de notre population n'est pas homogène et distingue plusieurs comportements de réponse à la chimiothérapie.

Si une tumeur *bulky* réduit de volume de manière homogène, on a une réduction de volume des limites tumorales vers le centre, de manière centripète. Dans ce cas, la valeur d'ESVR reste constante, ou varie très peu. En revanche, si on a une tumeur dont l'ESVR augmente de plus de 0,3 (comme c'est le cas pour deux patients ici), cela correspond à une réduction de volume non centripète dans l'espace.

On peut faire deux hypothèses qui pourraient expliquer des phénomènes de réduction de volume non homogène dans toutes les directions spatiales.

La première hypothèse est la possibilité d'avoir deux populations tumorales composant le tissu pathologique. La première population de cellules est une population dite chimio-sensible, répondant à la chimiothérapie et l'autre, une population insensible ou peu sensible à la chimiothérapie. Ainsi, lors de l'action du traitement par chimiothérapie, on pourrait observer une régression importante de la tumeur dans la zone où les cellules chimio-sensibles sont le plus présentes, et une non-régression dans la zone où les cellules chimio-résistantes sont le plus présentes.

Malheureusement de telles données sur la concentration de cellules selon un gradient spatial chez l'homme sont indisponibles puisqu'une telle mesure est destructive. En effet, on devrait procéder à de multiples biopsies, s'éloignant à chaque prélèvement un peu plus du centre tumoral. La biopsie n'est pas un geste anodin puisqu'elle présente un risque, bien que faible, d'hémorragie (de l'ordre de 3% au CHRU de Nancy) et il serait contre toute éthique de conduire ce type d'étude, mettant en danger la vie du patient.

La deuxième hypothèse pouvant expliquer une réduction hétérogène du volume est la possibilité que chez certains patients, l'impact du TMZ soit différent dans la substance blanche et dans la substance grise. Encore au moins deux théories peuvent s'opposer. La première est que l'apport sanguin cérébral se fait par l'extérieur, et le sang est donc en contact relativement direct avec le cortex cérébral en surface (substance grise). En conséquence, de manière localisée, on peut faire l'hypothèse d'une concentration d'agents chimiothérapeutiques plus importante dans la matière grise, ce qui serait en faveur d'une réduction plus rapide de la tumeur en surface.

Encore une fois, des données de concentration spatiale et temporelle de l'agent chimiothérapeutique sont indisponibles puisqu'ici aussi la mesure est destructive (étude contraire à l'éthique) et il est impossible de biopsier (à savoir retirer un petit morceau du GDBG) plusieurs fois au même endroit après l'administration du traitement par chimiothérapie.

D'un autre côté, les gliomes surviennent dans les zones fonctionnelles [96], et donc au niveau du cortex cérébral. Lors de la croissance, les cellules tumorales prolifèrent et migrent vers l'extérieur de la tumeur. En profondeur et donc dans la substance blanche, la concentration tumorale est moins importante qu'au centre du fait du gradient cellulaire tumoral, on peut donc également faire l'hypothèse d'une réduction plus rapide de la tumeur en profondeur.

En l'état, il n'est pas possible d'étudier le GDBG *in vivo* sur modèle animal. La tumeur n'étant pas assez agressive, on n'arrive pas encore aujourd'hui à inclure une lignée de GDBG dans un cerveau d'une autre espèce pour reproduire son développement tel qu'on peut le voir de manière spontanée chez un patient.

En revanche, il est possible de développer un modèle *in vivo* de glioblastome (gliome de Grade IV OMS). Ce travail est effectué au sein du CRAN et consiste en une xénogreffe d'une tumeur de patient, implantée en intracérébral chez un modèle murin. On laisse alors la tumeur progresser puis après sacrifice de l'animal, on réalise des coupes histologiques du tissu. Par technique immunohistochimique on réalise un marquage par chromophore avec une contre coloration à l'hématoxyline.

On peut alors illustrer la notion de gradient spatial de cellules tumorales si l'on observe une de ces coupes de cerveau de modèle murin (Fig. 2.20). Sur cette image, on peut observer une grande concentration cellulaire dans certaines zones proches de la zone d'inclusion (Fig. 2.20 Zone A), et des



zones de concentration plus faible de cellules tumorales à mesure que l'on s'éloigne du centre de la tumeur (Fig. 2.20 zone B).



Figure 2.20 Illustration d'un gradient de cellules tumorales (glioblastome sur modèle murin). Zone densément peuplée de cellules tumorales (A) et zone moins densément peuplée (B)

On peut alors faire l'hypothèse que l'impact du TMZ sera plus important dans les zones où la concentration cellulaire tumorale est moins élevée, puisqu'il sera plus facile dans ces zones à faible concentration de faire baisser la concentration en dessous du seuil de détection sur l'image FLAIR et donc que la chimiothérapie aura, d'un point de vue radiologique, plus d'effet dans la substance blanche (à distance du centre du GDBG) que dans la grise.

Le modèle qui expliquerait parfaitement ce comportement de réponse à la chimiothérapie de manière spatiale et temporelle nécessiterait certainement de considérer toutes ces informations encore inconnues comme paramètres : la concentration tumorale et son gradient spatial, la concentration d'agents chimiothérapeutiques et son gradient spatial au cours du temps et le caractère chimiorésistant, ou non, de chaque cellule.

Enfin, l'ESVR est une manière de quantifier le phénotype morphologique tumoral. Le changement de valeur de l'ESVR indique donc une variation de la position des voxels tumoraux dans l'espace, par rapport à la limite de la sphère de volume équivalent.

Par des observations, nous avons vu que sur un GDBG de volume relativement stable sur une longue période de temps, on peut observer de fines variations de l'ESVR de l'ordre de 5% ou moins. Ainsi une modification transitoire ou très faible de l'ESVR (moins de 5%) doit être considérée comme une tumeur dont la forme ne varie pas, puisque comme la mesure du volume, la mesure de l'ESVR peut être impactée par une variation de l'orientation du crâne dans l'IRM ou par une variation brutale de la résolution de l'image 3D. Ainsi, seules les variations claires (i.e. >5%) et stables dans le temps peuvent être considérées comme le marqueur d'un véritable changement de morphologie.

## D. Conclusion

Le calcul de l'ESVR est une méthode permettant de quantifier le phénotype morphologique des GDBG. Elle est applicable à l'espace 3D et peut admettre des volumes de résolutions variables puisqu'elle se base sur une valeur relative de voxels intra et extra-sphère.

Cette mesure statique permet d'observer une population de GDBG de formes variées, confirmant que toutes les tumeurs ne sont pas *bulky*. Bien que la plus grande part le soit, un petit nombre de tumeurs semblent présenter des morphologies plus éloignées de la sphère.

Le phénotype morphologique initial, le volume initial ou la variation de volume ne sont que très peu corrélés à la variation d'ESVR. En revanche, la variation relative de volume est significativement corrélée à la variation d'ESVR, ce qui signifie que seules les tumeurs qui réduisent beaucoup de volume (relativement au volume initial) peuvent voir leur morphologie modifiée, avec une variation d'ESVR de plus de 10%.

Ces résultats soulèvent donc des singularités, qui posent question sur les différences spatiales de réponse au traitement par chimiothérapie, et sur les mécanismes physiques et biologiques sous-jacents, encore non identifiés, qui favoriseraient une réponse hétérogène à la chimiothérapie.

## E. Perspectives

### Le suivi de l'ESVR: une aide à la détection de l'évolution tumorale

Actuellement dans la base de données, nous n'avons pas l'information de la raison de l'arrêt du traitement par chimiothérapie alors que plusieurs cas sont possibles :

- Présence d'effets secondaires graves
- Progression de la maladie malgré le traitement
- Fin des bénéfices attendus sur le volume tumoral

De la même façon, plusieurs raisons peuvent pousser le neuro-oncologue à administrer un nouveau traitement au patient, et ces raisons ne sont pas enregistrées dans la base de données :

- Reprise de la progression du volume
- Apparition de nouveaux troubles cognitifs ou fonctionnels

Ainsi, le volume peut rester relativement stable après un traitement pour une période de temps variable, cependant la non-évolution du volume en tant que valeur scalaire ne signifie pas que le GDBG reste totalement stable. En effet, la tumeur peut continuer d'évoluer dans une direction particulière, et de régresser de la même valeur volumique dans une autre direction, ce qui donne une valeur scalaire stable.

En revanche, un tel comportement peut s'observer si on considère l'ESVR en plus du volume comme on peut le voir dans la figure 2.21. Cette figure représente dans sa partie supérieure l'évolution du diamètre moyen du GDBG (en bleu) et son ESVR (en orange) avec la période de traitement par TMZ entre les lignes verticales rouges. La partie inférieure de la figure montre trois cadres qui représentent l'aspect du gliome avant traitement (juillet 2013 - cadre A), un an après traitement (juillet 2015 – Cadre B) et plus de trois ans après traitement (février 2018 – cadre C).

De juillet 2015 (cadre B) à février 2018 (cadre C), on peut observer un volume relativement stable et une augmentation progressive de l'ESVR. La comparaison qualitative de la représentation spatiale du GDBG entre ces deux cadres suggère un allongement de la tumeur.

De plus, alors que le volume reste stable, on observe le début d'un nouveau traitement par chimiothérapie après juillet 2017 (ligne verticale en pointillés bleus « TMZ »). On peut alors se poser la question de savoir si une apparition de nouveaux symptômes, marqueurs de la progression tumorale, n'est pas survenue, poussant le neuro-oncologue à proposer à nouveau un traitement par chimiothérapie au patient malgré la valeur stable de volume.

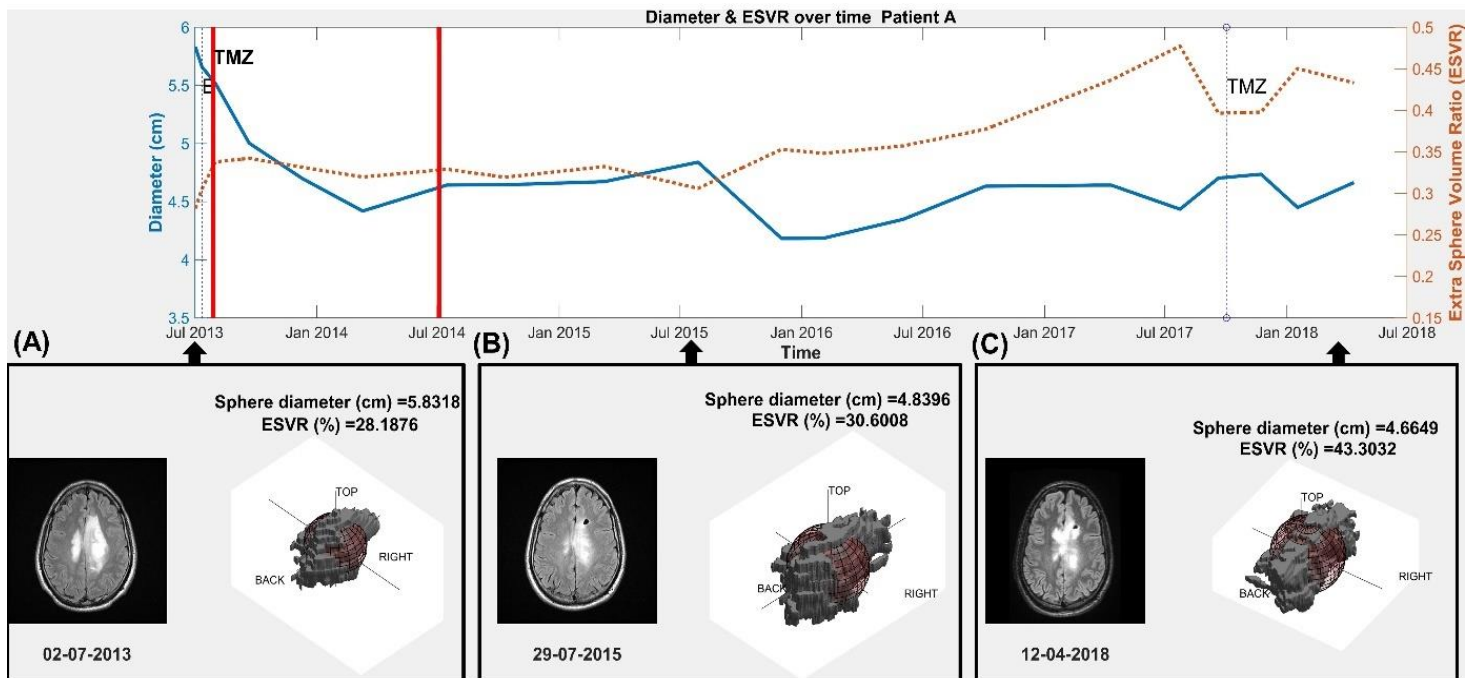


Figure 2.21 Exemple d'un suivi du volume traduit en diamètre tumoral moyen (en bleu) et de l'ESVR (en orange) avec la représentation 3D du GDBG et de sa sphère équivalente pour trois points temporels

Cette perspective marque donc la future possibilité pour le clinicien de détecter une évolution tumorale, et ce, même si le volume scalaire, aujourd'hui seul indicateur utilisé, indique une stabilité de la maladie.

#### Le suivi de l'ESVR peut alerter sur la qualité de vie du patient

Il n'existe pas encore de questionnaire ou de méthodologie adaptée pour évaluer la qualité de vie du patient atteint d'un GDBG. Il existe cependant un indice appelé Indice de Karnofsky (IK) qui est évalué lors de chaque consultation de suivi, et qui est un indice d'état clinique du patient.

L'IK varie de 100, indiquant un état clinique normal, jusqu'à 10, indiquant un état moribond, avec un pas de 10. Nous présentons ici en figure 2.22 la courbe du diamètre du GDBG (en bleu) et de l'ESVR (en orange) pour un patient ayant reçu un traitement par TMZ (période entre pointillés rouges) puis observé sans traitement pendant plusieurs années avec une chute progressive du volume tumoral.

Le point intrigant ici est que, normalement, quand le volume du GDBG diminue, on est sensé observer une amélioration des capacités du patient et donc une légère hausse de l'IK. Dans le cas présent, on observe cependant une chute progressive de l'IK au cours de cette période, allant d'une

valeur de 80 après la fin du traitement à une estimation entre 60 et 70 points environ deux ans après. Une fois cette valeur atteinte, l'IK de ce patient n'évolue plus sur la période de temps considérée. On remarque en parallèle une hausse légère mais continue de l'ESVR.

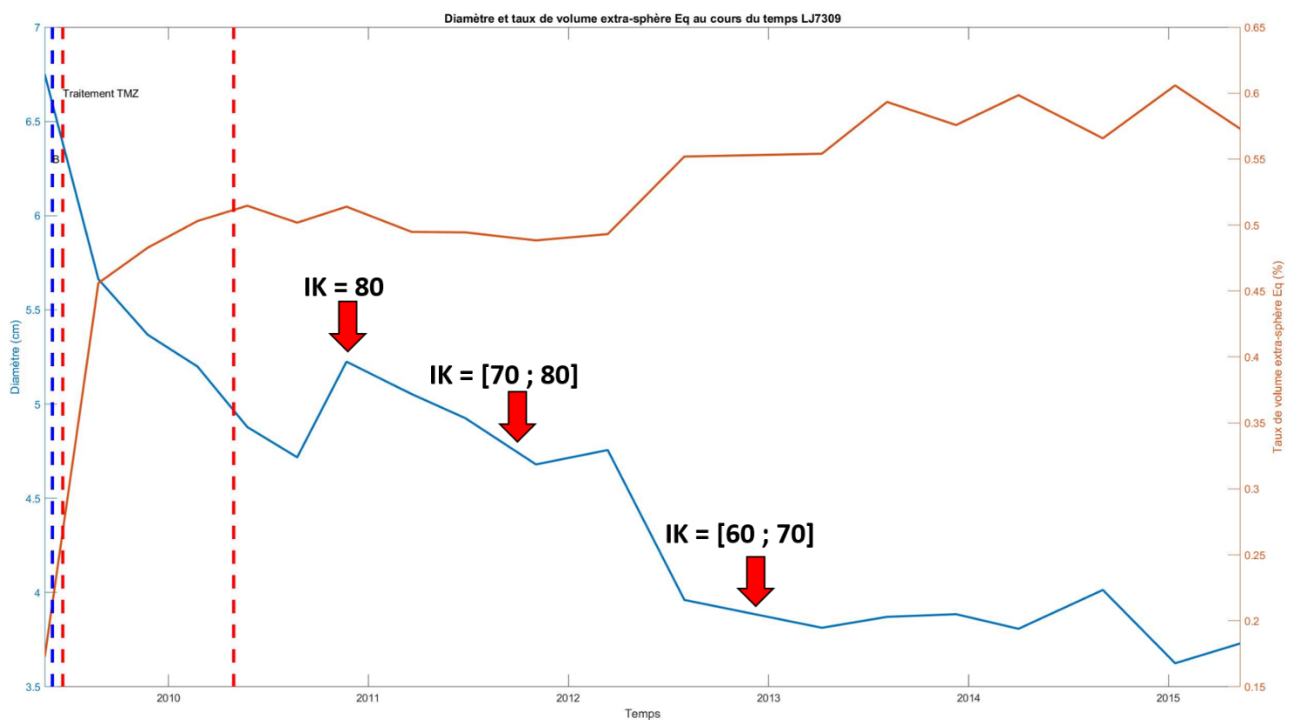


Figure 2.22 Exemple d'un suivi du volume traduit en diamètre tumoral moyen (en bleu) et de l'ESVR (en orange) avec l'information de l'indice de Karnofsky

Le changement de l'ESVR alerte ici sur un changement morphologique tumoral qui peut être observé si on compare deux à deux les IRM de la fin de l'année 2011 et du début de l'année 2015 (Fig. 2.23). On peut alors observer une hypotrophie cérébrale progressive au niveau du GDBG. Cette hypotrophie, qui est donc la diminution du volume du cerveau dans cette zone, explique que l'on observe une baisse progressive du volume. Non pas que le volume du GDBG diminue, mais bien que la

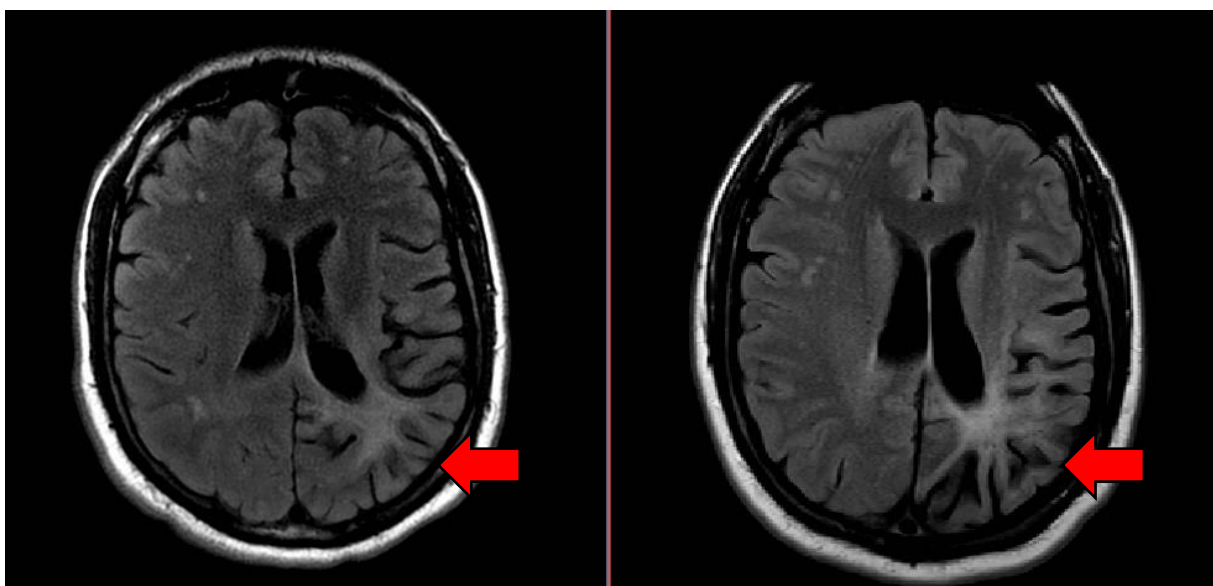


Figure 2.23 Comparaison de l'IRM de l'année 2010 (à gauche) et de l'année 2015 (à droite) montrant une hypotrophie cérébrale au cours du temps

portion du cerveau contenant le GDBG réduit de volume. Les gyri s'amincissent et les sillons se creusent, donnant au GDBG un aspect de plus en plus étoilé.

Cette hypotrophie du tissu cérébral, est très probablement à l'origine des difficultés décrites par le patient, et engendre la diminution de l'IK au cours des consultations. Ainsi, le suivi du volume et de l'ESVR a permis dans ce cas précis d'alerter sur un changement de morphologie tumorale qui révèle une hypotrophie cérébrale.

Ainsi, en plus de pouvoir marquer un changement de morphologie sans changement de volume du GDBG, l'ESVR peut également indiquer un changement de morphologie cérébrale engendrant une diminution de la qualité de vie d'un patient.

Bien que l'ESVR soit encore perfectible, il permet d'entrevoir des perspectives qui seront utiles à la prise en charge des patients atteints d'un GDBG.

# Chapitre 3 : modélisation et prédiction de la réponse à la chimiothérapie

Tout processus de modélisation passe par l'observation d'un phénomène puis par la proposition d'hypothèses transformées en écriture mathématique. La modélisation a deux buts. Premièrement, elle propose une description simplifiée du phénomène pour le comprendre et valider ses hypothèses à la base du modèle. Le second objectif, est l'anticipation de la future valeur que l'on devrait obtenir, un processus appelé prédiction. La capacité descriptive et la prédiction que peut faire un modèle sont toutes deux liées, car l'anticipation d'un phénomène futur ne peut se faire de manière viable si le modèle n'est pas en accord avec les observations passées.

Pouvoir prévoir la réponse à la chimiothérapie permettrait une grande amélioration de la prise en charge des patients atteints de GDBG. En effet, le neuro-oncologue ne sait pas aujourd'hui, quand il administre un traitement par TMZ, de quelle valeur le volume de la tumeur va réduire et pour combien de temps. Cette connaissance pourrait permettre au clinicien de valider l'administration du TMZ si le bénéfice attendu est grand, ou au contraire d'opter pour une autre stratégie thérapeutique si on prévoit pour un patient donné une réponse faible au traitement, voire une réponse inexistante.

La prise en charge du GDBG est déjà une médecine personnalisée puisque les choix de traitements se font avec l'avis éclairé et selon les choix du patient. En revanche, une telle prédiction amènerait la personnalisation du soin à un tout autre niveau, et assurerait une augmentation des médianes de survie des patients touchés par le GDBG, tout en améliorant très probablement la qualité de vie de ces derniers.

Un modèle est une simplification de la réalité, il n'est jamais parfait, mais il a l'intérêt de pouvoir expliquer un processus en validant ou non les hypothèses utilisées pour le créer. En ce sens un modèle permet de mieux comprendre le phénomène. Ensuite, il permet de prévoir, en estimant le devenir d'une valeur avant de l'observer.

C'est principalement la modélisation prédictive qui nous intéresse ici puisque le but de la thèse est de produire un outil prédisant la réponse à la chimiothérapie. Les modèles explicatifs n'en seront pas pour autant ignorés, puisqu'ils permettent de poser les bases de l'état de l'art et sont souvent le point de départ de bons modèles prédictifs.

Dans une première partie nous présenterons un historique circonstancié de la modélisation des GDBG, avant de présenter dans la seconde partie le travail expérimental réalisé au cours de la thèse.

## I. État de l'art : La modélisation des GDBG

Il serait ambitieux de prétendre pouvoir modéliser la réponse tumorale sous chimiothérapie sans étudier avant la modélisation de l'évolution spontanée des gliomes. C'est pourquoi nous présenterons dans une première partie les modèles s'intéressant à l'évolution spontanée des gliomes, puis nous nous intéresserons aux modèles qui s'attachent à la réponse au traitement, et plus particulièrement à la réponse sous-chimiothérapie qui est le cœur de ce travail de thèse.

## A. Historique : l'évolution spontanée du GDBG

D'une manière générale, les premières hypothèses concernant l'évolution des tumeurs chez l'homme partent du constat qu'une cellule tumorale mère va donner naissance à deux cellules filles, qui elles-mêmes vont en donner 4, puis 8 etc. En conséquence, les premières fonctions appliquées à la croissance tumorale (en termes de nombre de cellules) sont des fonctions exponentielles basées sur un temps dit temps de doublement qui est constant [97]. Cette fonction exponentielle arrive bien vite à ses limites car la croissance tumorale finit par ralentir finalement puisque toutes les ressources, nécessaires au développement de la tumeur, ont des valeurs finies.

Ainsi les nutriments et l'oxygène, apportés par le sang dont le débit ne peut dépasser un certain seuil se retrouvent limités et on retrouve dans la plupart des tumeurs un centre nécrotique, comme dans le cas du glioblastome (gliome de grade IV - OMS). Les modèles s'orientent alors vers l'utilisation d'une loi logistique (ou de Gompertz) qui permettent d'observer la réduction de la vitesse de croissance dans les étapes finales de l'évolution tumorale [98].

Ce modèle de Gompertz est possiblement applicable au GDBG, mais comme on n'observe pas de centre nécrotique, son utilisation reste questionable. Il est d'ailleurs considéré mais n'est pas forcément pertinent dans le cadre temporel d'un gliome puisque le modèle exponentiel donne des résultats de simulation similaires au modèle Gompertzien. En effet, la croissance prend place dans la phase exponentielle, avant qu'un phénomène de saturation ne survienne [99].

Le GDBG est une tumeur possédant la caractéristique particulière de ne pas être encapsulée et de proliférer en envahissant petit à petit le parenchyme cérébral sain. Les gliomes de manière large ne peuvent être traités par une chirurgie seule, car on sait que l'on va retrouver des cellules tumorales dans le cerveau sain au-delà des limites tumorales visibles [100], jusqu'à parfois plus de deux centimètres plus loin que la limite radiologique. Ainsi on ne peut réduire la modélisation de sa croissance à un terme de prolifération cellulaire seul, et au début des années 1990 les auteurs cherchent à modéliser l'évolution tumorale du gliome en prenant en compte la prolifération mais également la motilité cellulaire, alors réduit à un terme de diffusion [101]. L'auteur formule une équation de conservation en ces mots :

$$\begin{aligned} \text{« the rate of change of tumor cell population =} \\ \text{the net proliferation of tumor cells + the diffusion (motility) of tumor cells »} \end{aligned} \quad (3.1)$$

Sous l'hypothèse classique de la loi de diffusion de Fick, cette équation nominale peut-être transformée en l'équation :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \rho c \quad (3.2)$$

décrivant la dynamique des cellules du gliome avec  $c(x,t)$  la concentration de cellules tumorale en un lieu  $x$  et un temps  $t$ ,  $D$  le coefficient de diffusion (représentant ici le concept de motilité cellulaire), avec  $\rho$  le taux de prolifération des cellules et  $\nabla$  l'opérateur mathématique spatial différentiel, qui est ici un gradient.

Ce modèle considère que  $D$  est constant, et que la diffusion (ou la motilité cellulaire) est homogène partout dans le cerveau. Nous verrons plus loin que ce n'est pas le cas, il n'empêche alors, à cette époque, que ce modèle sert de base au développement des premiers modèles de réponse au

traitement [99], et il est également utilisé pour tenter de quantifier les différences de taux de prolifération et de coefficient de diffusion parmi différents gliomes. Ainsi, la même équipe [102] simule en deux dimensions l'évolution d'un gliome récurrent (ici un astrocytome anaplasique – Grade III OMS), contraignant l'évolution tumorale par les limites du crâne et des ventricules (Fig. 3.1), et le compare aux observations faites sur les CT-scans d'un patient.

La valeur des paramètres du modèle est optimisée pour obtenir la plus petite erreur au carré entre les observations et les simulations. Ainsi, les premières valeurs estimées pour  $D$  et  $\rho$  sont décrites dans la littérature :  $D = 10^{-2}$  cm<sup>2</sup>/jour pour une première population de cellules définies comme résistantes à la première chimiothérapie,  $D = 10^{-3}$  cm<sup>2</sup>/jour pour une population de cellule chimio-sensible et  $\rho = 10^{-2}$  /jours.

Les auteurs simulent ensuite les courbes de survie pour neuf patients pour lesquelles les valeurs de  $D$  et  $\rho$  varient au maximum de 50%. Les simulations sont réalisées pour quatre groupes de patients recevant une biopsie seule ou une excision tumorale de 3, 4 ou 5 cm de diamètre. En considérant un diamètre tumoral au diagnostic de 3 cm et au décès de 6 cm, qui sont les valeurs de diamètre moyen reportées dans la littérature à ce moment [103], les auteurs montrent que leurs simulations (voir Figure 3.1) sont en accord avec les courbes de survie réalisées avec les données de 115 patients d'une étude antérieure.

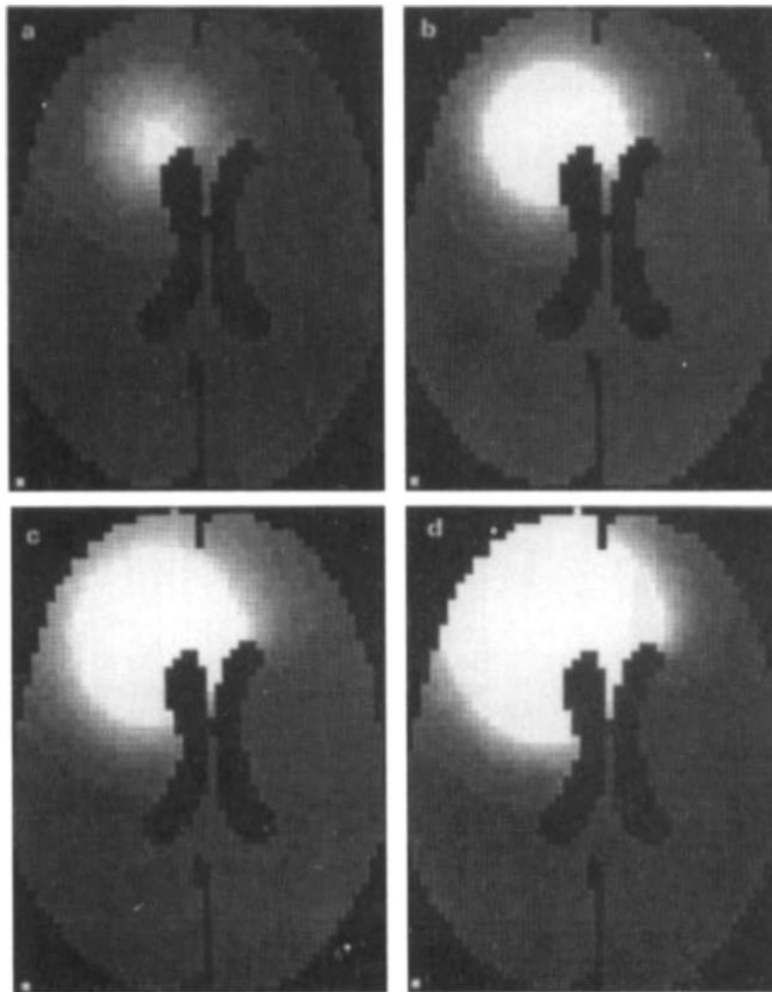


Figure 3.1 Extraite de Woodward et al. 1996. Propagation spatiale de la tumeur aux jours a) 1001, b) 1113, c) 1300 et d) 1356



Cette étude est celle qui pose la base de la simulation de la croissance tumorale sous l'hypothèse du modèle de diffusion isotropique, et elle permet le premier report des valeurs de  $D$  et  $\rho$  dans la littérature.

Il est cependant ici temps de préciser au lecteur, que dans les années 1990, seule l'imagerie CT-scan était disponible pour le suivi des gliomes, et que même alors les résolutions spatiales des images étaient bien inférieures aux résolutions atteintes de nos jours.

De plus, il est aujourd'hui clair que la modalité de référence pour l'observation des gliomes est l'IRM et notamment la séquence FLAIR [5]. En conséquence, il faut faire l'hypothèse que toutes les mesures de diamètre sont biaisées car sous-estimées, et par souci de justesse, il faudrait réaliser à nouveau ce travail en utilisant les données IRM récentes d'un groupe de patients.

Un an plus tard, une équipe [104] étend la modélisation dans les trois dimensions et simule les durées de survie de patients possédant des tumeurs avec des valeurs basses et des valeurs hautes de  $D$  et  $\rho$  et découvre qu'une haute valeur du coefficient de diffusion a un impact majeur sur la survie des patients en comparaison avec une haute valeur du coefficient de prolifération. Pour ne citer qu'un seul exemple quantitatif de l'étude, les tumeurs simulées dans les groupes « haut coefficient de diffusion » montrent des survies en général de moins d'un an, et ce, quelle que soit la valeur du coefficient de prolifération, quand les groupes « faible coefficient de diffusion » atteignent des survies de plusieurs années voire de plus de 8 ans dans le groupe simulé de patients bien opérés.

Déjà alors, les auteurs soulevaient le fait que la vitesse de diffusion n'était probablement pas la même dans la substance blanche et la substance grise. Cette hypothèse est alors confortée par une étude à l'échelle cellulaire [105] qui montre une plus grande motilité des cellules tumorales le long des vaisseaux sanguins ou des fibres myélinisées, alors que l'invasion macroscopique des faisceaux de fibres d'un cas clinique sera reportée bien plus tard dans la littérature [86].

La modélisation de l'évolution des gliomes passe alors du concept de diffusion isotropique à un concept de diffusion anisotropique, et l'équation (3.2) est alors modifiée

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x) \nabla c) + \rho c \quad (3.3)$$

avec  $D$  qui est désormais variable en fonction de la localisation spatiale  $x$  dans le cerveau,  $D = D_G$  pour la diffusion quand la position  $x$  est localisée dans la substance grise et  $D = D_W$  pour la diffusion quand la position  $x$  est localisée dans la substance blanche, avec  $D_W > D_G$  [106].

En utilisant l'atlas neuro-anatomique de BrainWeb qui donne la distribution spatiale de la substance grise et blanche avec des voxels de dimension  $1\text{mm}^3$ , les auteurs simulent la croissance de trois gliomes à des positions variées dans le cerveau et montrent que plus le coefficient de diffusion est élevé, moins on détecte le volume tumoral vrai avec les techniques d'imagerie actuelles. En effet, on retrouve des cellules tumorales à distance du signal radiologique, et cette distance maximale augmente avec l'augmentation du coefficient de diffusion.

En utilisant ce modèle, la même équipe a montré que la différence de motilité tumorale dans les substances grise et blanche explique les différences d'aspect que peuvent prendre les gliomes après une opération. De manière théorique, lorsqu'une opération totale est un succès, on n'observe plus de signal radiologique pendant un temps variable de l'ordre de quelques semaines. Après quoi, et quand la diffusion est isotropique, on observe le plus souvent l'apparition d'un hypersignal circulaire tout

autour de la cavité opératoire. Cependant, certains cas cliniques montrent des motifs de récurrence bien éloignés de l'anneau en hypersignal attendu, des motifs de récurrence expliqués par les simulations de croissance anisotrope [107] validant ainsi l'hypothèse d'une différence de la motilité cellulaire en fonction de la substance dans laquelle évolue la cellule tumorale.

D'autres auteurs se servent des données d'imagerie par tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging – DTI) pour simuler la croissance isotrope et anisotrope d'un gliome de bas grade sur un cerveau sain, et comparent les résultats avec un cas clinique. Par comparaison visuelle, les auteurs montrent que la forme observée en clinique est plus proche de celle obtenue avec une simulation de croissance anisotrope.

Dans un cas en particulier, on peut clairement voir que la simulation de croissance anisotrope reproduit l'extension postérieure du GDBG dans le lobe temporal. Il s'agit de l'invasion du faisceau de fibres fronto-occipital inférieur (Fig. 3.2). Bien qu'encourageante, cette technique utilisant le DTI est assez compliquée à réaliser en pratique, car les images DTI demandent un long temps d'acquisition et de traitement d'image. En conséquence, peu de centres pratiquent l'imagerie DTI pour chaque examen de suivi.

Une autre étude utilisant le DTI pour modéliser la croissance tumorale afin de déterminer le point d'origine de la tumeur montre des résultats intéressants [108]. Celle-ci simule pour 15 gliomes

différents ratios de diffusivités (noté  $r$ , avec  $r = D_W / D_G$ ) allant d'une valeur de 1 à 100, et observe sur les données simulées dans un premier temps, que les tumeurs avec un haut ratio de diffusivité  $r$  ont rarement comme origine tumorale le barycentre, déconstruisant ainsi une hypothèse admise alors depuis presque 10 ans [109], puis, que les tumeurs avec un haut ratio de diffusivité présentent comparativement des formes plus étoilées (« *star-like* ») que des formes sphériques (« *sphere-like* »).

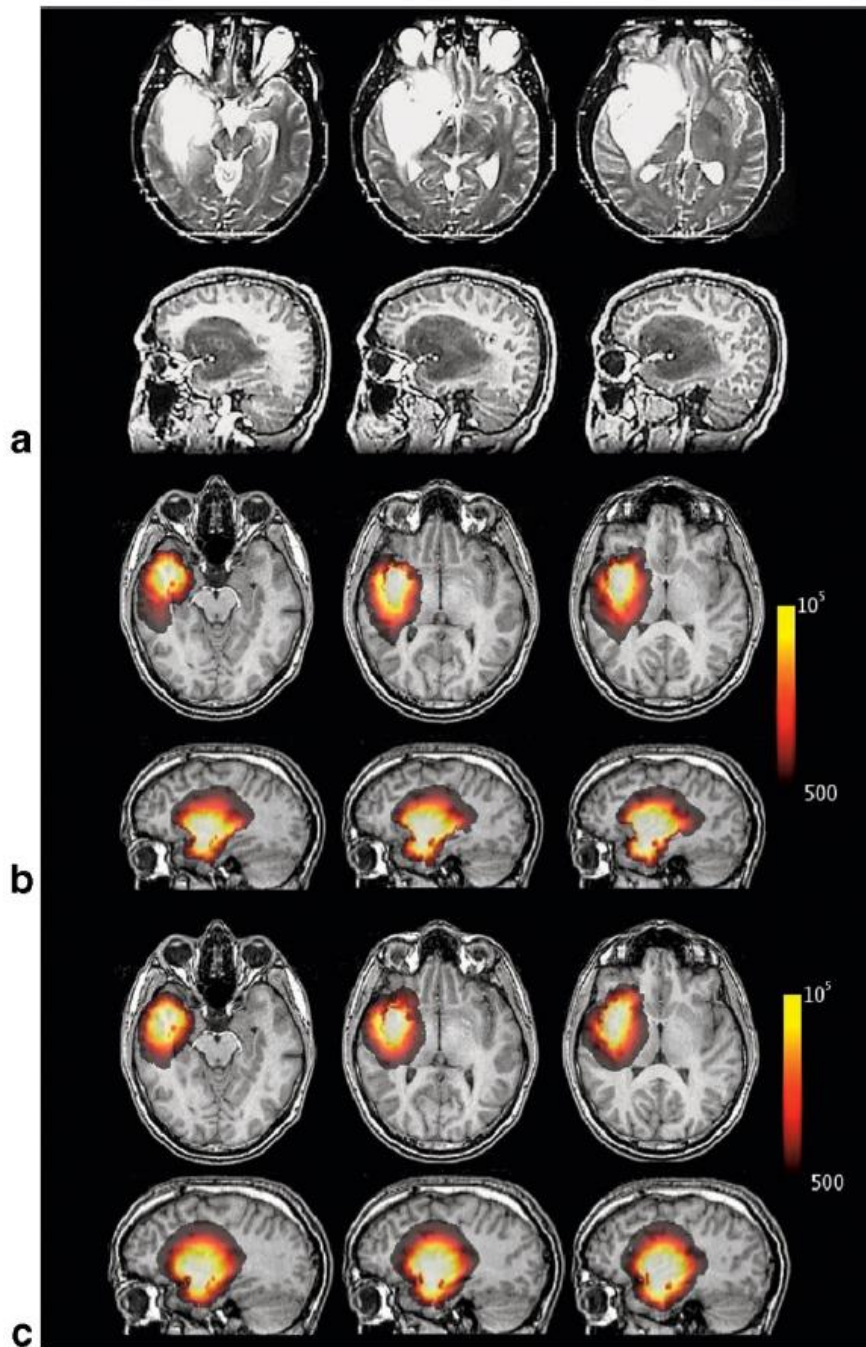


Figure 3.2 Extraite de Jbabdi et al. 2005. Simulation avec un point de départ dans l'insula. a) Données clinique d'un patient, b) Simulation d'une croissance anisotrope, c) Simulation d'une croissance isotrope. Seuil de détection fixé à 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

Ainsi l'ESVR que nous avons proposé dans le chapitre 2 trouve un intérêt supplémentaire puisque sa valeur est visiblement liée au ratio de diffusivité  $r$ , et en conséquence on pourrait l'utiliser pour valider le ratio de diffusivité simulé. On pourrait également dire que plus les GDBG ont une valeur haute d'ESVR, moins il est probable que leur point d'origine soit leur barycentre. Le lien entre l'ESVR et le ratio de diffusivité est potentiellement une explication de son caractère porteur d'information dans la prédiction à la réponse par chimiothérapie comme nous le verrons dans la partie expérimentale de ce chapitre.

Lors de ces modélisations, certains auteurs prédisent déjà la vitesse de la propagation du front d'infiltration dans le parenchyme cérébral [104]. L'approximation de Fischer dit que sur une échelle de

temps long, et pour l'expansion spatiale d'une population régie uniquement par une prolifération et une diffusion, on peut approximer le coefficient de diffusion

$$D \approx \frac{v^2}{4\rho} \quad (3.4)$$

avec  $v$  la vitesse de propagation de la limite tumorale, on peut ainsi écrire

$$v = 2\sqrt{\rho D} \quad (3.5)$$

les auteurs expliquent et prédisent une augmentation constante et linéaire du rayon ou du diamètre tumoral.

Jusqu'ici l'état de l'art s'intéresse à la modélisation des gliomes tous grades confondus, puisque peu d'études s'intéressent uniquement au GDBG, maladie déjà rare et très mal détectée avant les années 2000 de fait de l'imagerie par CT-scan uniquement. De plus, les connaissances sur les gliomes anaplasiques ne sont pas dénuées d'intérêt puisque l'on peut les extrapoler au GDBG. En effet, une étude [102] montre qu'en simulant des valeurs dix fois inférieures de  $\rho$  et  $D$  aux valeurs observées pour les gliomes anaplasiques, on retrouve les données de survies associées au GDBG. Un article de review [110] a fait le travail de compiler les valeurs de  $\rho$  et  $D$  de toute la littérature et de les présenter sur un graphe à double échelle logarithmique pour résumer les vitesses de croissance que l'on peut observer pour les gliomes de différents grades (Fig. 3.3).

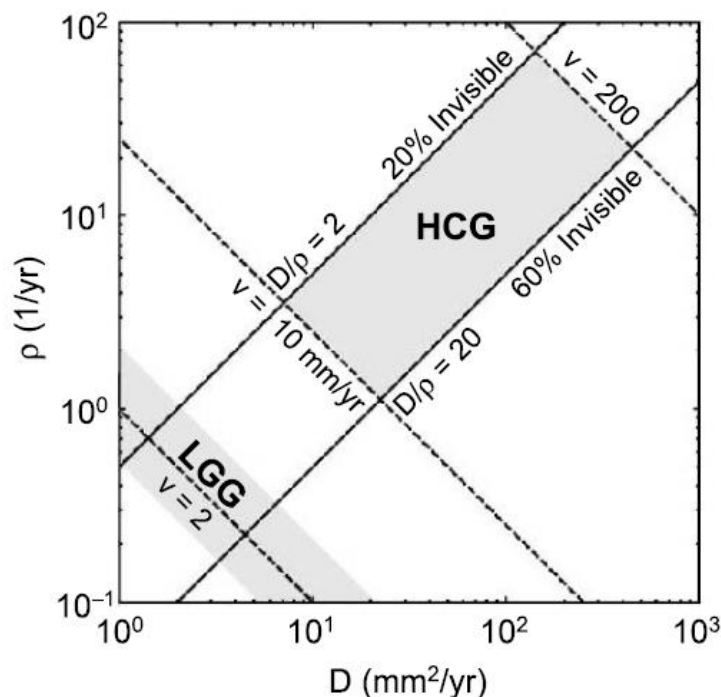


Figure 3.3 Extraite de Hana et al. 2007. Graphique Log-Log du coefficient  $D$  en fonction du coefficient  $\rho$  résumant la distribution des valeurs trouvées pour les gliomes de haut (HCG sic) et bas grades (LGG) jusqu'ici (date de publication 2007)

Les études et modélisations ont trouvé des vitesses de propagation des limites tumorales allant de 10 à 200 mm/an pour les gliomes de hauts grades, et de 2 mm/an pour les GDBG (ici Low-Grade Gliomas – LGG).

Cette vitesse de croissance pour les GDBG a été observée par une étude qui a montré une croissance du diamètre en moyenne de 4mm/an [68], et donc une vitesse d'évolution des limites tumorales et du rayon de 2 mm/an.

Les GDBG montrent cependant entre eux une certaine variabilité de vitesse de croissance, et logiquement, les patients qui montrent une vitesse de croissance du diamètre élevée ont une survie plus courte [17], et un délai de transformation anaplasique plus court [111].

Alors que les facteurs pronostiques de la génétique tumorale ayant un impact sur la survie totale des patients sont bien renseignés (Voir Chapitre 1), on connaît peu de leur influence sur la vitesse de croissance tumorale. Une étude a démontré l'influence de deux facteurs, la codélétion 1p19q et la surexpression de la protéine p53 sur la vitesse de croissance [55]. L'étude montre une différence de vitesse d'expansion statistiquement significative entre le groupe présentant la codélétion 1p19q et celui ne l'arborant pas (3,4 contre 5,9 mm/an, p-value = 0,0016), et une vitesse de croissance également significative plus lente pour le groupe ne sur-exprimant pas p53 (4,2 contre 6,3 mm/an, p-value = 0.05). La délétion seule du bras 1p ou du bras 19q montre également une vitesse de croissance significative plus lente (4,2 contre 5,6 mm/an pour la délétion 1p et 3,4 contre 5,9 mm/an pour la délétion du bras 19q).

Il reste cependant difficile de savoir si cette différence de vitesse de croissance est due à la codélétion 1p19q ou à la surexpression de p53 puisque la surexpression de p53 est mutuellement exclusive avec la codélétion 1p19q ce qui rend les groupes de patients avec/sans sur-expression de p53 probablement très proches des groupes sans/avec la codélétion 1p19q. A notre grand regret, l'étude ne cite pas la mutation IDH qui est celle qui a la plus fort impact pronostic sur la durée de survie globale.

Pour résumer l'état actuel des connaissances de la modélisation de l'évolution spontanée du GDBG, **l'augmentation du nombre de cellules tumorales** suit vraisemblablement une loi **exponentielle**, le **volume tumoral en trois dimensions** augmente de manière **cubique** puis si on le convertit en un **diamètre de volume équivalent** utilisant une racine cubique, on observe une **vitesse de croissance linéaire** de ce diamètre tumoral.

## B. Historique : la décroissance tumorale sous traitement

Dès l'énonciation des premiers modèles d'évolution spontanée des gliomes, certains auteurs se sont attaqués à la question de la modélisation de la réponse au traitement. C'est pourquoi dès les années 1990 une étude [99] s'intéresse à la réponse à deux traitements par chimiothérapie d'un gliome anaplasique par une approche macroscopique.

La première chimiothérapie utilisée alors est la combinaison de six agents (6-thioguanine, procarbazine, dibromodulcitol, CCNN, 5-fluorouracil et hydroxyurée) administrés en quinze jours et répétée six fois, la seconde chimiothérapie est l'administration de cisplatine répétée deux fois avec un mois d'intervalle. Le patient reçoit aussi une radiothérapie par faisceaux de neutrons mais nous ne nous étendrons pas sur ce point puisque cette dernière a lieu dans les trois dernières semaines avant le décès du patient et a peu d'impact sur l'évolution de la maladie au vu de la rapide progression observée dans les derniers jours comme nous le verrons plus loin.

Les auteurs utilisent l'énoncé d'une équation proposée en 1989 [101] en ces mots

$$\begin{aligned} & \text{« the rate of change of tumor cell population =} \\ & \text{the net proliferation of tumor cells + the diffusion (motility) of tumor cells} \\ & \text{- death of cells due to chemotherapy »} \end{aligned} \quad (3.6)$$

traduite mathématiquement par

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \rho c - K(t)c \quad (3.7)$$

avec  $K$  le profil temporel du traitement, sous l'hypothèse ici que dans l'échelle temporelle considérée,  $K$  est une fonction porte d'une durée de 9 jours pour la première chimiothérapie, d'une durée de trois jours pour la seconde, et  $K$  étant égal à 0 en dehors de ces périodes.

Une première tentative considérant une seule population sensible aux chimiothérapies a échoué à expliquer le phénomène puisqu'on a observé une recroissance du volume lors des trois dernières administrations de chimiothérapie. En conséquence, les auteurs ont fait l'hypothèse de deux populations cellulaires tumorales, la première sensible aux deux chimiothérapies, la seconde résistante au second type de chimiothérapie par cisplatine. Ils ont considéré que les deux populations de cellules possédaient le même coefficient de diffusion mais pas le même coefficient de prolifération, ainsi l'évolution des deux populations de cellules est définie par les équations suivantes :

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c_1) + \rho_1 c_1 - K_1(t)c_1 - K_2(t)c_1 \quad (3.8)$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c_2) + \rho_2 c_2 - K_2(t)c_2$$

avec  $c_1$  le nombre de cellules de la première population tumorale,  $\rho_1$  son coefficient de prolifération,  $c_2$  le nombre de cellules de la seconde population tumorale,  $\rho_2$  son coefficient de prolifération,  $K_1$  le coefficient de la première chimiothérapie,  $K_2$  le coefficient de la seconde.

En ajustant le modèle sur les données observées par la méthode des moindres carrés les auteurs présentent la courbe théorique de l'évolution de la surface tumorale (Fig. 3.4) et annoncent que l'évolution de la surface tumorale théorique est en accord avec les observations cliniques, ce qui est encourageant pour la validité du modèle qui est ici un modèle descriptif. Contrairement à leur première tentative, l'inclusion de l'hypothèse d'une population de cellules tumorales chimio-résistantes permet ici d'expliquer la recroissance de la surface tumorale.

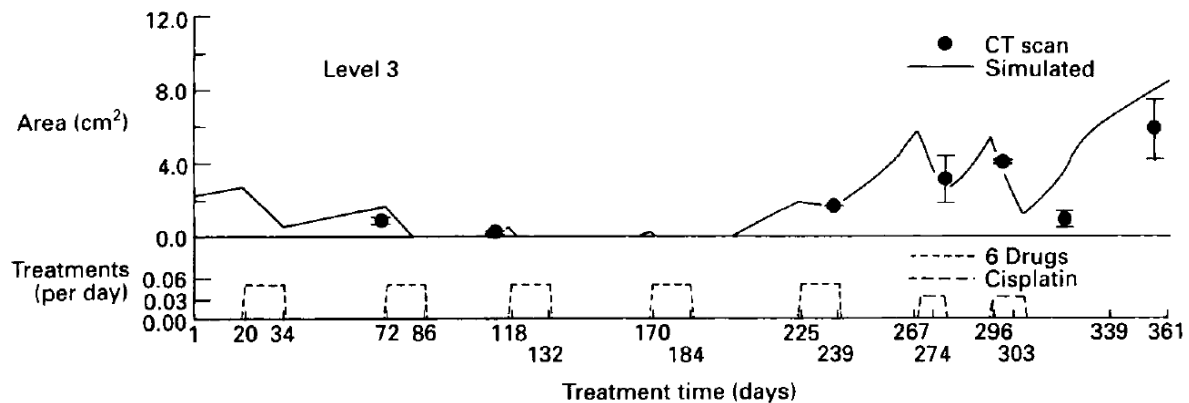


Figure 3.4 Extraite de Tracqui et al. 1995. Évolution de la surface tumorale simulée au cours du temps (ici au troisième niveau de mesure de la surface), avec optimisation des paramètres permettant la meilleure correspondance au sens de la méthode des moindres carrés.

Ce modèle est donc un modèle explicatif appliqué à un seul patient. Il n'est pas voué à la prédiction puisque le nombre de paramètres à estimer est grand considérant le peu de données de volumes disponibles. Enfin, comme dit précédemment, l'imagerie alors utilisée est le CT-scan et il faut donc considérer avec la plus grande prudence les valeurs de surfaces présentées ici.

Une autre approche cherchant à prédire la réponse à la radiothérapie et basée sur le modèle de prolifération-diffusion est proposée plus tard [112]. Les auteurs y incluent un terme d'apparition de l'œdème qui est responsable de l'hypersignal en séquence FLAIR, et un terme de drainage de l'œdème qui est considéré comme constant.

L'étude est intéressante puisqu'elle rappelle que le volume observé n'est pas dû directement aux cellules tumorales, mais bien à l'œdème interstitiel provoqué par l'invasion du tissu sain par ces cellules tumorales. Les auteurs montrent d'ailleurs que le modèle de prolifération-diffusion classique n'arrive pas à concorder avec les observations faites en pratique (probablement aussi puisque le modèle simple n'embarque pas de terme décrivant les effets tardifs du traitement par radiothérapie) et se concentrent donc sur l'utilisation du modèle basé sur l'œdème.

Sur les quatre paramètres du modèle, les auteurs en fixent deux à la suite de leurs estimations sur la population de patients, ils en déduisent un des résultats de la biopsie avant chimiothérapie et déduisent la valeur du dernier paramètre par relation linéaire. Les valeurs ainsi produites pour chaque patient permettent aux auteurs de réaliser la prédiction. Dans ce travail l'accent est mis sur les délais de recroissance et la durée de survie supplémentaire acquise par le traitement, alors que les données de réduction de volume observée et prédite ne sont pas citées.

Après prédiction, les auteurs annoncent pouvoir prédire le délai de recroissance avec une erreur moyenne de 21,7% avec une certaine variabilité (de 0 à 89% d'erreur), et une prédiction du gain de durée de survie avec également une erreur moyenne de 22,6% et une certaine variabilité (de 0 à

79% d'erreur). Puisque les erreurs sont des erreurs relatives, les valeurs d'erreurs exprimées en jours peuvent être grandes, notamment si les délais de recroissance sont grands. En conséquence, bien que la prédiction soit variable et imprécise pour certains patients, ce travail est à citer notamment pour discuter des autres travaux qui considèrent que le nombre de cellules tumorales est associé au volume du GDBG.

Il existe un modèle ayant une approche microscopique car basé sur des observations, hypothèses et équations à l'échelle cellulaire [113]. Le modèle est très vite repris et optimisé trois ans plus tard pour inclure un terme supplémentaire d'apparition de résistance au traitement [114].

Ce modèle tient compte à l'échelle cellulaire des différents mécanismes qui peuvent engendrer les dégâts causés à l'ADN par les traitements, la réparation de celui-ci, et les mécanismes qui peuvent engendrer le passage d'une cellule tumorale proliférative à un état quiescent (i.e. sans activité mitotique) et vice-versa. Ces mécanismes cellulaires et les noms donnés aux paramètres sont présentés sur le schéma de la figure 3.5.

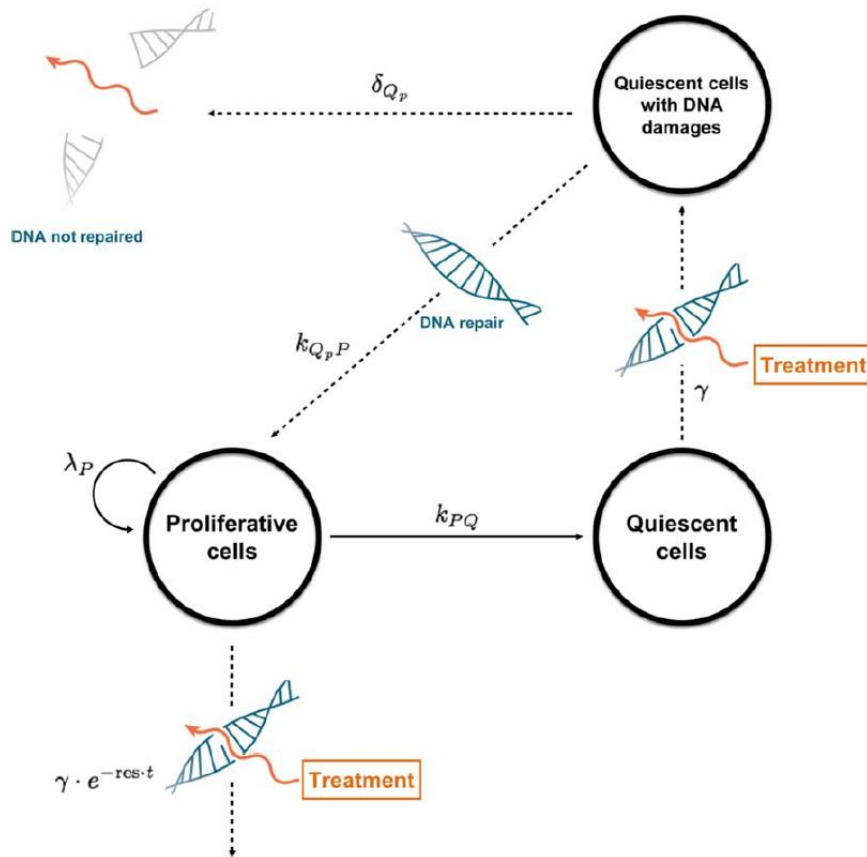


Figure 3.5 Extraite de Mazzocco et al. 2015. Représentation schématique du modèle de réponse à la chimiothérapie et ses paramètres.  $P$  le tissu prolifératif,  $Q$  les cellules quiescentes non-endommagées,  $Q_p$  le tissu quiescent endommagé. Avec  $P^*$  la somme des trois compartiments.

Le nombre de cellules tumorales  $P^*$  est considéré comme la somme de trois compartiments cellulaires, le compartiment des cellules prolifératives noté  $P$ , le compartiment des cellules quiescente non-endommagées noté  $Q$  et le compartiment des cellules quiescentes dont l'ADN est endommagé noté  $Q_p$ .

Le système décrit par les auteurs est régi par les équations suivantes



$$\begin{aligned}\frac{dC}{dt} &= -KDE \times C \\ \frac{dP}{dt} &= \lambda_P \times P \left(1 - \frac{P^*}{K}\right) + k_{Q_P P} \times Q_P - k_{PQ} \times P - \gamma e^{-res.t} \times C \times KDE \times P \quad (3.9) \\ \frac{dQ}{dt} &= k_{PQ} \times P - \gamma \times C \times KDE \times Q \\ \frac{dQ_P}{dt} &= \gamma \times C \times KDE \times Q - k_{Q_P P} Q_P - \delta_{Q_P} Q_P \\ P^* &= P + Q + Q_P\end{aligned}$$

avec  $C(0) = 0$  ;  $P(0) = P_0$  ;  $Q(0) = Q_0$  et  $Q_P(0) = 0$ .

Dans ces équations on retrouve des paramètres liés à la tumeur : la taille de la tumeur  $K$ , le taux de prolifération  $\lambda_P$  et le taux de passage de l'état de prolifération à l'état de quiescence  $k_{PQ}$ . On retrouve également des paramètres associés au traitement par TMZ :  $C$  la concentration de TMZ et  $KDE$  le taux de décroissance en concentration du TMZ,  $\gamma$  le taux de destruction des cellules prolifératives détruites par le TMZ, et  $res.t$  le terme de résistance des cellules proliférative au traitement par TMZ. Enfin, on retrouve dans ces équations des paramètres décrivant le passage d'un état à un autre :  $\delta_{Q_P}$  le taux de cellules au repos avec des dommages à l'ADN qui sont détruites,  $k_{Q_P P}$  le taux de cellules quiescentes avec des dommages à l'ADN qui deviennent des cellules prolifératives et  $k_{PQ}$  le taux de cellules prolifératives qui deviennent quiescentes.

Le jeu de données est composé de 77 patients dans lequel, pour 58 d'entre eux, une recroissance a pu être observée. Les auteurs indiquent que l'inclusion du terme de résistance pour le tissu prolifératif permet une chute de la fonction de coût alors que l'inclusion de ce même terme pour le tissu quiescent donne de plus mauvais résultats.

De manière intéressante au vu de l'état de la connaissance sur la puissance pronostique des mutations IDH, p53 et de la co-délétion 1p19q, les auteurs réalisent une analyse de covariance qui indique que le statut p53 peut être inclus comme une co-variable de l'efficacité du TMZ  $\gamma$ . Puis, en utilisant une analyse étape par étape descendante, ils déterminent que la co-délétion 1p19q peut être incluse comme covariable du taux de transition de cellules quiescente à proliférative après réparation de l'ADN endommagé par le TMZ ( $k_{Q_P P}$ ). L'inclusion de ces deux covariables résulte en une baisse significative de la fonction objectif. Ces résultats sont concordants avec les observations faites dans la pratique clinique [55] qui semblent indiquer une meilleure réponse volumique pour les patients qui ne sur-expriment pas P53, et une réponse qui semble plus longue pour les patients avec la co-délétion 1p19q.

L'utilisation du modèle pour la prédiction utilise les points de volume avant traitement, et le premier sous traitement par TMZ indiqué comme étant un point à trois mois après le début du traitement. Les auteurs décrivent une bonne durée de réponse prédite par rapport à l'intervalle de confiance à 95% de la prédiction et dans la limite des deux ans après le début du traitement. Ils décrivent également une bonne prédiction de volume tumoral minimal atteint, si l'on considère une tolérance de 25% du volume tumoral, pour 90% des patients. Il reste cependant certains questionnements et critiques après la lecture de leur article.

Premièrement, la définition du compartiment  $P^*$ , somme des trois compartiments  $P$ ,  $Q$  et  $Q_p$ , donne une valeur de nombre de cellules, valeur que les auteurs font correspondre au diamètre tumoral moyen. Bien que la relation entre le volume tumoral et le MTD soit bien définie aujourd'hui, le lien entre le nombre de cellules tumorales et le volume tumoral est inconnu, car il dépend du seuil d'apparition de l'hypersignal FLAIR en fonction de la concentration de cellule [115], du gradient cellulaire et du lieu de génération des nouvelles cellules tumorales. On ne peut aujourd'hui dire de combien augmente le volume d'un GDBG pour une certaine augmentation du nombre de cellules tumorales.

On sait que l'augmentation spontanée du nombre de cellules dans l'échelle de temps du gliome, suit une loi exponentielle, c'est probablement pourquoi on retrouve dans les résultats de l'étude des MTD avant traitement qui semblent évoluer de manière exponentielle (Fig. 3.6 patient ID 16, 25 et 44), et non de manière linéaire comme prouvé dans la littérature [17], [68].

De plus, les bonnes prédictions des délais de recroissance évoqués par les auteurs sont ceux compris dans un intervalle de confiance assez large. Les prédictions de volume sont considérées comme correctes dans un intervalle de 25% du volume minimal observé, mais une variation de 25% du volume peut sembler grande pour un neuro-oncologue dans son travail clinique, d'autant que dans les critères RANO une variation de 25% du produit de deux diamètres peut engendrer un changement dans la classification du type de réponse.

Ensuite, les auteurs utilisent les volumes avant traitement et le premier point de volume sous traitement pour prédire la réponse. Or, au vu de la variabilité inter et intra-opérateur que l'on peut observer dans la mesure du volume, il aurait été intéressant de comparer les délais de recroissance et les volumes minimaux obtenus, entre la mesure d'un premier point sous traitement de volume défini comme la vérité terrain, et les délais et volumes minimaux atteints pour le même volume surestimé et sous-estimé de 5, 10 et 20% par exemple.

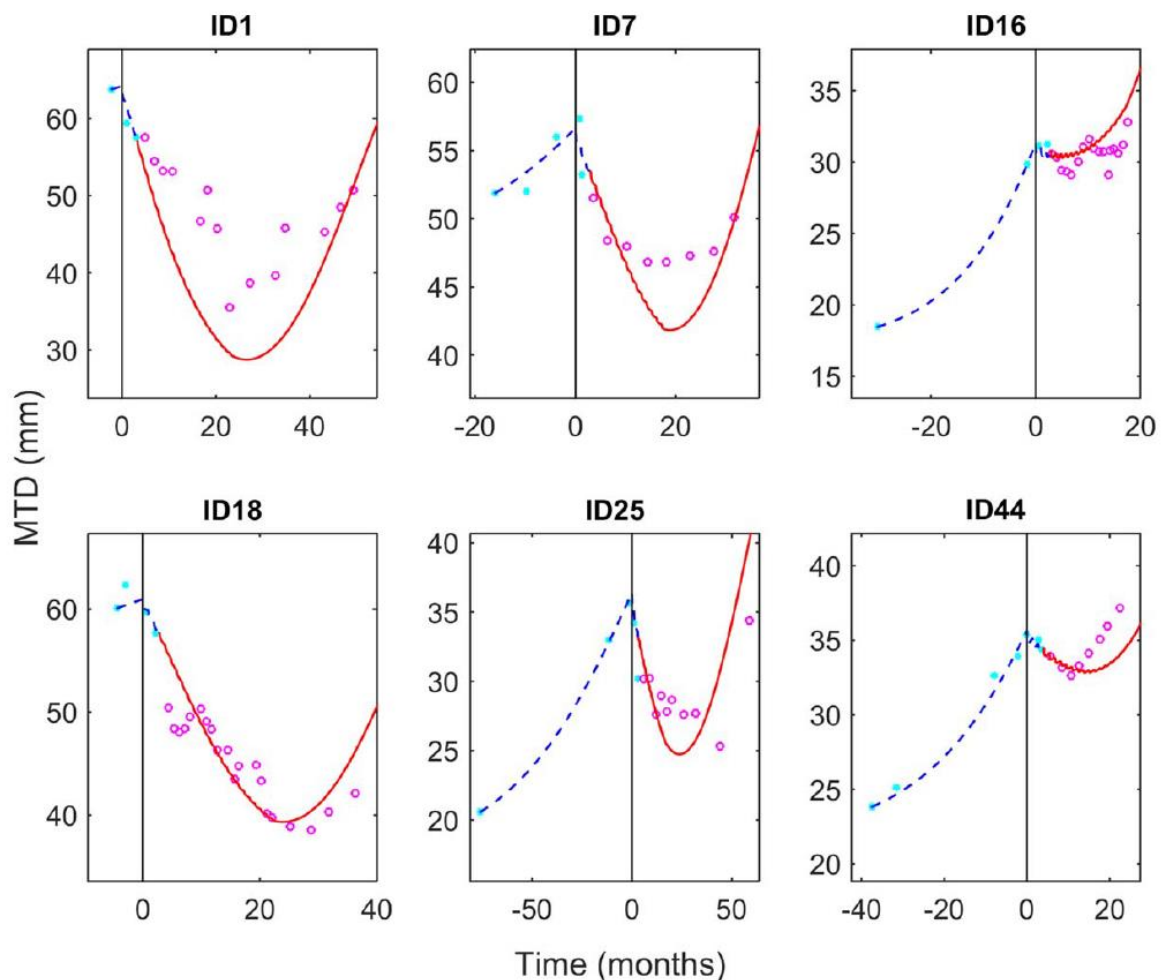


Figure 3.6 Extraite de Mazzocco et al. 2015. Prédiction de la taille tumorale pour six patients. Les points en bleu sont ceux utilisés pour estimer les paramètres, les points en rose sont les observations restantes, la ligne en pointillés bleu est la simulation du volume tumoral jusqu'au troisième mois après traitement et la ligne pleine rouge représente la prédiction du modèle.

Enfin, les prédictions se font grâce à l'utilisation du premier point sous traitement, ce qui veut dire qu'il faudrait commencer l'administration du traitement et observer le volume à trois mois pour savoir si le patient répondra plus ou moins favorablement à la chimiothérapie. Or, il serait utile pour le clinicien de connaître cette information avant l'administration du traitement pour qu'il puisse se poser la question du bénéfice de l'administration du traitement par TMZ, ou pour qu'il puisse opter pour une autre stratégie de soin.

### C. Une autre approche : l'apprentissage automatique ou *machine learning*

Nous avons vu dans la partie précédente, que les prédictions de la réponse au traitement dans la littérature étaient perfectibles. Premièrement, elles n'utilisent pas souvent ou peu les variables connues, comme les altérations génétiques, qui influencent la survie globale du patient. Ensuite, leur précision relative reste variable selon les patients, et parfois nécessite même la première valeur de volume sous chimiothérapie pour estimer les paramètres nécessaires à la prédiction. Enfin, en ce qui concerne les approches microscopiques, elles raisonnent en nombre de cellules alors qu'on ne connaît aujourd'hui pas le lien entre nombre de cellules et volume tumoral.

Depuis les années 2010 on observe de plus en plus des modèles prédictifs basés sur des techniques de *machine learning*. Ces méthodes sont aujourd’hui possibles grâce à l’augmentation significative des puissances de calcul des ordinateurs et possèdent des avantages non-négligeables comparés aux méthodes de modélisation mathématique classiques présentées précédemment.

Pour toutes les méthodes confondues ayant un but de prédiction, que ce soit la prédiction d’une valeur (régression) ou d’une classe de variable qualitative (classification), les approches par *machine learning* montrent de très bonnes performances et sont aujourd’hui de plus en plus utilisées dans le domaine de la recherche, et dans le domaine biomédical en particulier (Fig. 3.7).

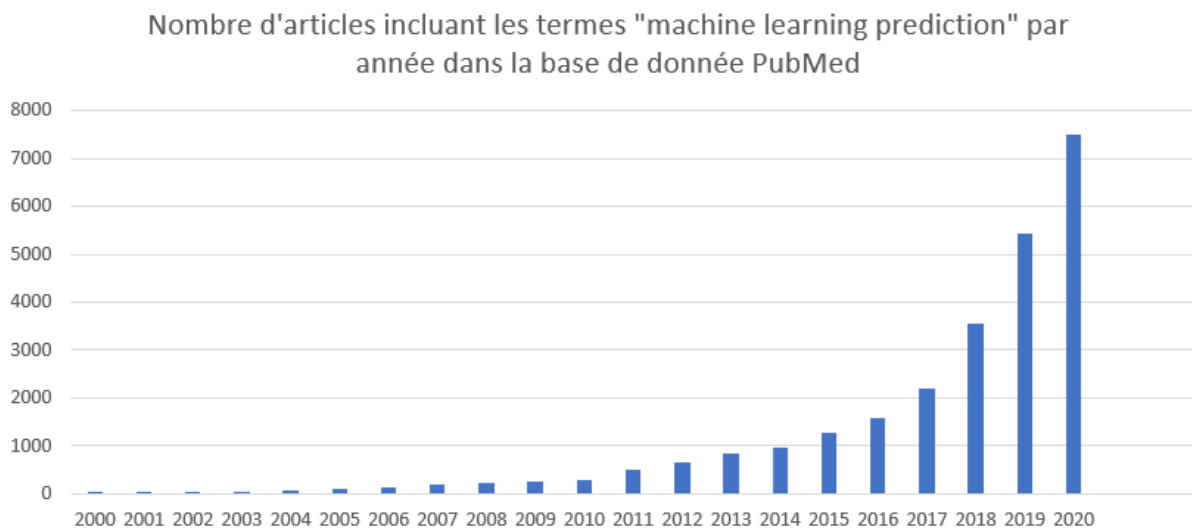


Figure 3.7 Données extraites de la base de données PubMed. Nombre d'articles comprenant les termes "machine learning prediction" par années.

Les principaux avantages de ces approches sont que premièrement, il n’est plus nécessaire d’émettre des hypothèses à traduire en langage mathématique. Le second avantage est que l’on peut investiguer simultanément l’effet de nombreuses variables dans un espace de grande dimension et observer l’information portée par chaque variable pour certaines des méthodes.

Il est possible de chercher à prédire la valeur de réponse à la chimiothérapie en effectuant une régression, mais on peut également choisir de classifier les réponses en deux classes : « forte » et « faible ». Dans notre cas, la littérature a montré la complexité de la tâche et la difficulté à obtenir une bonne précision. De plus, nous verrons dans ce chapitre (partie I. B.) que notre variable à expliquer est entachée d’une certaine variabilité de mesure, et que la plupart de nos variables explicatives sont des variables qualitatives binaires. Ainsi, prédire la valeur numérique de la réponse à la chimiothérapie semble ambitieux, c’est pourquoi nous choisirons une séparation en classes et un problème de classification.

Il faut également garder à l’esprit que notre modèle a pour but d’être compréhensible et qu’il puisse servir dans la pratique clinique quotidienne, et à défaut d’être d’une excellente précision, que le modèle puisse au moins apporter quelques réponses concernant les facteurs de bon ou de mauvais pronostic face à la réponse au traitement par chimiothérapie TMZ. En conséquence, il faudra choisir un modèle prédictif qui puisse être interprétable. Enfin, notre jeu de données étant assez restreint, il faudra exclure les méthodes qui nécessitent un grand nombre de données pour l’apprentissage.

Ainsi pour les citer, on excluera par exemple l'utilisation de réseaux de neurones profonds (ou *deep learning* – DL) qui nécessitent un grand nombre d'observations pour être entraînés, ou nous excluerons également l'utilisation d'une machine à vecteurs de support (*Support Vector Machine* – SVM) dont la frontière de séparation est un hyperplan dont l'interprétation est complexe si on veut savoir quelles sont les variables qui portent de l'information pour la classification.

Finalement, notre attention se portera sur l'utilisation de deux modèles en particulier : les forêts d'arbres aléatoires (ou *random forest* - RF) et la régression logistique. Ces deux approches sont applicables à notre jeu de données et nous permettront d'étudier l'influence des variables explicatives sur le type de réponse au traitement.

## II. Modélisation

Dans cette partie nous présenterons en premier lieu la façon dont nous avons nettoyé le jeu de données après une observation des valeurs manquantes. Nous étudierons les relations entre chaque variable explicative et la variable à expliquer par une analyse bivariée puis nous présenterons deux méthodes de classification et les résultats obtenus.

Enfin, nous discuterons les points pouvant être améliorés en vue des futurs travaux de modélisation explicative ou prédictive concernant l'évolution du volume sous chimiothérapie par TMZ dans le cadre de la prise en charge des GDBG.

### A. Les variables présentes dans la base de données

#### 1. Description et types de variables explicatives

Les variables explicatives qui sont utilisées dans la première partie de ce travail sont au nombre de 16. On commence par les citer ici en rappelant le type de variable en présence et leur signification.

Les variables explicatives liées à l'imagerie avant traitement sont :

- **Le volume initial** : variable **quantitative**. Le volume tumoral en  $\text{cm}^3$  avant le début du traitement par TMZ
- **L'ESVR initial** : variable **quantitative**. La variable originale introduite dans le second chapitre de la thèse, qui est le reflet de l'éloignement d'une morphologie tumorale sphérique.

Les variables explicatives liées au patient sont :

- **L'âge** : Variable **quantitative**. L'âge du patient est donné en années au moment du début du traitement par chimiothérapie.
- **Le sexe** : Variable **qualitative** binaire (M/F).

Les variables explicatives liées au tissu tumoral sont :

- **L'histologie tumorale** : Variable **qualitative** binaire (O/A). Elle reflète le type histologique des cellules et du tissu tumoral. Le GDBG peut être un Oligodendrogliome ou un Astrocytome.
- **Le grade** : Variable **qualitative** binaire (II/II+). Il est dicté par les recommandations de gradation de l'OMS (classification 2016). Le grade II+ est défini comme un GDBG montrant localement l'aspect d'un gliome dont l'agressivité se rapproche d'un gliome de grade III.
- **Les mitoses** : Variable **quantitative**. Qui caractérise le nombre de mitoses observées au plus fort grossissement sur 10 champs de la lame microscopique issue de la biopsie.
- **Le KI** : Variable **quantitative**. C'est l'expression du nombre de cellules montrant une expression de KI-67, un marqueur de prolifération exprimé pendant la division cellulaire.
- **Les ACN** (Atypies cyto-nucléaires) : Variable **qualitative** ordinale (0/1/2 = « Absentes » / « Modérées » / « Importantes »). Elle représente la présence d'anomalies observées au niveau du noyau cellulaire. Elles peuvent être des anomalies de taille, de structure, de forme ou de nombre.

- **La PEC** (Prolifération Endothélio-Capillaire) : Variable **qualitative** binaire (0/1 = « Présence » / « Absence »). Qui représente l'apparition et le développement de cellules endothéliales. Il est le marqueur d'une néo-angiogenèse.
- **L'HE** (Hyperplasie Endothéliale) : Variable **qualitative** binaire (0/1 = « Présence » / « Absence »). Qui correspond à un aspect enflé des cellules endothéliales. Le terme « hyperplasie » (augmentation du nombre de cellules) est imparfait, il faudrait parler d' « hypertrophie » (augmentation du volume cellulaire) mais le choix du mot adapté n'est pas sujet à plus de discussion ici.

Les variables explicatives liées à la génétique tumorale sont :

- **Mutation IDH** (Isocitrate DésHydrogénase) : Variable **qualitative** binaire (0/1 = « Non-mutée » / « Mutée »). Qui indique la présence ou non d'une enzyme IDH mutée.
- **Surexpression P53** : Variable **qualitative** binaire (0/1 = « Expression normale » / « Surexpression »). Elle indique si on a une surexpression dans le tissu tumoral de la protéine. Cette protéine est impliquée dans la régulation de fonctions cellulaires (régulateur du cycle cellulaire, de l'autophagie et de l'apoptose).
- **Co-délétion 1p19q** : Variable **qualitative** binaire (0/1 = « Normal » / « Co-délétion »). Elle indique si on a une perte du bras court sur le chromosome 1 et une perte du bras long sur le chromosome 19.
- **Mutation ATRX** : Variable **qualitative** binaire (0/1 = « Non-mutée » / « Mutée »). Elle caractérise l'expression de l'enzyme de régulation transcriptionnelle codée par le gène ATRX.
- **Délétion 10q** : Variable **qualitative** binaire (0/1 = « Normal » / « Délétion »). Elle indique la délétion du bras long du chromosome 10.

## 2. Variable à expliquer

La définition même d'une bonne réponse à la chimiothérapie n'existe pas. Si l'on considère la réponse volumique tumorale selon deux composantes, ou pourrait parler d'une composante d'intensité de réponse volumique (i.e. de combien réduit le volume), et d'une composante de durée de réponse (i.e. pendant combien de temps réduit le volume). La meilleure réponse au sens de ces deux composantes est une réponse forte et prolongée, a contrario la moins bonne serait une réponse faible et courte, voire dans certains cas plus rares, une totale non-réponse avec un volume tumoral qui continue de progresser lors de la chimiothérapie.

Pour étudier la durée de réponse, il faut disposer du délai entre la première cure de chimiothérapie, et la reprise de la croissance du volume tumoral post-chimiothérapie. Or, cette donnée est rarement disponible puisque dans la pratique clinique, un autre traitement est souvent utilisé avant que l'on puisse noter clairement une recroissance de volume. Dans notre jeu de données particulièrement, le TMZ est une thérapie néoadjuvante c'est-à-dire qu'elle est utilisée afin de réduire le volume tumoral permettant ensuite une chirurgie initialement difficile ou impossible.

En conséquence, notre variable à expliquer servira à caractériser l'intensité de la réponse tumorale. Il existe alors plusieurs possibilités pour quantifier cette intensité de réponse.

On peut utiliser les valeurs de pente comme souvent investiguées dans la littérature, cependant, alors que dans sa phase d'évolution spontanée le diamètre a une évolution linéaire, ce n'est pas le cas lors de la réponse à la chimiothérapie. En effet, un travail préliminaire (BenAbdallah2016) a montré que la courbe de la réponse à la chimiothérapie peut être une

décroissance linéaire, une décroissance exponentielle, voire même un type de réponse de forme indéfinie n'étant ni linéaire ni exponentielle.

A ce titre, utiliser la pente comme marqueur de la réponse à la chimiothérapie peut être biaisé. En effet, la valeur de la pente va dépendre de la forme de la réponse et du délai que l'on considère. Lors d'une décroissance exponentielle du volume, la première phase montre une décroissance rapide (exemple : en deux ou trois mois), et si l'on calcule la pente pour cette phase seule, on obtient une pente fortement négative puisqu'on observe une forte réduction de volume sur un court intervalle de temps. Cependant, si on observe la même réponse mais que l'on calcule la pente entre le point initial et le point de volume post-chimiothérapie (exemple : à plus d'un an), on observera une pente bien plus faiblement négative car l'intervalle de temps est beaucoup plus long pour une relative stagnation du volume dans la seconde phase de décroissance.

De plus, il est à noter que le délai entre le point de volume avant traitement et la date de début de traitement varie pour chaque patient. Pour certains, le début du traitement commence immédiatement après l'IRM (quelques jours) alors que pour d'autre le délai est plus long (un ou deux mois). La même variabilité de délai s'observe entre la date de fin de traitement, et le premier point de volume obtenu après traitement. Enfin, la durée de traitement, bien que normalisée légèrement par une exclusion des patients ayant reçu moins de 270 jours de TMZ, reste également variable parmi les patients, avec une médiane de l'ordre d'un an sous TMZ. Ces différentes variabilités de délai risquent d'impacter encore plus la mesure d'une pente.

On peut alors choisir d'étudier la réduction de volume en comparant le volume ou le diamètre avant, et après traitement. Cependant, observer la réduction de volume en valeur absolue n'aurait que peu de signification puisque pour un haut volume initial, on observera nécessairement une forte diminution de volume si le GDBG est sensible au traitement. A contrario, une forte diminution de volume ne montrera qu'une faible diminution du diamètre si le volume tumoral initial est grand, et une forte diminution du diamètre tumoral si le volume initial est faible. Les valeurs brutes seraient dépendantes de la valeur initiale de la tumeur.

Enfin, il reste donc la solution de quantifier la décroissance tumorale en termes de décroissance relative de volume. On choisira également de considérer la décroissance en termes de volume en  $\text{cm}^3$  plutôt qu'en diamètre pour que le résultat soit parlant dans la pratique clinique (exemple : une diminution de 50% du volume). En conséquence, on définit la Variation Relative de Volume (VRV) exprimée en pourcentage par

$$VRV = \frac{V_{final} - V_{initial}}{V_{initial}} \quad (3.10)$$

avec  $V_{initial}$  le dernier point de volume avant traitement et  $V_{final}$  le premier point de volume après la fin du traitement par TMZ.

Finalement, au vu de la variabilité de mesure du volume tumoral, et au vu de la probable difficulté que nous aurons à prédire précisément une valeur quantitative, nous faisons le choix de séparer notre variable à expliquer en deux classes de réponse, une classe « forte réponse » avec une VRV plus fortement négative que la médiane de l'échantillon, et une classe « faible réponse » avec une VRV plus faiblement négative que la médiane.



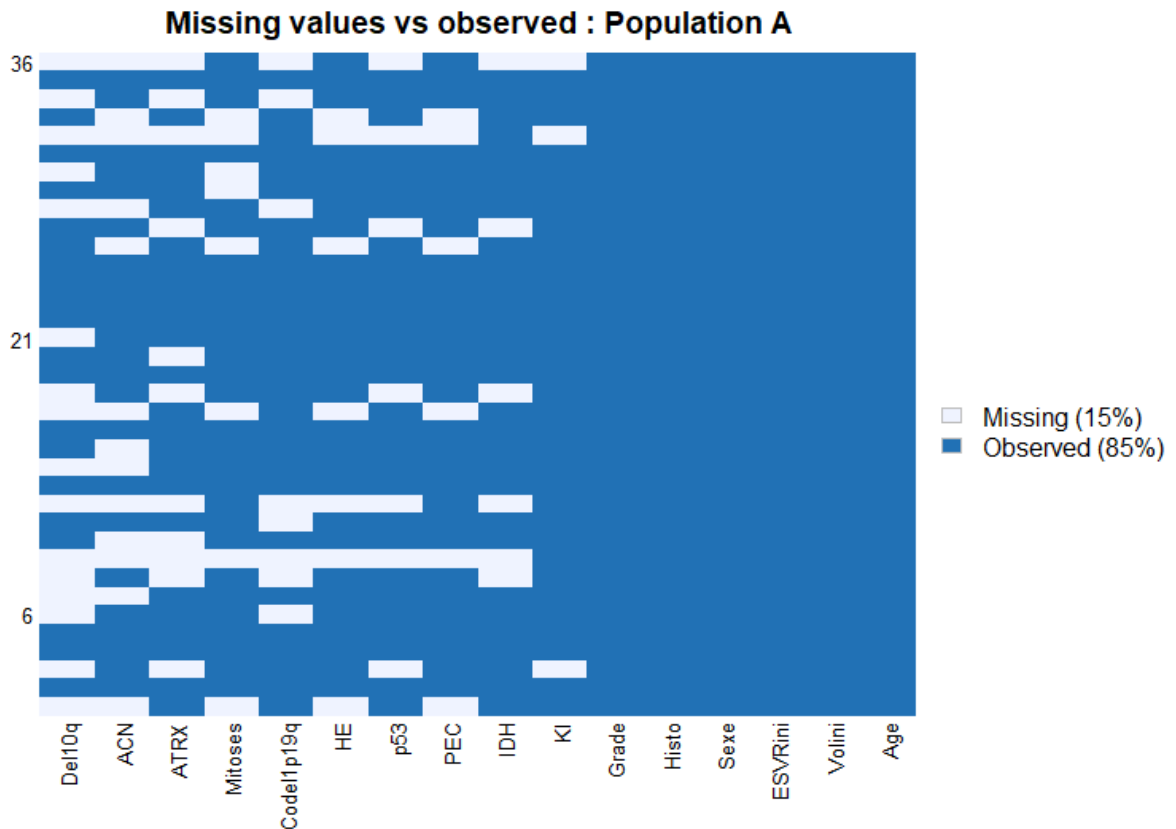


Figure 3.8 Graphique des données manquantes par variable et par individu

### 3. Exploration descriptive des variables explicatives

Nous nous attacherons dans cette partie à présenter les valeurs et répartitions des modalités des différentes variables explicatives. Dans un premier temps nous verrons l'état de complétion des données en précisant le nombre de données manquantes pour chaque variable, puis nous reporterons les principales statistiques ou les différentes modalités pour les variables qualitatives.

Pour les variables quantitatives sont calculées, les valeurs de moyenne, de médiane et d'écart type, et pour les variables qualitatives nous présentons les proportions de chaque modalité. Le jeu de données initial se compose de 36 patients et des 16 variables explicatives suscitées.

La figure 3.8 montre un état de la présence et de l'absence de données pour chaque variable et chaque individu. De la gauche vers la droite sont classées les variables pour lesquelles on observe le nombre de données manquantes dans l'ordre décroissant.

On remarque à droite, que les variables Grade, Histologie, Sexe, ESVR initial, Volume initial et Âge n'ont pas de données manquantes. De l'autre côté, on observe que les variables Délétion 10q, ACN et ATRX montrent un nombre conséquent de données manquantes (respectivement 16, 13 et 11 données manquantes pour les 36 individus). A partir de la variables Mitoses et en se déplaçant vers la droite, on observe 8 données manquantes ou moins par variables.

L'état de complétion du jeu de données ferait nécessairement penser à la nécessité d'employer une méthode d'imputation des données manquantes pour les variables qualitatives particulièrement touchées, mais dans notre cas d'étude ces méthodes sont insatisfaisantes puisqu'elles engendrent une modification des relations entre les variables, supprimant les corrélations existantes naturellement d'une part, et en créant d'autres corrélations fictives (entre les variables imputées) d'autre part. Ceci serait d'autant plus péjoratif que notre jeu de données est petit (36 patients).

Les variables quantitatives et les données associées sont résumées dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1 État de complétion des variables qualitatives et calcul des caractéristiques : moyenne, médiane et écart-type

<u>Variable</u>	<u>Nombre de données disponibles (sur 36 patients)</u>	<u>Moyenne</u>	<u>Médiane</u>	<u>Écart-type</u>
<b>Volume initial</b>	36 (100 %)	113,9	106,0	85,2
<b>ESVR initial</b>	36 (100 %)	0,248	0,232	0,077
<b>Âge</b>	36 (100 %)	48,7	46,3	14,7
<b>Mitoses</b>	28 (77,8%)	0,93	1	1,33
<b>KI</b>	33 (91,7 %)	5,40	5	3,59

Seule les variables Mitoses et KI présentent des données manquantes. Les GDBG ont un volume moyen de 113,9 cm<sup>3</sup> et un ESVR moyen de 0,248 témoignant d'un caractère généralement *bulky* comme vu dans le chapitre 2. Les patients sont âgés d'environ 48 ans mais présentent une variabilité d'âge relativement forte. Enfin, les anatomopathologistes observent en moyenne une mitose et une expression du KI-67 de l'ordre de 5%.

On réalise également une description pour les variables qualitatives dans le tableau 3.2.

Tableau 3.2 État de complétion et répartition des modalités des variables qualitatives

<u>Variable</u>	<u>Nombre de données disponibles (sur 36 patients)</u>	<u>Répartition des modalités</u>
Sexe	36 (100 %)	Masculin : 24/36 (66,7 %) Féminin : 12/36 (33,3 %)
Histologie	36 (100 %)	Oligo : 20/36 (55,6 %) Astro : 16/36 (44,4 %)
Grade	36 (100 %)	Grade II : 30/36 (83,3 %) Grade II+ : 6/36 (16,7%)
<b>ACN</b>	<b>23 (63,9 %)</b>	Absentes : 10/23 (43,5 %) Modérées : 11/23 (47,8 %) Importantes : 2/23 (8,7%)
<b>PEC</b>	30 (83,3 %)	<b>Présence : 29/30 (96,7 %)</b> <b>Absence : 1/30 (3,3 %)</b>
HE	29 (80,5 %)	Présence : 23/29 (79,3 %)

		Absence : 6/29 (20,7 %)
Mutation IDH	30 (83,3 %)	Non-mutée : 5/30 (16,7 %) Mutée : 25/30 (83,3 %)
Surexpression P53	29 (80,5 %)	Normale : 23/29 (79,3 %) Surexprimée : 6/29 (20,7 %)
Co-délétion 1p19q	28 (77,8 %)	Sans co-délétion : 14/28 (50%) Co-délétion : 14/28 (50%)
<b>Mutation ATRX</b>	<b>25 (69,4 %)</b>	<b>Non-mutée : 3/25 (12 %)</b> <b>Mutée : 22/25 (88 %)</b>
<b>Délétion 10q</b>	<b>20 (55,5 %)</b>	<b>Normal : 17/20 (85 %)</b> <b>Déléte : 3/20 (15 %)</b>

On remarque que pour trois variables on observe des effectifs de classes très déséquilibrés (en rouge dans le tableau). Pour PEC, ATRX et 10q, une modalité ne contient que 15% ou moins des individus. On observe également un grand nombre de valeurs manquantes pour ACN, ATRX et 10q notamment alors que les cinq variables quantitatives montrent au contraire un taux de complétion élevé.

#### 4. Suppression des variables explicatives limitantes

En ce qui concerne les variables qui présentent beaucoup de données manquantes, on ne les considèrera pas dans la suite de l'analyse du fait du risque de devoir supprimer un nombre important de patients alors que notre effectif initial est déjà faible. Les variables qui montrent un effectif de classe très déséquilibré quant à elles, ne permettront pas d'expliquer la variabilité du jeu de données : les sélectionner sachant le peu d'information qu'elles portent, risque d'augmenter en vain le nombre de dimensions du problème.

Les analyses factorielles permettent de résumer l'information contenue dans un jeu de données. L'Analyse en Composante Principale (ACP) est la plus connue et s'applique aux variables quantitatives. Elle permet de résumer la variabilité d'un jeu de données en regroupant les variables corrélées dans de nouvelles variables décorréelées les unes des autres et appelées composantes principales. Sélectionner et utiliser les composantes principales d'une ACP plutôt que les variables utilisées pour les construire, permet à la fois de réduire leur nombre, car le nombre de composante est toujours inférieur au nombre de variables et de rendre l'information moins redondante.

En revanche, si on construit un modèle en utilisant les composantes principales, il devient assez difficile de l'interpréter puisque chaque composante représente une combinaison linéaire de plusieurs variables. Cependant, on peut se servir de l'ACP dans un but exploratoire. En observant la contribution de chaque variable à chaque axe on peut voir quelles variables sont corrélées entre elles, ou à défaut, si une partie de l'information portée est redondante.

Notre jeu étant composé de variables quantitatives et qualitatives binaires ou ordinales, on pourrait utiliser une ACP après avoir transformé nos variables en variables numériques, cependant l'utilisation d'une ACP avec des données binaires ou ordinales n'est pas conseillée. En conséquence, nous utilisons une méthode adaptée au jeu de données de type mixte : l'Analyse Factorielle de Données Mixtes (AFDM ou FAMD en anglais).

Le jeu de données utilisé pour réaliser la FAMD se compose donc des variables quantitatives suivantes

- Âge
- Volume Initial
- ESVR initial
- KI
- Mitoses

Et des variables qualitatives :

- Histologie
- Sexe
- Grade
- HE
- IDH
- P53
- Co-délétion 1p19q

Pour pouvoir placer les individus dans l'espace à N-dimensions (N étant ici le nombre de variables), la FAMD nécessite d'avoir un jeu de données sans aucune valeur manquante. En conséquence, sur le jeu de données actuel, 18 individus possèdent les 12 variables sans valeurs manquantes. Nous allons donc effectuer notre FAMD sur cette sous-population.

Il est usuel de fixer un seuil de variabilité expliquée pour sélectionner le nombre de composantes principales que l'on considère. Il n'y a pas de valeur vraie, seul l'opérateur pourra considérer que le seuil de variabilité expliquée est suffisant pour atteindre son objectif, cependant certains auteurs recommandent le seuil de 75% de la variance totale du jeu de données. Une autre pratique consiste à sélectionner les composantes principales qui montrent une valeur propre (ou *eigenvalue*) supérieure à 1 [116].

La variance expliquée par chaque dimension est présentée dans la figure 3.9.

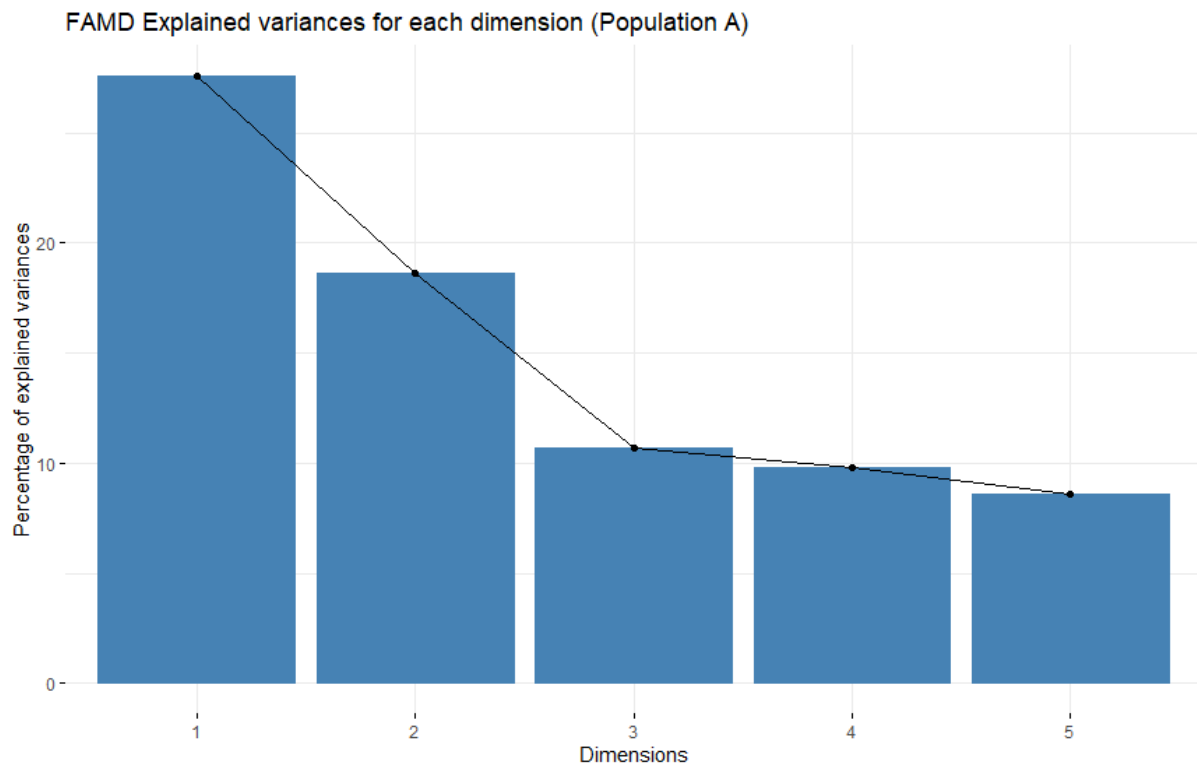


Figure 3.9 Pourcentage de variance expliquée dans le jeu de données par les composantes principales de la FAMD

Dans notre cas, les cinq premières composantes remplissent les deux critères, elles ont des valeurs propres supérieures à 1 et explique une variance cumulée de 75,26%. Le but de cette FAMD est, à la fois, de détecter les corrélations entre deux variables et de détecter les variables qui expliquent très peu la variance de notre jeu de données et qui en conséquence ne montrent que peu d'intérêt pour la classification.

La projection graphique des variables quantitatives de la FAMD est présentée en figure 3.10.

Sur un graphique comme celui-ci, les flèches représentent les variables et leur influence sur les composantes principales qui expliquent la variance du jeu de données. Plus l'angle de la flèche avec l'un des axes est petit, plus la variable est corrélée à cette composante principale. Plus l'extrémité de la flèche s'approche du cercle des corrélations, plus la variable est indépendante des composantes principales en dehors du plan. Si deux flèches sont orientées dans la même direction, les variables sont positivement corrélées et si les flèches s'opposent, les variables sont négativement corrélées.

Ici on voit que les flèches représentant les variables KI et Mitoses sont assez proches puisque l'angle entre les deux flèches est petit. En conséquence, il est probable que ces variables soient corrélées. Pour le vérifier, on peut réaliser un test de corrélation.

Pour nos données, la normalité des distributions de nos variables quantitatives n'a pu être validée statistiquement par le test de Shapiro Wilk, et comme nos échantillons ne dépassent pas les 30 individus on réalise un test de corrélation non-paramétrique de Spearman basé sur les rangs. Celui-ci

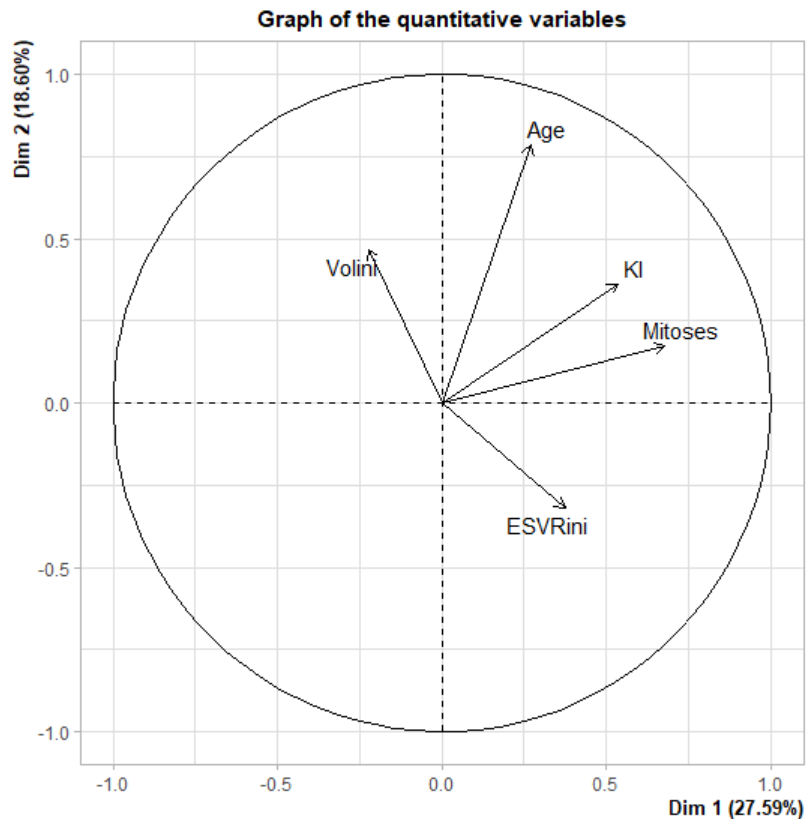


Figure 3.10 Graphique des représentations des variables quantitatives sur les composantes principales 1 et 2

nous donne un coefficient de corrélation  $\rho = 0,68$  indiquant une corrélation modérée à forte entre nos deux variables et ce résultat est validé significativement par une p-value du test égale à 0,0001. En conséquence, il apparaît extrêmement improbable que ces variables ne soient pas liées.

L'explication de cette corrélation est biologique puisque les mitoses, comme l'expression du KI-67 sont deux variables liées à la prolifération cellulaire. La mesure du KI est cependant plus précise car elle relève d'un marquage immuno-histochimique observé sur la lame, alors que la mitose (qui est la séparation d'une cellule mère en deux cellules filles) est seulement l'étape finale du cycle de prolifération. De plus, le nombre de données manquantes est plus important dans la variable Mitose et on choisit donc d'exclure Mitose et de garder la variable KI.

D'autre part, sur le graphique des variables qualitatives et quantitatives projetées sur le plan des deux composantes principales représenté sur la figure 3.11, on observe une proximité très forte des variables Histologie et Co-délétion 1p19q le long de la composante principale où elles contribuent le plus (dimension n°2). Cette proximité traduit une relation forte entre les deux variables qualitatives et on teste leur lien avec la création d'une table de contingence et le test du  $\chi^2$  d'indépendance. La condition d'application de ce test est un seuil usuel variable. Le plus souvent les auteurs s'accordent à dire que le test est réalisable dès lors que l'on observe un nombre d'individus supérieur à 5 dans les effectifs théoriques de chaque classe, ce qui est le cas ici.

Le résultat du  $\chi^2$  d'indépendance entre les variables Histologie et Co-délétion 1p19q donne une p-value très significative ( $p\text{-value} = 5,44 \times 10^{-6}$ ) ce qui confirme le lien très fort entre les deux variables.

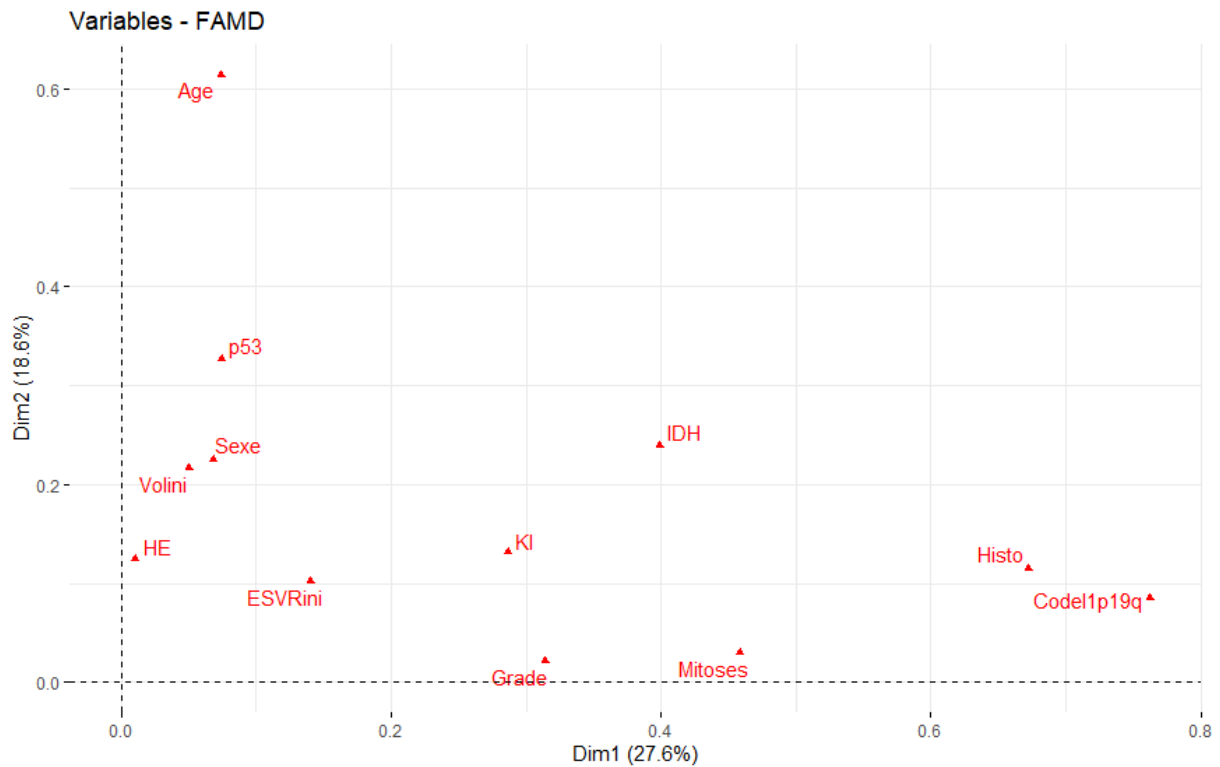


Figure 3.11 Graphique des représentations des variables qualitatives et quantitatives sur les composantes principales 1 et 2

On possède plus de valeurs pour la variable Histologie et on choisit de supprimer la variable Co-délétion 1p19q pour la suite de l'analyse.

On regarde ensuite sur chaque composante principale la contribution de chaque variable qualitative. Si une variable contribue beaucoup à un axe ou à plusieurs axes, elle explique une partie de la variabilité du jeu de données, en revanche, si une variable a une faible contribution sur tous les axes, alors la variable explique peu la variabilité et on l'exclue de l'analyse pour la suite.

Un exemple de graphique de contribution est présenté en figure 3.12, sur lequel on observe le pourcentage de contribution à la variance expliquée par la composante principale. La ligne en pointillés rouges représente la contribution moyenne que l'on devrait observer si toutes les variables contribuaient de la même manière à la variance expliquée par la composante. Ainsi, comme on étudie dans la FAMD actuellement 12 variables, on obtient  $100\% \text{ de variance} / 12 \text{ variables} = 8,33\%$  de contribution moyenne si toutes les variables contribuent de la même façon.

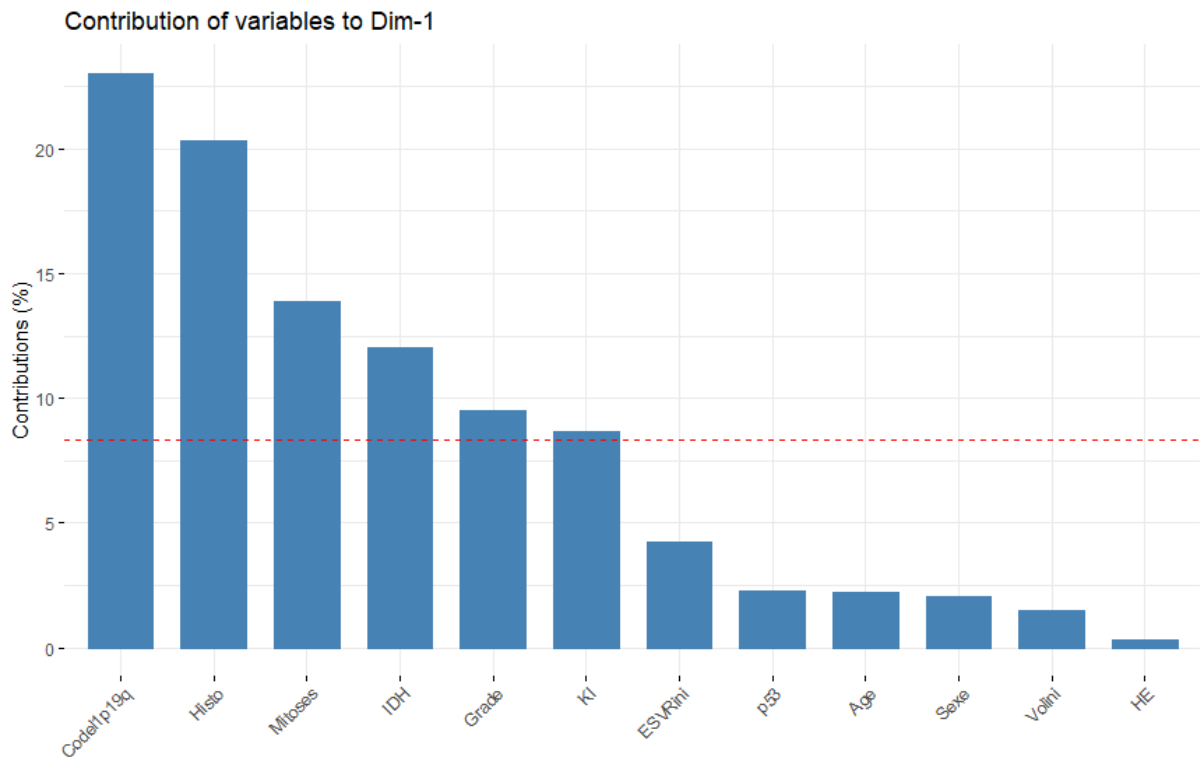


Figure 3.12 Exemple de contributions des variables à la variance expliquée par la composante principale n°1 (27,59 % de la variance du jeu de données)

En parcourant alors les 5 composantes principales on s'aperçoit que la variable HE n'explique pas ou seulement très peu la variance du jeu de données, cette variable sera donc comme les variables Mitoses et Co-délétion 1p19q supprimée du jeu de données qui sert à la modélisation. Le processus de sélection de variables est résumé sur la figure 3.13.

Le jeu de données utilisé pour réaliser la modélisation se compose finalement des variables quantitatives :

- Âge
- Volume Initial
- ESR initial
- KI

Et des variables qualitatives :

- Histologie
- Sexe
- IDH
- Grade
- P53



et nous permet d'obtenir un échantillon composé de 28 patients pour lesquels les valeurs des 9 variables explicatives citées plus haut sont connues.

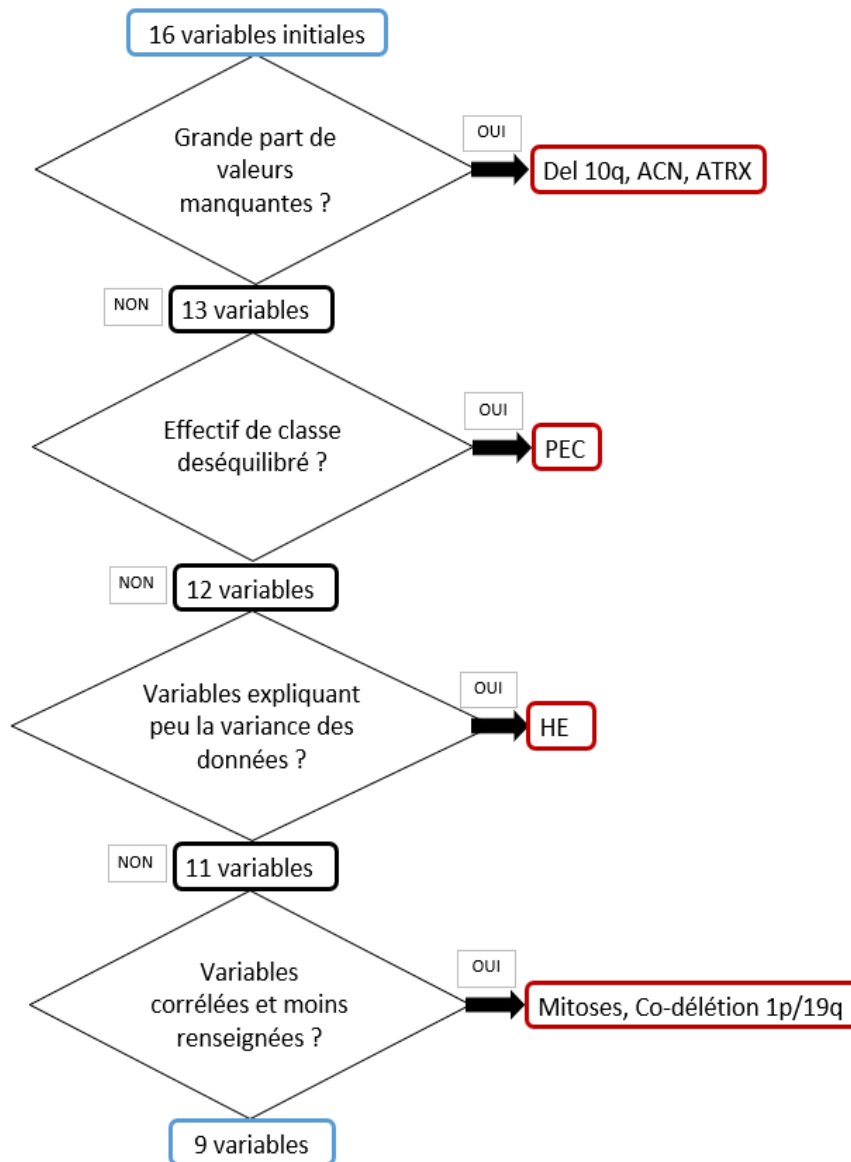


Figure 3.13 Schéma décisionnel de l'exclusion des variables

Nos variables explicatives ainsi fixées, nous allons maintenant observer la relation entre chacune d'elles et la variable à expliquer.

## B. Analyse bivariée et modélisation

### 1. Analyse bivariée entre la variable à expliquer et les variables explicatives

L'analyse bivariée nous permet ici de rechercher s'il existe un lien entre chaque variable explicative et la variable à expliquer. Elle nous permettra ainsi de mettre en évidence les variables explicatives qui ont le plus de chance de prédire la valeur de la variation relative de volume sous TMZ.

Pour tester le lien entre les variables quantitatives et la VRV, on réalise un test de corrélation. Étant donné la non-distribution normale de nos données quantitatives et le faible nombre de l'effectif de notre échantillon, nous utiliserons le test de corrélation non linéaire non-paramétrique de Spearman.

Les résultats des tests présentant le coefficient de corrélation  $\rho$  (Rho) et la p-value sont présentés dans le tableau 3.3.

Tableau 3.3 Coefficients de corrélation et p-value associées entre chaque variable et la VRV (test de Spearman)

<u>Variable testée avec la Variation Relative de Volume (VRV)</u>	<u>Coefficient de corrélation <math>\rho</math> (Rho)</u>	<u>P-value du test de corrélation (Spearman)</u>
<b>Âge</b>	-0,44	<b>0,008</b>
<b>Volume initial</b>	-0,16	0,34
<b>ESVR initial</b>	-0,12	0,48
<b>KI</b>	-0,17	0,32

Les résultats nous montrent que le volume initial, l'ESVR initial et le KI sont trois variables très faiblement corrélées négativement avec la VRV. On ne peut cependant pas conclure sur le lien entre ces variables et la VRV puisque la p-value est très haute comparée à la valeur de risque relatif  $\alpha = 5\%$ . En revanche, l'âge montre des résultats intéressants avec une corrélation négative modérée = -0,44 et une p-value très significative car inférieure à  $\alpha = 1\%$ , ce qui nous permet de conclure qu'il est très probable que l'âge et la variation relative de volume présente un lien de corrélation.

La variable de l'âge sera donc probablement celle qui porte le plus d'information utile à la prédiction comparée aux autres variables quantitatives. Ces résultats ne signifient pas que les autres variables seront inutiles à la prédiction, mais seulement que considérées une à une, on ne peut pas conclure à un lien direct entre elles et la VRV.

Pour tester la relation entre les variables explicatives qualitatives et la VRV, on la transforme en deux classes séparées par la médiane. Les valeurs de variation relative de volume inférieure à la médiane (-45,22 %) composent le groupe « Forte réponse » et celles supérieures à la médiane composent le groupe « Faible réponse ». Cette séparation nous permet d'obtenir deux groupes de même effectif (14 individus dans chaque groupe) et de créer les matrices de confusion avec les variables qualitatives.

On peut alors réaliser le test du  $\text{Khi}^2$  d'indépendance pour chaque variable explicative qualitative et la variation relative de volume. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.4. Pour la variable IDH, on utilisera un test de Fischer puisque l'une des valeurs des effectifs de classes théoriques est inférieure à 5 et compromettrait les résultats obtenus avec un test du  $\text{Khi}^2$ .

Tableau 3.4 p-value du test du Khi2 ou du test de Fischer (IDH) entre les variables qualitatives et la VRV

<u>Variable testée avec la Variation Relative de Volume (VRV)</u>	<u>P-value du test du Khi<sup>2</sup> d'indépendance ou du test de Fischer pour la variable IDH</u>
<b>Histologie</b>	0,74
<b>Sexe</b>	1
<b>IDH</b>	<b>0,04</b>
<b>Grade</b>	1
<b>P53</b>	0,58

On remarque que toutes les valeurs de p-values sont non significatives à l'exception de celle d'IDH. Il est intéressant de noter ici qu'aucun des patients avec un statut IDH non muté (*wild type*) n'a montré de forte réponse, et par conséquent que toutes les fortes réponses présentent un statut IDH muté, comme on peut le voir dans le tableau de contingence pour les 30 patients qui possèdent un statut IDH disponible (tableau 3.5).

Tableau 3.5 Tableau de contingence entre le statut IDH et la classe de VRV

	<u>IDH non muté</u>	<u>IDH muté</u>
<u>Faible réponse</u>	5	10
<u>Forte réponse</u>	0	15

Bien que pour les variables explicatives on ne peut de manière générale pas conclure à une différence significative de répartition des modalités en fonction de la classe de réponse, il faut garder en tête la potentielle relation entre la réponse et IDH qu'il faudra vérifier dans l'analyse multivariée ou par un plus grand nombre d'observations sur un échantillon plus large.

L'analyse bivariée semble donc indiquer un lien entre l'âge et la VRV, et parmi les variables qualitatives, elle indique une tendance à observer les GDBG IDH non mutés parmi les faibles réponses. L'information utile à la classification portée par chaque variable sera observée en utilisant deux méthodes de *machine learning* dans la partie qui suit.

## 2. Classification supervisée : *Random forest* et régression logistique

Les deux méthodes de *machine learning* qui seront testées dans cette thèse, et dont les résultats seront reportés ici sont les *random forest* (RF) et la régression logistique. On commencera par la méthode des RF qui a pour avantage de pouvoir quantifier l'information portée par les différentes variables (Deist2018) afin de sélectionner uniquement les variables discriminantes pour l'application de la régression logistique, dont la précision est négativement impactée quand on inclut trop de variables explicatives portant peu ou pas d'information.

### a. Classification par random forest

La méthode des *random forest* (ou forêts aléatoires ou forêts d'arbres décisionnels) consiste à générer un grand nombre d'arbres de partitionnement dans une approche de type *bagging*. Chaque arbre de partitionnement (ou arbre de décision) représente un ensemble de choix qui permettent de séparer l'échantillon en deux classes ou plus.

L'opérateur choisit le nombre d'arbres, qui vont tour à tour être générés aléatoirement, sur des sous-ensembles de données différents et en utilisant une partie des variables explicatives dont on choisit également le nombre. Un grand nombre d'arbres seront créés et, quand on l'utilise pour un problème de classification, le modèle classifie en additionnant le vote de chaque arbre pour chaque classe, sélectionnant la classe qui remporte le plus de votes parmi les arbres.

L'algorithme sépare le jeu d'entraînement au ratio 2/3 et 1/3. Les deux tiers du jeu de données sont dits *in bag* et servent à générer les arbres de décision quand le tiers restant dit *out of the bag* sert à évaluer l'erreur du classifieur. Cette erreur sur le jeu *out of the bag* (*Out Of the Bag error* – OOB error) représente l'erreur de classification que l'on cherche à minimiser en adaptant le nombre d'arbres aléatoirement créés, ou le nombre de variables sélectionnées pour construire les arbres.

L'avantage de la méthode des RF est qu'elle est connue pour être l'un des classifieurs les plus efficaces sans nécessiter de pré-traitement des données. L'algorithme est peu sensible à l'introduction de variables ne portant pas d'information utile à la classification, en revanche il est sensible au sur-apprentissage, que nous évaluerons en réalisant une validation du modèle sur un jeu de données de test (partie 2. Validation du modèle).

Dans cette optique, nous construisons un modèle de classification basé sur les neuf variables explicatives précédemment retenues. Une fois l'exclusion des valeurs manquantes réalisée (résumé en figure 3.13), le jeu est composé de 28 patients.

#### 1) Choix des hyperparamètres de l'algorithme

La première étape consiste à choisir le nombre d'arbres aléatoirement créés et le nombre de variables aléatoirement sélectionnées. On cherche d'abord le nombre d'arbres en fixant le nombre de variables qui est initialement paramétré à une valeur en général optimale de l'ordre de la racine carrée du nombre de variables (pour nos 9 variables, la valeur initiale du nombre de variables sélectionnées est de 3).

On peut alors afficher la valeur de l'OOB en fonction du nombre d'arbres, que l'on fixe initialement à une valeur très haute pour observer les variations sur une large échelle (5000 arbres). On peut alors voir sur la figure 3.14 que l'OOB se stabilise au-delà de 3000 arbres, on gardera donc la valeur de 5000 arbres pour la suite de l'analyse puisque quelques variations de la précision sont encore visibles autour de cette valeur de 3000 arbres. Dans d'autres études, les auteurs sont tentés de réduire le nombre d'arbres au strict nécessaire (i.e 3000 arbres) puisque choisir un grand nombre d'arbres augmente le coût en calcul, surtout si l'échantillon d'apprentissage est composé d'un grand nombre d'observations. Dans notre cas, l'effectif étant réduit, le choix d'un nombre d'arbres élevé n'affecte pas la durée d'entraînement du modèle qui est de l'ordre de la seconde.

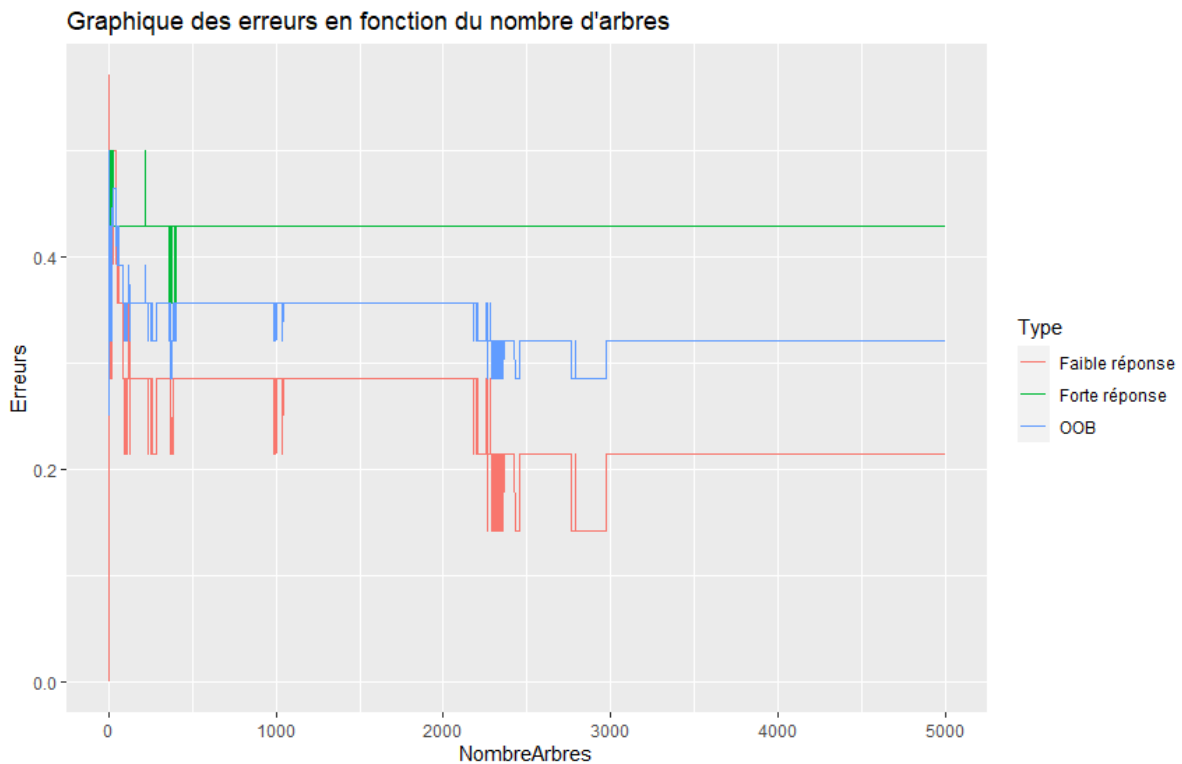


Figure 3.14 Erreurs de classification en fonction du nombre d'arbres

On peut ensuite choisir la valeur du nombre de variables utilisées pour générer les arbres et on teste les valeurs de 1 à 9. La plus faible valeur de l'erreur OOB est obtenue pour 4 variables et on fixe ce paramètre.

La méthode des RF possède un autre intérêt non négligeable qui est celui d'identifier les variables les plus utiles à la prédiction et donc les variables les plus porteuses d'information dans le problème de classification. Pour ce faire, l'algorithme calcule l'indice d'impureté de Gini qui est un reflet de l'hétérogénéité des nœuds. Un nœud hétérogène possède des observations de deux ou plusieurs classes quand un nœud homogène possède, dans le cas idéal, des observations toutes issues de la même classe. Ainsi on peut évaluer pour chaque variable sa capacité à augmenter l'homogénéité des nœuds, dit autrement sa capacité à bien discriminer les différentes classes, et donc sa capacité à faire décroître l'indice d'impureté de Gini.

Dans notre cas, on peut observer la baisse moyenne de l'indice d'impureté de Gini sur la figure 3.15, et on observe premièrement que toutes les variables quantitatives sont plus porteuses d'information utile à la classification que les variables qualitatives. Ensuite, l'âge est la variable qui arrive en premier, ce qui confirme les résultats obtenus lors du test de corrélation de Spearman entre variables explicatives numériques et la variable à expliquer. Enfin, le graphique montre que parmi les variables qualitatives, IDH est bien celle qui est la plus utile à la classification.

### Décroissance moyenne de l'indice de Gini pour chaque variable

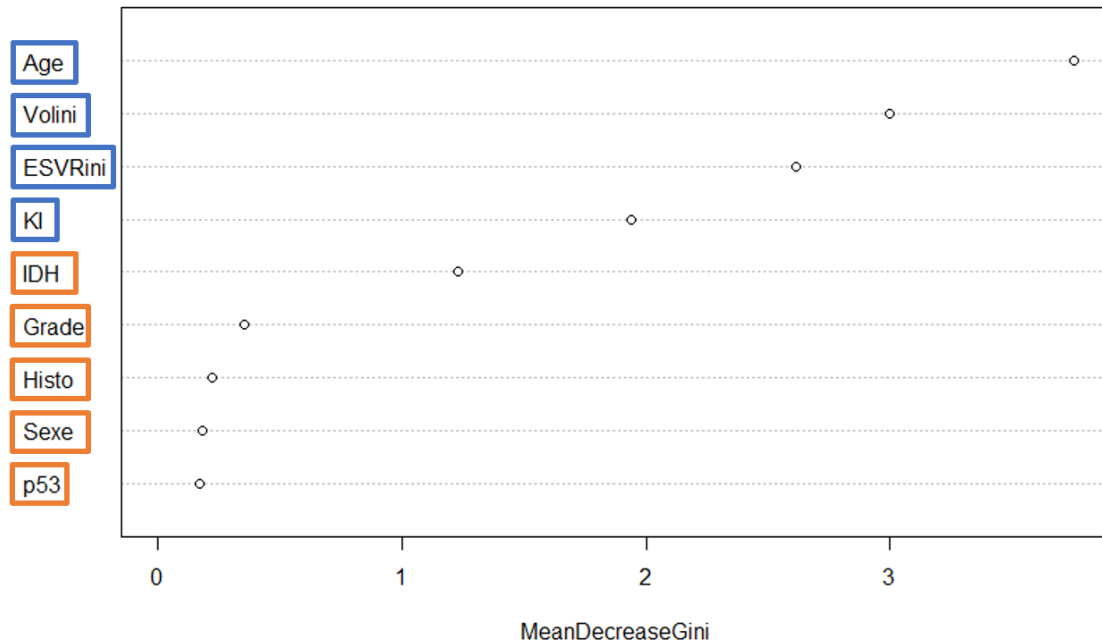


Figure 3.15 Décroissance moyenne de l'indice d'impureté de Gini par variable. Variables quantitatives encadrées en bleu et variables qualitatives encadrées en orange.

Le modèle final retenu est construit avec 5000 arbres, chaque arbre étant construit avec 4 variables choisies aléatoirement parmi les 9 dont on dispose dans le jeu de données. Le modèle donne une prédiction de la classe de réponse au traitement avec une précision moyenne de 71,43 %. Le modèle a correctement classifié 12 faibles réponses sur les 14 en présence, et possède donc une précision de la prédiction des faibles réponses de 85,7 % et il a correctement classifié 8 fortes réponses sur les 14 en présence et affiche une précision de la prédiction des fortes réponses de seulement 57,1 %.

La précision du modèle ne signifie cependant rien dans le domaine de la prédiction, tant qu'on ne l'a pas validée sur un jeu de données de test, qui n'est pas utilisé pour l'apprentissage et sur lequel on vérifie la qualité de la prédiction. On peut avoir un modèle qui fonctionne très bien sur les données d'entraînement, mais qui voit sa précision grandement chuter quand on l'applique à des données nouvelles, on parle dans ce cas de sur-apprentissage (ou *overfitting*).

Enfin, au vu de l'information portée par les variables, et surtout au vu du manque d'information portée par les variables Grade, Histologie, Sexe et p53, on choisira de garder uniquement les variables de l'Âge du Volume initial, de l'ESVR initial, du KI et du statut IDH pour construire notre régression logistique.

#### 2) Validation du modèle

On distingue le jeu de données d'entraînement (ou *training set*) utilisé pour entraîner le modèle et le jeu de données de test (*test set*) qui sert à valider la qualité du modèle. Il existe plusieurs méthodes de validation que nous exposons ici :

- La validation non croisée, qui consiste à diviser simplement le jeu de données en deux sous-ensembles. On choisit en général, en fonction du nombre d'observations composant le jeu de données, de constituer le jeu de données d'entraînement sur plus de 50 % des effectifs, et on utilise le reste de l'échantillon pour tester le modèle. Il n'existe pas de règle exacte concernant le pourcentage du nombre d'individus à inclure dans le jeu d'entraînement et le jeu de test. Le choix du pourcentage est multi-paramétrique, et dépend notamment du nombre d'individus disponibles pour la modélisation.
- La validation croisée à k blocs (*k-fold cross validation*) qui consiste à séparer le jeu de données en k parties égales. On se sert alors de toutes les k parties sauf une pour entraîner le modèle, et on teste le modèle sur la partie exclue du jeu d'entraînement. On répète k fois l'opération en faisant varier la partie exclue du jeu d'entraînement, et on obtient donc k mesures de validation du modèle. Encore une fois le choix de k peut largement varier.
- La validation croisée d'un contre tous (ou *Leave-One-Out-Cross-Validation* – LOOCV) qui est le cas particulier d'une validation croisée à k blocs où k = 1. En entraînant donc le modèle sur tous les individus sauf un, on valide le modèle sur l'individu restant et on répète l'opération autant de fois que comporte d'individus le jeu de données initial.

Dans notre cas, on possède un jeu de données comprenant 28 patients pour 9 variables. Le nombre d'individus étant déjà faible, il est très risqué d'utiliser la validation non croisée, ou une validation croisée avec un petit nombre de blocs car on risque de diminuer encore le nombre d'individus du jeu d'entraînement rendant difficile l'apprentissage. Nous évoluons dans un espace à 9 dimensions (puisque nous utilisons 9 variables explicatives) et si on réduit trop le nombre de nos observations on risque de tomber dans la malédiction des dimensions. C'est pourquoi la méthode LOOCV est particulièrement bien adaptée au jeu de données d'effectif faible et c'est donc la méthode que nous utiliserons pour valider nos modèles.

En utilisant la méthode des RF, on construit le modèle sur tous les patients sauf un, on observe le résultat de la classification sur le patient laissé en dehors du jeu d'entraînement, puis on répète le processus avec le patient suivant. On présente dans le tableau 3.6 la matrice de confusion qui permet de mesurer la qualité de la classification.

Tableau 3.6 Matrice de confusion pour les classes réelles et les classes prédites par les RF

		Classe prédite	
		Faible réponse	Forte réponse
Classe réelle	Faible réponse	11	3
	Forte réponse	5	9

On observe la bonne classification de 11 faibles réponses et de 9 fortes réponses. Par conséquent, la précision de prédiction globale est de 71,43%, la précision de la prédiction à la classe de faible réponse est de 78,57 % et la précision de prédiction à la classe de forte réponse est de 64,29 %. Cette validation nous permet d'observer que le modèle ne réalise donc pas de sur-apprentissage, puisque la précision sur le set de validation est la même que sur le set d'entraînement.

Il semble donc que la méthode des RF nous permette de prédire avec 71% de précision la classe d'appartenance du patient en nous servant uniquement des variables Âge, Volume initial, ESVR initial, KI et le statut IDH. Bien que cette précision ne soit pas très élevée, la classification a permis de mettre

en évidence les variables les plus porteuses d'information que l'on considèrera dans la suite du document, mais également, nous l'espérons, qui seront considérées par les futurs modélisateurs de la réponse au traitement par TMZ du GDBG.

### *b. Classification par régression logistique*

La régression logistique est une deuxième méthode largement utilisée en apprentissage automatique [117]. La variable à expliquer étant dans notre cas une variable binaire, on utilise la régression logistique binomiale. Lors d'une régression logistique, on modélise la probabilité de réalisation de l'une des deux modalités de la variable à expliquer. La probabilité ( $p$ ) étant comprise entre 0 et 1, elle est modélisée par une courbe sigmoïde définie par la fonction logistique d'équation

$$f(x) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)} = p \quad (3.1)$$

On ajuste alors la fonction logistique aux données observées dont la forme s'adapte au mieux pour modéliser l'appartenance à une classe par l'estimation des multiples paramètres Beta ( $\beta$ ) et connaissant la valeur  $X = (X_1, \dots, X_n)$  des variables explicatives tels que

$$P(X) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)} = \frac{\exp(\Sigma \beta X)}{1 + \exp(\Sigma \beta X)} \quad (3.2)$$

Le modèle de l'équation (3.2) n'étant pas linéaire dans l'expression des paramètres  $\beta X$ , on le modifie en utilisant la transformation logit

$$\text{logit}(p) = \log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \sum_{j=1}^n \beta_j X_{ij} \quad (3.3)$$

Celle-ci permet de mettre en relation la probabilité de réalisation et la combinaison linéaire des variables explicatives.

L'estimation des paramètres  $\beta_j$  se fait par la maximisation de la Log-vraisemblance, qui représente ici la fonction de coût dans ce problème d'optimisation numérique.

Lorsque l'on choisit les variables que l'on inclut dans la régression logistique, plusieurs règles sont à respecter. Tout d'abord, il est important de ne pas inclure des variables corrélées au risque d'obtenir un modèle de mauvaise qualité, voire de ne pas réussir à estimer les paramètres  $\beta$ .

On peut également citer l'existence d'un seuil arbitraire. Le premier est lié à la significativité des variables lorsque lors d'une analyse bivariée, on réalise une régression logistique simple pour chacune d'entre elles. D'après la littérature [118], on fixe un seuil arbitraire ( $p < 0.20$  parfois  $p < 0.30$ ) de significativité des variables sous lequel on peut inclure les variables dans une régression logistique multivariée. En revanche, si on connaît un lien entre la variable étudiée et la survenue de l'évènement que l'on cherche à prédire, on inclut la variable dans la régression multivariée même si sa p-value dépasse le seuil fixé, on parle alors de variable forcée dans le modèle.



Une dernière règle que l'on considère pour estimer de manière fiable les coefficients, est le ratio vérifiant qu'il y ait dix fois plus d'évènements que de variables explicatives [118]. En conséquence, et disposant de 28 observations, on se limitera à étudier des modèles de régression incluant deux et trois variables explicatives.

Quand le modèle de régression logistique est établi, il faut également vérifier la répartition des résidus qui se doit d'être globalement symétrique et centrée autour de 0.

Nous testerons ainsi plusieurs modèles : il existe différentes méthodes pour comparer la qualité des modèles entre eux. On pourrait comparer la valeur du critère d'Akaike (Akaike Information Criterion – AIC) qui mesure la qualité d'un modèle statistique en le pénalisant en fonction du nombre de variables utilisées pour le construire afin de satisfaire le principe de parcimonie. Cependant, un autre estimateur très utilisé dans les problèmes de classification et qui nous permettra de comparer la performance du modèle de régression logistique au modèle par la méthode des RF, est la précision de classification réalisée sur la matrice de confusion entre les classes prédites et réelles par la classification sur le jeu de données de test. C'est cet estimateur que nous avons choisi d'utiliser.

Enfin, au vu des résultats obtenus précédemment dans l'analyse bivariée et dans l'information portée par les variables dans le modèle par RF, nous garderons systématiquement l'âge comme variable explicative incluses dans la régression logistique.

### 1) Régression logistique univariée

Pour rappel, nous n'évaluerons dans la modélisation par régression logistique que les cinq variables les plus informatives au sens des RF, à savoir l'Âge, le Volume initial, l'ESVR initial, le KI et le statut IDH.

Dans un premier temps, on évalue la capacité d'un modèle logistique univarié basé sur l'âge seul à bien classer nos patients si on l'entraîne sur toute notre population. On peut observer la probabilité d'avoir une forte réponse en fonction de la classe observée (Fig. 3.16), les patients étant organisés dans l'ordre des probabilités croissantes (axe « Index »). Toutes les probabilités inférieures à 0,5 indiquent des patients classifiés comme ayant une faible réponse par le modèle utilisant l'âge comme variable explicative.

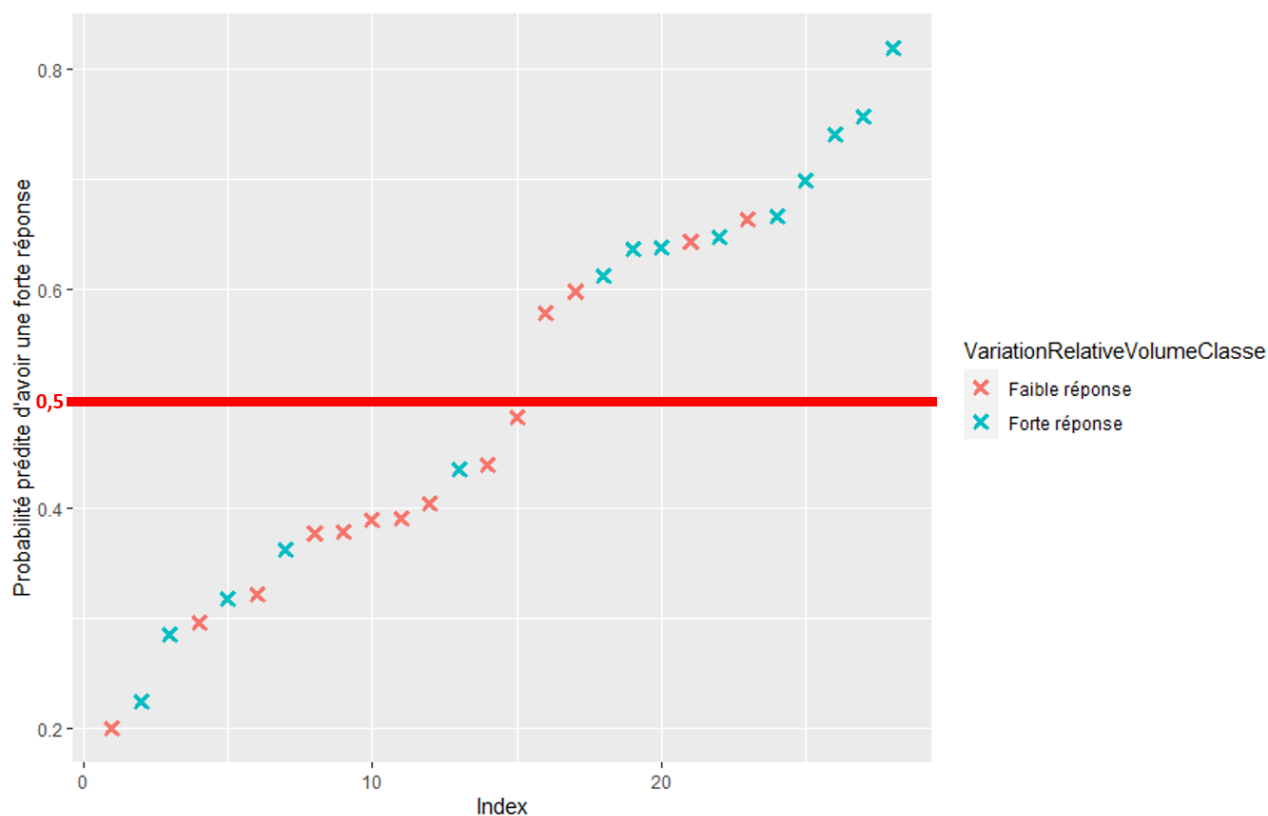


Figure 3.16 Probabilité d'appartenance à la classe "Forte réponse" en fonction de la classe réelle pour le modèle monovarié utilisant l'Âge comme seule variable explicative. Seuil de probabilité = 0,5 en rouge.

Parmi les quatre patients classés à tort « Forte réponse », on remarque que les quatre montrent des probabilités sur une échelle restreinte et proche du seuil de probabilité de 0,5 ([0,58 ; 0,66]), alors que les cinq patients classés à tort « Faible réponse » montrent une échelle de probabilité plus large ([0,22 ; 0,43]), ce qui indique que ces cinq patients montrent des valeurs de variables explicatives parfois assez proches de celles portées par les vraies « Faible réponse ».

La matrice de confusion associée (Tableau 3.7) nous permet de calculer la précision de prédiction de ce modèle qui est de 67,86 %, cependant quand on cherche à valider le modèle utilisant la LOOCV, la précision de la prédiction chute à 60,71%, témoignant d'un léger sur-apprentissage sur le jeu de données d'entraînement puisque que la qualité prédictive du modèle est moindre quand on l'applique à des données réelles.

Tableau 3.7 Matrice de confusion entre les classes réelles et les classes prédites par la régression logistique univariée

		Classe prédite	
		Faible réponse	Forte réponse
Classe réelle	Faible réponse	10	4
	Forte réponse	5	9

Ces valeurs de précision sont pourtant intéressantes à observer puisqu'elles nous donnent un point de référence pour comparer les autres modèles utilisant eux, deux variables explicatives. Comme expliqué

ci-dessus, on gardera systématiquement l'âge comme variable explicative, et on fera donc varier la seconde et troisième variable utilisée parmi les variables explicatives restantes.

## 2) Régression logistique multivariée

Le tableau 3.8 représente pour chaque modèle à deux variables explicatives créé, la précision de la prédiction réalisée par la méthode de validation LOOCV.

Tableau 3.8 Précision de la classification pour différents modèles de régression logistique utilisant deux variables explicatives

<b>Variables utilisées</b>	<b>Précision de la classification sur le modèle validé par LOOCV</b>
<b>Âge et Volume initial</b>	60,71 %
<b>Âge et ESVR initial</b>	64,29 %
<b>Âge et KI</b>	60,71 %
<b>Âge et IDH</b>	<b>71,43 %</b>

On observe la meilleure précision de classification par validation LOOCV pour le modèle utilisant l'Âge et le statut IDH, et le second meilleur modèle est celui utilisant l'Âge et l'ESVR initial. Ces premiers résultats ne sont pas en accord avec les résultats obtenus par la méthode des RF. En effet, on ne retrouve pas une meilleure précision de classification pour le modèle utilisant l'Âge et le Volume initial qui sont pourtant les deux variables les plus informatives selon les RF. De même, la meilleure valeur de précision est obtenue pour le modèle utilisant l'Âge et le statut IDH, ce qui est surprenant puisque le statut IDH est, parmi les variables gardées pour la régression logistique, la moins informative selon la méthode des RF.

On réalise ensuite la régression logistique avec trois variables explicatives. Comme on connaît l'importance de la variable Âge, on la laisse systématiquement en première position en faisant varier les possibles combinaisons des autres variables.

Le tableau 3.9 représente pour chaque modèle à trois variables explicatives la précision de la prédiction réalisée par la méthode de validation LOOCV.

Tableau 3.9 Précision de la classification pour différents modèles de régression logistique utilisant trois variables explicatives

Variables utilisées	Précision de la classification sur le modèle validé par LOOCV
Âge, Volume initial et ESVR initial	57,14 %
Âge, Volume initial et KI	<b>67,86 %</b>
Âge, Volume initial et IDH	64,29 %
Âge, ESVR initial et KI	60,71 %
Âge, ESVR initial et IDH	64,29 %
Âge, KI et IDH	64,29 %

Le meilleur modèle à trois variables est celui utilisant l'Âge, le Volume Initial et le KI. Étonnamment, le modèle composé des trois variables les plus informatives selon la méthode des RF (Âge, Volume Initial et ESVR initial) est celui qui montre la moins bonne précision. On notera également que les trois modèles qui utilisent la variable IDH montrent une précision égale de 64,29%. Bien que s'approchant d'une valeur de précision de classification de 71,43%, qui est la précision obtenue par les RF ou celle obtenue par la régression logistique avec les deux variables Âge et IDH, cette valeur de précision maximale observée n'est pas atteinte en utilisant trois variables.

Enfin, et contre les recommandations usuelles nous réalisons une régression logistique incluant les cinq variables sélectionnées par la méthode des RF. Le modèle entraîné sur l'ensemble du jeu de données rapporte une précision de classification de 78,57%, et une précision de classification par LOOCV de 64,29%, inférieure à la précision maximale jusqu'ici rapportée. Bien que ce modèle semble souffrir d'un sur-apprentissage sa précision reste de l'ordre de celle des autres modèles montrant une précision intermédiaire.

Bien que plusieurs régressions logistiques aient été testées ici, une seule a montré une précision (après validation LOOCV) équivalente à la précision de la classification par RF (71,43%). Il faut cependant noter que la mauvaise classification d'un seul patient d'un modèle à un autre entraîne une chute de la précision de plus de 3% ( $1/28 = 3,57\%$ ), ce qui doit appeler à la prudence quant à la désignation d'un modèle meilleur qu'un autre quand les précisions de classification sont proches.

### c. Conclusion sur la modélisation

La précision maximale obtenue par la méthode des RF et par la régression logistique est de 71,43%. Bien que cette précision ne soit pas particulièrement élevée, elle reste encourageante car elle montre la présence d'information au sein de notre jeu de données. L'âge est vraisemblablement très important, et devra par la suite être systématiquement inclus dans les analyses qui étudient la réponse au traitement par TMZ. De manière générale, les variables quantitatives de notre jeu de données semblent porter plus d'information que les variables qualitatives, et nous reviendrons sur ce point dans la partie « C. Perspectives : l'amélioration des futures modélisations ».

Parmi les variables quantitatives, le volume initial et l'ESVR initial dans l'ordre semblent également contenir de l'information, et la variable KI en revanche semble en porter moins. Il est possible que cette différence d'information soit due à la variabilité de mesure du KI qui est évaluée de manière subjective en service d'anatomo-pathologie. Enfin, parmi les variables qualitatives, le statut IDH semble également porter de l'information en rapport avec la réponse au TMZ comme le montre l'analyse bivariée et la méthode des RF.

Enfin, il reste à préciser au lecteur que les résultats obtenus ne sont valides en l'état que sur notre échantillon. Ainsi, pour pouvoir coroborer les expériences menées, il faudra les reproduire sur un plus large échantillon. Ces résultats ne pourront être admis que lors d'une seconde validation sur cet autre échantillon de plus grande taille.

### C. Perspectives : l'amélioration des futures modélisations

Ces premiers résultats nous amènent à une réflexion pour améliorer la modélisation décrite dans les trois paragraphes suivants.

#### 1. Améliorer la précision de mesure de la variable à expliquer

Le premier point à améliorer serait la qualité de mesure de la variable explicative basée sur la variation de volume. Il a déjà été rapporté dans le chapitre 2 de cette thèse que toute estimation du volume tumoral est aujourd'hui encore variable. La principale raison de cette variabilité est la subjectivité de la méthode de mesure. Cette subjectivité pourrait être annulée par la mise en place d'une méthode unique permettant la mesure robuste du volume indépendamment de la perception d'un opérateur humain. Une partie de la variabilité de mesure est également due à une contrainte de résolution des IRM puisque pour la méthode de volumétrie basée sur les contourages, on se place sur des IRM FLAIR de coupes épaisses allant de 3 à parfois plus de 5 mm d'épaisseur. La raison de cette faible résolution axiale est un choix, limitant le caractère chronophage de la volumétrie des GDBG par segmentation.

Bien que les méthodes de segmentation par *machine learning* montrent des résultats encourageants, elles ne sont pas encore appropriées à une utilisation clinique quotidienne. En premier lieu, ces méthodes demandent un pré-traitement des images IRM souvent lourd, et inaccessible au neuro-oncologue. Ensuite, la précision atteint une valeur du coefficient de DICE moyen de l'ordre de 0.90 (Chapitre 2. I. E.) avec une variabilité de précision encore insatisfaisante pour détecter les fines variations de volume que l'on peut observer pour les GDBG. En conséquence il faudrait développer une méthode plus automatisée de volumétrie par segmentation. Une méthode permettant au clinicien de contourer quelques coupes (la première, une centrale et la dernière par exemple) qui seraient complétées par une méthode d'apprentissage serait un exemple de solution, qui permettrait un **contourage plus rapide**, qui pourrait donc se faire **sur des coupes plus fines et plus nombreuses améliorant ainsi la précision de la mesure**.

Il faudrait également normaliser les délais entre l'IRM pré-chimiothérapie et le début de la chimiothérapie (i.e. cinq jours avant le début de la chimiothérapie). Même remarque pour la date de fin de chimiothérapie et l'IRM post-chimiothérapie. Ces délais aujourd'hui variables parmi les patients entachent la précision de la mesure de la VRV.

Concernant le délai de réponse maximal atteint post-chimiothérapie, donnée qui n'était pas disponible dans ce travail de thèse, il faudrait augmenter la fréquence d'échantillonnage des IRM FLAIR au cours du suivi du patient. Un délai de 3 mois semble suffisant pour détecter une reprise de croissance, mais il n'est potentiellement pas assez précis pour détecter précisément un délai de recroissance exprimé en jours, et le prédire de manière fiable, notamment quand on observe dans les données de volume des courbes aux allures étranges dont les variations peuvent être brutales.

On pourrait ainsi observer chez tous les patients, et ce, sans biais, **la réduction de volume à 30, 60 ou 90 jours après le début du traitement par TMZ.**

L'obstacle majeur souvent cité est l'aspect chronophage d'une acquisition IRM classique (30 min environ), cependant cette durée est vraie pour l'acquisition d'un ensemble de séquences et non pour l'acquisition d'une séquence FLAIR seule, modalité de référence dans le cadre du GDBG. Celle-ci nécessite seulement environ 5 min d'acquisition. En se contentant d'une séquence FLAIR la plupart du temps, on réduirait considérablement le temps d'acquisition nécessaire pour suivre plusieurs patients et cela même on observait le volume 12 fois par an comparé à 4 fois en moyenne aujourd'hui. On **augmenterait alors la fréquence d'échantillonnage du signal d'évolution du volume que l'on pourrait étudier alors beaucoup plus finement.**

## 2. Améliorer la qualité des variables explicatives

La variable à expliquer n'est pas la seule variable dont on peut augmenter la précision de mesure. En effet, parmi les variables explicatives qualitatives incluses dans notre jeu de données, toutes en dehors du sexe, de l'histologie et de l'âge sont en fait des variables quantitatives qui sont réduites à un caractère qualitatif.

Pour prendre un exemple, la valeur de surexpression de la protéine P53 est le résultat d'un marquage sur une lame de matériel biologique issu de la biopsie du GDBG. Ce résultat est en théorie initialement exprimé en pourcentage de surexpression de la protéine sur la lame marquée (i.e. 80% de surexpression de la protéine P53). Cependant, la classification OMS 2016 stipule que la surexpression est déclarée une fois le seuil de 10% dépassé. Or, alors qu'une surexpression à 20, 50 ou 80% n'a pas du tout la même signification biologique, ces trois données quantitatives, pourtant de valeurs bien différentes, sont toutes réduites à une valeur binaire de surexpression P53 : « P53 surexprimée ». En conséquence, **la perte d'information est massive** puisqu'on perd la capacité à distinguer ces différents types de tissu.

Si cette opération n'était présente que pour l'un des marqueurs on pourrait encore tergiverser sur l'apport d'une quantification plus précise. Malheureusement, ce seuillage est également présent lors du renseignement du statut IDH, de la co-délétion 1p19q, d'ATRX et de la délétion 10q. Pour les variables PEC, HE et ACN, on renseigne la présence ou l'absence des anomalies, mais pas leur nombre ou leur pourcentage d'observation, c'est donc aussi une perte d'information.

Encore une fois la critique d'une telle précision de mesure serait son aspect chronophage, il semble donc également urgent de **développer des solutions d'acquisition d'image et de traitement logiciel** pour pouvoir automatiquement **extraire la valeur numérique** de pourcentage des marqueurs des différentes mutations.

Enfin, bien qu'on connaisse aujourd'hui un grand nombre de facteurs qui influencent la durée de survie totale des patients, et qui pourraient également influencer la réponse à la chimiothérapie, il faut garder

à l'esprit que l'état des connaissances grandissant permettra de découvrir d'autres variables intéressantes et encore aujourd'hui non considérées dans la pratique clinique. On peut citer pour exemple le ratio de diffusivité entre matière blanche et matière grise [108], mais on pourrait également spéculer sur la potentielle information portée par des variables issues de l'analyse de l'image FLAIR. On pourrait par exemple, après la normalisation en intensité des IRM d'un jeu de données, observer les *skewness* et *kurtosis* des histogrammes des voxels tumoraux.

En résumé il apparaît important **d'améliorer la précision de mesure des variables déjà connues**, tout en cherchant à **produire de nouvelles variables informatives**.

### 3. Augmenter le nombre de données disponibles

Au vu du faible effectif initial de la population A sélectionnée pour la modélisation, nous avons tenté d'établir une seconde population nommée population B, qui est composée de patients ayant reçu une chimiothérapie par TMZ, mais ce après une chirurgie. Nous nous attendions à obtenir relativement les mêmes relations entre les variables et les mêmes résultats de prédiction pour cette population B, le but étant, une fois la ressemblance des jeux de données validée, de fondre ces deux populations en une seule comprenant plus de 60 individus.

Cette population B a finalement été constituée très tardivement lors de la thèse, et lors des études préliminaires, la population B a montré des caractéristiques singulières. On peut notamment citer la disparition de la corrélation entre l'âge et la VRV, mais également la tendance systématique de tous les modèles testés à indiquer une précision de classification de l'ordre de 50%, ce qui est autant imputable au pur hasard qu'à une quelconque information portée par les variables explicatives.

La population B avec les patients opérés avant chimiothérapie montre un âge médian plus jeune et moins dispersé autour de la moyenne que les valeurs d'âge de la population A. En conséquence, il est très difficile d'observer la même corrélation entre l'âge et la VRV lorsque la plage des valeurs d'âge est drastiquement réduite.

Enfin, et du fait de la réduction du volume tumoral par la chirurgie avant chimiothérapie, les volumes initiaux sont plus faibles et encore une fois moins dispersés que dans la population A. Une variabilité de mesure de l'ordre de quelques  $\text{cm}^3$  a une influence plus forte sur la qualité de mesure de la VRV sur les patients de la population B avec des GDBG d'environ  $20 \text{ cm}^3$  avant traitement, plutôt que sur les patients de la population A dont le volume des GDBG avant traitement est de l'ordre de  $100 \text{ cm}^3$ .

La population A et la population B sont toutes deux tirées de la base de données Gliomes Diffus de Bas Grade du CHRU Central de Nancy, un projet porté par le Pr. Luc Taillandier et le Dr. Marie Blonski en charge du remplissage et du maintien de la base. Or, au cours de ce travail de thèse, il a été initié un projet de collaboration formelle entre le CHRU de Nancy et l'école d'ingénieurs TELECOM Nancy, qui a débouché sur la signature d'une convention permettant l'export et l'exploitation de données anonymisées des patients atteints d'un GDBG du CHRU vers TELECOM qui possède les infrastructures numériques pouvant supporter un tel projet. Cette base accueillera plus de 400 patients, et contiendra les imageries et les données anatomo-pathologique.

Ainsi si un accord peut être passé entre un hôpital régional et une école, il n'y a pas d'obstacle majeur à l'inclusion d'autres hopitaux spécialisés dans ce dispositif. Ainsi, et pour augmenter de manière significative le nombre de données disponibles, puis exploitables dans une démarche de

modélisation, il faudra collaborer et proposer des accords nationaux dans un premier temps, puis pourquoi pas internationaux, pour **regrouper les données disponibles et ainsi en extraire le maximum de connaissances.**

### III. Conclusion

Bien que nos résultats ne montrent que des précisions de classification assez moyennes, ils montrent tout de même le caractère informatif de notre jeu de données. De plus, il est assez surprenant de montrer **une relation forte entre l'âge et la variation relative de volume** alors que la plupart des équipes spécialisées dans la modélisation du GDBG ne cite même pas cette variable. L'étonnement est d'autant plus fort que la relation se détecte par un test de corrélation non-paramétrique.

Il a également été montré que les variables quantitatives sont généralement plus porteuses d'informations que les variables qualitatives, et ce, probablement pour les raisons évoquées dans la partie « C. Perspectives : l'amélioration des futures modélisations ». Parmi les variables qualitatives, **IDH semble montrer un intérêt pour différencier les faibles réponses des fortes réponses.**

Alors que la modélisation par approche microscopique cherche à prédire un nombre de cellules tumorales dont la relation avec le volume est incertaine, et que la modélisation par approche macroscopique utilise des coefficients de prolifération et de diffusion encore non liés aux statuts génétiques, **nos résultats basés sur des méthodes de machine learning sont encourageants.** Les méthodes appliquées dans ce document pourront être déployées à plus grande échelle et pourront alors confirmer les résultats obtenus sur notre échantillon.

L'amélioration de la qualité de la prédiction passera par une étape d'augmentation de l'effectif d'étude, par une étape d'amélioration de la qualité de mesure des variables aujourd'hui utilisées et enfin par l'inclusion des nouvelles variables innovantes qui seront recensées et utilisées par la suite.

Enfin, l'amélioration de notre modèle permettra de prédire plus précisément le type de réponse que l'on observera sous traitement par chimiothérapie. Cette prédiction pourrait alors permettre au neuro-oncologue de bien évaluer le bénéfice attendu, et de proposer une autre stratégie de soin si la réponse prédite est faible, voire inexistante.

**Cette personnalisation de la prise en charge, au plus proche du patient et de ses caractéristiques, atteint d'un GDBG présentant une certaine signature génétique, engendrera alors une augmentation de la durée de survie tout en maximisant la qualité de vie des patients.**



## Conclusion générale

Les GDBG sont des tumeurs à évolution lente dont la transformation en une tumeur de plus haut grade est inévitable. Le volume de la tumeur est aujourd'hui la donnée majeure car elle permet de suivre l'évolution de la maladie et la réponse à un traitement donné. Cependant beaucoup d'autres facteurs, comme l'âge ou certaines mutations génétiques, ont également une influence sur la durée de survie globale.

Ces variables influent donc potentiellement sur le type de réponse au traitement que l'on peut observer. À ce jour les facteurs qui l'influencent sont inconnus. Tous les patients reçoivent un traitement par TMZ et le bénéfice de ce traitement est très variable selon les patients. Les modèles de la littérature sont basés sur des approches macroscopiques ou microscopiques et à notre connaissance, les méthodes utilisant le *machine learning* n'ont pas encore été testées pour prédire la réponse au traitement.

Parmi les variables que l'on peut considérer dans un tel modèle de prédiction, une mesure de l'infiltration tumorale dans les trois dimensions spatiales pourrait apporter une information supplémentaire. Une telle variable à notre connaissance n'existe pas aujourd'hui. De plus, suivre l'infiltration tumorale pourrait permettre d'expliquer l'apparition de nouveaux symptômes et pourrait permettre d'entrevoir des perspectives d'amélioration de la qualité de vie du patient, dont le maintien est un objectif majeur du neuro-oncologue.

Le premier objectif de la thèse a été de sélectionner la méthode de volumétrie que nous considérons comme la plus fiable, avant d'utiliser les données produites lors du calcul du volume pour calculer également un indice reflétant la morphologie tumorale. Cette variable nouvellement produite servira à présenter les formes de GDBG que l'on peut avoir au diagnostic, puis elle permettra le suivi de l'évolution de la morphologie tumorale en même temps que l'évolution du volume du GDBG.

Le second objectif de la thèse a été d'utiliser les variables contenues dans la base de données, ainsi que la variable quantifiant la morphologie du GDBG pour la création d'un modèle de prédiction basé sur des approches de *machine learning*.

Le travail effectué a été présenté dans trois chapitres.

Dans le **chapitre 1**, l'état de l'art sur les facteurs pronostiques de la survie a montré une grande variabilité des durées de survie. On peut notamment noter l'impact bénéfique sur la durée de survie de la mutation IDH et de la co-délétion 1p19q. La mutation du promoteur de P53 montre en revanche un impact négatif, avec en moyenne une durée de survie plus faible pour ces patients. Il faut aussi rappeler le caractère particulier de la mutation TERT qui est bénéfique quand elle est associée à une mutation IDH et qui est en revanche de mauvais pronostic quand elle n'est pas associée à la mutation IDH.

Bien qu'une part de cette variabilité soit aujourd'hui expliquée, il reste encore des facteurs inconnus à découvrir et pour lesquels il faudra évaluer l'impact sur la survie globale des patients. L'état de l'art a également souligné le peu d'informations disponibles sur les facteurs pronostiques de la réponse à la chimiothérapie. On rappelle cependant la tendance qu'ont les GDBG co-délétés 1p19q à montrer un plus fort taux de réponse et une durée de réponse plus longue que les GDBG non co-délétés.

Nous avons également soulevé une certaine redondance de l'information dans la littérature par la présence de co-variables qu'il faudra considérer dans les études futures sur la survie au GDBG.

Dans le **chapitre 2**, nous avons vu que l'infiltration du cerveau sain par le GDBG est une information importante qui aujourd'hui est encore négligée. C'est pourquoi nous avons proposé la création d'une variable originale : l'ESVR.

L'ESVR est une variable qui permet de quantifier le phénotype infiltrant des GDBG. Cette variable ne montre aucune corrélation avec le volume indiquant qu'elle porte une information complémentaire.

En utilisant cette variable, nous avons montré que la plupart des GDBG sont *bulky* au diagnostic, cependant, une petite portion de ces tumeurs semble tout de même montrer un caractère plus infiltrant. L'étude de la variation de la forme des GDBG sous traitement a montré que seul un GDBG qui présente une réduction de volume importante peut également montrer une variation importante de sa forme.

L'ESVR permet également de suivre l'évolution de la forme du GDBG et permet d'entrevoir des perspectives de détection précoce de l'apparition de nouveaux symptômes en utilisant les données déjà produites lors des visites de suivi. L'observation simultanée du volume et de l'ESVR permet de mieux appréhender l'évolution du GDBG qu'avec l'observation du volume seul. Nous avons présenté un exemple d'apparition d'une hypotrophie cérébrale, mise en évidence grâce à une augmentation progressive de la valeur de l'ESVR survenant en même temps qu'une baisse progressive de volume. Cette hypotrophie semble liée à l'apparition de nouveaux symptômes chez ce patient.

De plus, le calcul de l'ESVR n'est pas spécifiquement dédié à l'étude des GDBG. Il pourra également être utilisé dans l'évaluation de la forme des gliomes de grade supérieur dont la progression et donc la potentielle infiltration qui en découle, est plus rapide.

Enfin dans le **chapitre 3**, nous avons vu que la littérature contient des modèles de réponse au traitement selon des approches microscopiques et macroscopiques. Bien que les résultats soient intéressants, ces modèles souffrent encore de limites fortes. Les modèles basés sur des approches macroscopiques ne permettent pas de prendre en compte simultanément un grand nombre de facteurs génétiques. Les modèles basés sur des approches microscopiques quant à eux, cherchent à prédire l'évolution d'un nombre de cellules tumorales, alors que le lien entre le nombre de cellules tumorales et le volume total est encore inconnu et probablement différent pour chaque patient.

L'approche originale proposée utilisant des méthodes de *machine learning* a permis de détecter l'influence de facteurs pronostiques. L'âge semble être très important puisque dans les analyses bivariées et lors de la régression logistique, on observe que plus l'âge d'un patient est élevé plus on peut attendre une forte réponse au traitement par TMZ. À notre connaissance, jamais l'âge n'a été pris en compte lors de la modélisation de la réponse à la chimiothérapie et nous pensons que c'est une variable d'intérêt qui devrait être incluse dans les futurs modèles qui seront publiés. Un volume initial important semble également être lié à une bonne réponse.

La quantification précise de la réduction de volume observée sous traitement est encore imprécise et nous proposons plusieurs pistes pour la rendre plus fiable. On peut notamment normaliser les délais

d'IRM réalisées pendant le traitement par TMZ et développer des outils numériques rendant possible une quantification rapide et précise du volume d'un GDBG.

Bien que les mutations génétiques, variables qualitatives binaires, portent peu d'information sur la réponse au traitement par TMZ selon la méthode des *random forest*, il faut souligner la particularité de la variable IDH. Pour rappel, la mutation IDH est de bon pronostic pour la survie du patient, probablement puisqu'elle est présente chez les GDBG qui sont bien opérés, mais aussi probablement puisque ces tumeurs IDH muté semblent montrer en général une meilleure réponse au traitement par TMZ. En effet, tous les patients avec un statut IDH *wild-type* ont montré une faible réponse au traitement par TMZ.

Cette différence d'information portée entre les variables quantitatives et les variables qualitatives est principalement liée à la qualité de mesure et au fait de réduire une information initialement quantitative (le pourcentage de mutation observé) en une information qualitative binaire (un statut génétique défini comme Muté ou Non-muté).

L'amélioration de la prédiction passe donc par plusieurs axes évoqués dans la discussion de ce chapitre 3. Premièrement, il faudra améliorer la précision de mesure du volume pour être plus précis dans l'estimation de la réduction relative de volume. Ensuite, il faudra renseigner la quantification précise de la présence d'une mutation au sein du tissu tumoral. Ces deux axes d'amélioration nécessitent le développement urgent de solutions logicielles et des processus innovants de traitement de l'image.

Le dernier axe d'amélioration de la prédiction de la réponse à la chimiothérapie par TMZ passera par l'augmentation du nombre de patients qui pourront être étudiés lors des modélisations futures. Pour cela il faudra construire une base de données alimentée par plusieurs centres hospitaliers français, et pourquoi pas à long terme par différents centres hospitaliers internationaux.

Une collaboration entre le CHRU de Nancy et l'école d'ingénieur TELECOM Nancy a été mise en place durant cette thèse. TELECOM Nancy sera l'hôte de l'infrastructure matérielle et logicielle permettant la création d'une base de données contenant également les données d'imagerie des patients. Cette collaboration montre qu'il est possible d'associer les forces de différents acteurs universitaires pour augmenter l'effectif d'étude des futurs travaux.

Enfin, nous espérons que ce travail de thèse pourra guider les futurs chercheurs qui travailleront sur le sujet. Nous espérons également que les découvertes réalisées ouvriront la voie d'une médecine de plus en plus personnalisée afin d'améliorer la prise en charge et les conditions de vies des patients atteints d'un GDBG.

## Bibliographie

- [1] W, Stewart B, B. W. Stewart, C. Wild, International Agency for Research on Cancer, et World Health Organization, *World cancer report 2014*. 2014.
- [2] « InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Autres cancers - Tumeurs cérébrales - Maladie - L'épidémiologie ». <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/tumeurs-cerebrales/maladie/l-epidemiologie.html/> (consulté le févr. 02, 2021).
- [3] A. Perry et P. Wesseling, « Histologic classification of gliomas », in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 134, Elsevier, 2016, p. 71-95.
- [4] F. A. C. Azevedo *et al.*, « Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain », *J. Comp. Neurol.*, vol. 513, n° 5, p. 532-541, avr. 2009, doi: 10.1002/cne.21974.
- [5] J. Pallud *et al.*, « Quantitative Morphological Magnetic Resonance Imaging Follow-up of Low-Grade Glioma: A Plea for Systematic Measurement of Growth Rates », *Neurosurgery*, vol. 71, n° 3, p. 729-740, sept. 2012, doi: 10.1227/NEU.0b013e31826213de.
- [6] F. Dhermain *et al.*, « Microvascular leakage and contrast enhancement as prognostic factors for recurrence in unfavorable low-grade gliomas », *J Neurooncol*, vol. 97, n° 1, p. 81-88, mars 2010, doi: 10.1007/s11060-009-9992-3.
- [7] M. Law *et al.*, « Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging », p. 10, 2003.
- [8] M. Rochette, S. Bracad, R. Anxionnat, A. Cordebar, et L. Picard, « Appearance of Cerebral Gliomas on Perfusion and Diffusion-Weighted MRI », p. 6.
- [9] Q. Wang, D. Lei, Y. Yuan, et N. Xiong, « Accuracy of ADC derived from DWI for differentiating high-grade from low-grade gliomas: Systematic review and meta-analysis », *Medicine*, vol. 99, n° 8, p. e19254, févr. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000019254.
- [10] X. E. Aliotta *et al.*, « Molecular Subtype Classification in Lower-Grade Glioma with Accelerated DTI », p. 6.
- [11] S. J. Price *et al.*, « Diffusion Tensor Imaging of Brain Tumours at 3T: A Potential Tool for Assessing White Matter Tract Invasion? », *Clinical Radiology*, vol. 58, n° 6, p. 455-462, juin 2003, doi: 10.1016/S0009-9260(03)00115-6.
- [12] B. Gao *et al.*, « A pilot study of pre-operative motor dysfunction from gliomas in the region of corticospinal tract: Evaluation with diffusion tensor imaging », *PLoS ONE*, vol. 12, n° 8, p. e0182795, août 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0182795.
- [13] A. Smits *et al.*, « Neurological Impairment Linked with Cortico-Subcortical Infiltration of Diffuse Low-Grade Gliomas at Initial Diagnosis Supports Early Brain Plasticity », *Front. Neurol.*, vol. 6, juin 2015, doi: 10.3389/fneur.2015.00137.
- [14] M. Bulik, R. Jancalek, J. Vanicek, A. Skoch, et M. Mechl, « Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading », *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 115, n° 2, p. 146-153, févr. 2013, doi: 10.1016/j.clineuro.2012.11.002.
- [15] J. Pallud *et al.*, « Natural history of incidental world health organization grade II gliomas », *Ann Neurol.*, vol. 68, n° 5, p. 727-733, nov. 2010, doi: 10.1002/ana.22106.
- [16] H. Duffau, « Nouveautés thérapeutiques chirurgicales dans les gliomes diffus de bas grade : cartographie cérébrale, hodotopie et neuroplasticité », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 195, n° 1, p. 37-51, janv. 2011, doi: 10.1016/S0001-4079(19)32134-X.
- [17] J. Pallud *et al.*, « Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas », *Annals of Neurology*, vol. 60, n° 3, p. 380-383, 2006, doi: 10.1002/ana.20946.

- [18] R. Rudà, L. Bello, H. Duffau, et R. Soffietti, « Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments », *Neuro-Oncology*, vol. 14, n° suppl\_4, p. iv55-iv64, sept. 2012, doi: 10.1093/neuonc/nos199.
- [19] P. C. De Witt Hamer, S. G. Robles, A. H. Zwinderman, H. Duffau, et M. S. Berger, « Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis », *JCO*, vol. 30, n° 20, p. 2559-2565, juill. 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818.
- [20] M. J. McGirt *et al.*, « Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas », *Neurosurgery*, vol. 63, n° 4, p. 700-707; author reply 707-708, oct. 2008, doi: 10.1227/01.NEU.0000325729.41085.73.
- [21] T. Ius *et al.*, « Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: Clinical article », *JNS*, vol. 117, n° 6, p. 1039-1052, déc. 2012, doi: 10.3171/2012.8.JNS12393.
- [22] L. Capelle *et al.*, « Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: Clinical article », *Journal of Neurosurgery*, vol. 118, n° 6, p. 1157-1168, juin 2013, doi: 10.3171/2013.1.JNS121.
- [23] J. S. Smith *et al.*, « Role of Extent of Resection in the Long-Term Outcome of Low-Grade Hemispheric Gliomas », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, n° 8, p. 1338-1345, mars 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.13.9337.
- [24] N. Sanai et M. S. Berger, « Glioma extent of resection and its impact on patient outcome », *Neurosurgery*, vol. 62, n° 4, p. 753-766, avr. 2008, doi: 10.1227/01.neu.0000318159.21731.cf.
- [25] M. K. Aghi, B. V. Nahed, A. E. Sloan, T. C. Ryken, S. N. Kalkanis, et J. J. Olson, « The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline », *J Neurooncol*, vol. 125, n° 3, p. 503-530, déc. 2015, doi: 10.1007/s11060-015-1867-1.
- [26] H. Duffau, « Surgery of low-grade gliomas: towards a 'functional neurooncology' », *Current Opinion in Oncology*, vol. 21, n° 6, p. 543-549, nov. 2009, doi: 10.1097/CCO.0b013e3283305996.
- [27] M. Ben Abdallah, « Un modèle de l'évolution des gliomes diffus de bas grade sous chimiothérapie », These de doctorat, Université de Lorraine, 2016.
- [28] A. Pace *et al.*, « Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response », *Annals of Oncology*, vol. 14, n° 12, p. 1722-1726, déc. 2003, doi: 10.1093/annonc/mdg502.
- [29] S. Everhard *et al.*, « MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas », *Ann. Neurol.*, vol. 60, n° 6, p. 740-743, déc. 2006, doi: 10.1002/ana.21044.
- [30] G. Kaloshi et A. Benouaich-Amiel, « Temozolomide for low-grade gliomas », p. 7, 2007.
- [31] C. Izquierdo *et al.*, « Long-term impact of temozolomide on 1p/19q-codeleted low-grade glioma growth kinetics », *J Neurooncol*, vol. 136, n° 3, p. 533-539, févr. 2018, doi: 10.1007/s11060-017-2677-4.
- [32] M. Peyre *et al.*, « Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas », *Neuro-Oncology*, vol. 12, n° 10, p. 1078-1082, oct. 2010, doi: 10.1093/neuonc/noq055.
- [33] R. Liu *et al.*, « Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide », *Neuro-Oncology*, vol. 11, n° 1, p. 59-68, févr. 2009, doi: 10.1215/15228517-2008-063.
- [34] J. C. Buckner *et al.*, « Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma », *New England Journal of Medicine*, vol. 374, n° 14, p. 1344-1355, avr. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1500925.
- [35] J. Pallud *et al.*, « Dynamic imaging response following radiation therapy predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas », *Neuro-Oncology*, vol. 14, n° 4, p. 496-505, avr. 2012, doi: 10.1093/neuonc/nos069.
- [36] F. Ducray *et al.*, « Ongoing and prolonged response in adult low-grade gliomas treated with radiotherapy », *J Neurooncol*, vol. 115, n° 2, p. 261-265, nov. 2013, doi: 10.1007/s11060-013-1224-1.

- [37] M. van den Bent *et al.*, « Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial », *The Lancet*, vol. 366, n° 9490, p. 985-990, sept. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67070-5.
- [38] L. Douw *et al.*, « Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up », *The Lancet Neurology*, vol. 8, n° 9, p. 810-818, sept. 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70204-2.
- [39] A. Rofes *et al.*, « Survey on current cognitive practices within the European Low-Grade Glioma Network: towards a European assessment protocol », *Acta Neurochir*, vol. 159, n° 7, p. 1167-1178, juill. 2017, doi: 10.1007/s00701-017-3192-2.
- [40] L. Taillandier, L. Capelle, et H. Duffau, *New Therapeutic Strategies in Low-grade Gliomas*. Nova Publishers, 2007.
- [41] T. Obara *et al.*, « Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit », *Front. Oncol.*, vol. 10, p. 574679, oct. 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.574679.
- [42] F. Pignatti *et al.*, « Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Cerebral Low-Grade Glioma », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, n° 8, p. 2076-2084, avr. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.08.121.
- [43] J. Pallud *et al.*, « Pregnancy increases the growth rates of WHO grade II gliomas », *Ann Neurol.*, p. NA-NA, 2009, doi: 10.1002/ana.21888.
- [44] T. Hanada, T. U. Rahayu, H. Yamahata, H. Hirano, T. Yoshioka, et K. Arita, « Rapid malignant transformation of low-grade astrocytoma in a pregnant woman: Malignant transformation of astrocytoma », *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 42, n° 10, p. 1385-1389, oct. 2016, doi: 10.1111/jog.13072.
- [45] M. Daras, C. Cone, et K. B. Peters, « Tumor progression and transformation of low-grade glial tumors associated with pregnancy », *J Neurooncol*, vol. 116, n° 1, p. 113-117, janv. 2014, doi: 10.1007/s11060-013-1261-9.
- [46] P. Metellus *et al.*, « Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis », *Acta Neuropathol*, vol. 120, n° 6, p. 719-729, déc. 2010, doi: 10.1007/s00401-010-0777-8.
- [47] S. Leu *et al.*, « IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival », *Neuro-Oncology*, vol. 15, n° 4, p. 469-479, avr. 2013, doi: 10.1093/neuonc/nos317.
- [48] The Cancer Genome Atlas Research Network, « Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas », *N Engl J Med*, vol. 372, n° 26, p. 2481-2498, juin 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1402121.
- [49] Z.-Y. Zhang *et al.*, « TERT promoter mutations contribute to IDH mutations in predicting differential responses to adjuvant therapies in WHO grade II and III diffuse gliomas », *Oncotarget*, vol. 6, n° 28, p. 24871-24883, sept. 2015, doi: 10.18632/oncotarget.4549.
- [50] S. V. Liubinas *et al.*, « IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas », *Epilepsia*, vol. 55, n° 9, p. 1438-1443, sept. 2014, doi: 10.1111/epi.12662.
- [51] M. M. J. Wijnenga *et al.*, « The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis », *Neuro-Oncology*, vol. 20, n° 1, p. 103-112, janv. 2018, doi: 10.1093/neuonc/nox176.
- [52] Y. Wang *et al.*, « Anatomical localization of isocitrate dehydrogenase 1 mutation: a voxel-based radiographic study of 146 low-grade gliomas », *Eur J Neurol*, vol. 22, n° 2, p. 348-354, févr. 2015, doi: 10.1111/ene.12578.
- [53] D. T. Di Carlo, H. Duffau, F. Cagnazzo, N. Benedetto, R. Morganti, et P. Perrini, « IDH wild-type WHO grade II diffuse low-grade gliomas. A heterogeneous family with different outcomes. Systematic review and meta-analysis », *Neurosurg Rev*, vol. 43, n° 2, p. 383-395, avr. 2020, doi: 10.1007/s10143-018-0996-3.

- [54] E. F. Chang *et al.*, « Multiinstitutional validation of the University of California at San Francisco Low-Grade Glioma Prognostic Scoring System: Clinical article », *JNS*, vol. 111, n° 2, p. 203-210, août 2009, doi: 10.3171/2009.2.JNS081101.
- [55] D. Ricard *et al.*, « Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment », *Annals of Neurology*, vol. 61, n° 5, p. 484-490, 2007, doi: 10.1002/ana.21125.
- [56] W. Taal *et al.*, « Treatment of large low-grade oligodendroglial tumors with upfront procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy with long follow-up: a retrospective cohort study with growth kinetics », *J Neurooncol*, vol. 121, n° 2, p. 365-372, janv. 2015, doi: 10.1007/s11060-014-1641-9.
- [57] T. D. Bourne et D. Schiff, « Update on molecular findings, management and outcome in low-grade gliomas », *Nature Reviews Neurology*, vol. 6, n° 12, p. 695-701, déc. 2010, doi: 10.1038/nrneurol.2010.159.
- [58] H. E. Leeper, A. A. Caron, P. A. Decker, R. B. Jenkins, D. H. Lachance, et C. Giannini, « IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas », *Oncotarget*, vol. 6, n° 30, p. 30295-30305, juill. 2015.
- [59] D. Schiff, P. D. Brown, et C. Giannini, « Outcome in adult low-grade glioma: The impact of prognostic factors and treatment », *Neurology*, vol. 69, n° 13, p. 1366-1373, sept. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000277271.47601.a1.
- [60] P. J. Killela *et al.*, « TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 110, n° 15, p. 6021-6026, avr. 2013, doi: 10.1073/pnas.1303607110.
- [61] M. Labussière *et al.*, « TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations », *British Journal of Cancer*, vol. 111, n° 10, p. 2024-2032, nov. 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.538.
- [62] J. E. Eckel-Passow *et al.*, « Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors », *New England Journal of Medicine*, vol. 372, n° 26, p. 2499-2508, juin 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1407279.
- [63] C. Petitjean et J.-N. Dacher, « A review of segmentation methods in short axis cardiac MR images », *Medical Image Analysis*, vol. 15, n° 2, p. 169-184, avr. 2011, doi: 10.1016/j.media.2010.12.004.
- [64] C. Gui, J. C. Lau, S. E. Kosteniuk, D. H. Lee, et J. F. Megyesi, « Radiology reporting of low-grade glioma growth underestimates tumor expansion », *Acta Neurochir*, vol. 161, n° 3, p. 569-576, mars 2019, doi: 10.1007/s00701-018-03783-3.
- [65] C. F. Freyschlag *et al.*, « Imaging practice in low-grade gliomas among European specialized centers and proposal for a minimum core of imaging », *J Neurooncol*, vol. 139, n° 3, p. 699-711, sept. 2018, doi: 10.1007/s11060-018-2916-3.
- [66] S. C. Thust *et al.*, « Glioma imaging in Europe: A survey of 220 centres and recommendations for best clinical practice », *Eur Radiol*, vol. 28, n° 8, p. 3306-3317, août 2018, doi: 10.1007/s00330-018-5314-5.
- [67] M. van den Bent *et al.*, « Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas », *The Lancet Oncology*, vol. 12, n° 6, p. 583-593, juin 2011, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70057-2.
- [68] E. Mandonnet *et al.*, « Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas », *Annals of Neurology*, vol. 53, n° 4, p. 524-528, 2003, doi: 10.1002/ana.10528.
- [69] B. H. Menze *et al.*, « The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS) », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 34, n° 10, p. 1993-2024, oct. 2015, doi: 10.1109/TMI.2014.2377694.
- [70] F. Isensee, P. Kickingereder, W. Wick, M. Bendszus, et K. H. Maier-Hein, « Brain Tumor Segmentation and Radiomics Survival Prediction: Contribution to the BRATS 2017 Challenge », in *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries*, vol. 10670, A. Crimi, S. Bakas, H. Kuijf, B. Menze, et M. Reyes, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2018, p. 287-297.

- [71] K. H. Zou *et al.*, « Statistical Validation of Image Segmentation Quality Based on a Spatial Overlap Index », *Academic Radiology*, vol. 11, n° 2, p. 12, 2004.
- [72] M. Ghaffari, A. Sowmya, et R. Oliver, « Automated Brain Tumor Segmentation Using Multimodal Brain Scans: A Survey Based on Models Submitted to the BraTS 2012–2018 Challenges », *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, vol. 13, p. 156-168, 2020, doi: 10.1109/RBME.2019.2946868.
- [73] A. S. Jakola, K. G. Moen, O. Solheim, et K.-A. Kvistad, « “No growth” on serial MRI scans of a low grade glioma? », p. 2.
- [74] E. A. Eisenhauer *et al.*, « New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) », *European Journal of Cancer*, vol. 45, n° 2, p. 228-247, janv. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [75] A. G. Sorensen *et al.*, « Comparison of Diameter and Perimeter Methods for Tumor Volume Calculation », *JCO*, vol. 19, n° 2, p. 551-557, janv. 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.551.
- [76] A. G. Sorensen, T. T. Batchelor, P. Y. Wen, W.-T. Zhang, et R. K. Jain, « Response criteria for glioma », *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 5, n° 11, p. 634-644, nov. 2008, doi: 10.1038/nconpc1204.
- [77] P. Schmitt, E. Mandonnet, A. Perdreau, et E. D. Angelini, « Effects of slice thickness and head rotation when measuring glioma sizes on MRI: in support of volume segmentation versus two largest diameters methods », *J Neurooncol*, vol. 112, n° 2, p. 165-172, avr. 2013, doi: 10.1007/s11060-013-1051-4.
- [78] M. Reuter, E. R. Gerstner, O. Rapalino, T. T. Batchelor, B. Rosen, et B. Fischl, « Impact of MRI head placement on glioma response assessment », *J Neurooncol*, vol. 118, n° 1, p. 123-129, mai 2014, doi: 10.1007/s11060-014-1403-8.
- [79] E. Mandonnet *et al.*, « Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm », *Neurosurg Rev*, vol. 31, n° 3, p. 263-269, juill. 2008, doi: 10.1007/s10143-008-0128-6.
- [80] P. Dequidt *et al.*, « Assigning a new glioma grade label ground-truth for the BraTS dataset using radiologic criteria », in *2020 Tenth International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA)*, nov. 2020, p. 1-6, doi: 10.1109/IPTA50016.2020.9286707.
- [81] W. A. Willinek et C. K. Kuhl, « 3.0 T Neuroimaging: Technical Considerations and Clinical Applications », *Neuroimaging Clinics of North America*, vol. 16, n° 2, p. 217-228, mai 2006, doi: 10.1016/j.nic.2006.02.007.
- [82] C. Owsley, R. Sekuler, et D. Siemsen, « Contrast sensitivity throughout adulthood », *Vision Research*, vol. 23, n° 7, p. 689-699, janv. 1983, doi: 10.1016/0042-6989(83)90210-9.
- [83] A. Darlix *et al.*, « IDH mutation and 1p19q codeletion distinguish two radiological patterns of diffuse low-grade gliomas », *J Neurooncol*, vol. 133, n° 1, p. 37-45, mai 2017, doi: 10.1007/s11060-017-2421-0.
- [84] R. L. Delfanti *et al.*, « Imaging correlates for the 2016 update on WHO classification of grade II/III gliomas: implications for IDH, 1p/19q and ATRX status », *J Neurooncol*, vol. 135, n° 3, p. 601-609, déc. 2017, doi: 10.1007/s11060-017-2613-7.
- [85] H. K. Bø, O. Solheim, A. S. Jakola, K.-A. Kvistad, I. Reinertsen, et E. M. Berntsen, « Intra-rater variability in low-grade glioma segmentation », *J Neurooncol*, vol. 131, n° 2, p. 393-402, janv. 2017, doi: 10.1007/s11060-016-2312-9.
- [86] E. Mandonnet, L. Capelle, et H. Duffau, « Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns », *J Neurooncol*, vol. 78, n° 2, p. 179-185, juin 2006, doi: 10.1007/s11060-005-9084-y.
- [87] K. Ohashi *et al.*, « Ki-ras mutations and p53 protein expressions in intrahepatic cholangiocarcinomas: Relation to gross tumor morphology », *Gastroenterology*, vol. 109, n° 5, p. 1612-1617, nov. 1995, doi: 10.1016/0016-5085(95)90650-9.
- [88] Y.-H. Huang, Y.-C. Chang, C.-S. Huang, T.-J. Wu, J.-H. Chen, et R.-F. Chang, « Computer-aided diagnosis of mass-like lesion in breast MRI: Differential analysis of the 3-D morphology between benign and malignant tumors », *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 112, n° 3, p. 508-517, déc. 2013, doi: 10.1016/j.cmpb.2013.08.016.



- [89] O. Grove *et al.*, « Quantitative Computed Tomographic Descriptors Associate Tumor Shape Complexity and Intratumor Heterogeneity with Prognosis in Lung Adenocarcinoma », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 3, p. e0118261, mars 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0118261.
- [90] H. Georgiou, M. Mavroforakis, N. Dimitropoulos, D. Cavouras, et S. Theodoridis, « Multi-scaled morphological features for the characterization of mammographic masses using statistical classification schemes », *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 41, n° 1, p. 39-55, sept. 2007, doi: 10.1016/j.artmed.2007.06.004.
- [91] M. A. Mazurowski, K. Clark, N. M. Czarnek, P. Shamsesfandabadi, K. B. Peters, et A. Saha, « Radiogenomics of lower-grade glioma: algorithmically-assessed tumor shape is associated with tumor genomic subtypes and patient outcomes in a multi-institutional study with The Cancer Genome Atlas data », *J. Neurooncol.*, vol. 133, n° 1, p. 27-35, 2017, doi: 10.1007/s11060-017-2420-1.
- [92] J. Pérez-Beteta *et al.*, « Tumor Surface Regularity at MR Imaging Predicts Survival and Response to Surgery in Patients with Glioblastoma », *Radiology*, vol. 288, n° 1, p. 218-225, avr. 2018, doi: 10.1148/radiol.2018171051.
- [93] B. G. Baumert *et al.*, « Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study », *The Lancet Oncology*, vol. 17, n° 11, p. 1521-1532, nov. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30313-8.
- [94] K. Tomczak, P. Czerwińska, et M. Wiznerowicz, « Review The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge », *wo*, vol. 1A, p. 68-77, 2015, doi: 10.5114/wo.2014.47136.
- [95] K. Aloui, A. Naït-Ali, et S. Naceur, « A New Useful Biometrics Tool Based on 3D Brain Human Geometrical Characterizations », *JSIP*, vol. 03, n° 02, p. 198-207, 2012, doi: 10.4236/jsip.2012.32027.
- [96] H. Duffau et L. Capelle, « Preferential brain locations of low-grade gliomas: Comparison with glioblastomas and review of hypothesis », *Cancer*, vol. 100, n° 12, p. 2622-2626, juin 2004, doi: 10.1002/cncr.20297.
- [97] J. S. Spratt, « The gross rates of growth of human mammary carcinoma », n° 2, p. 6.
- [98] P. W. Sullivan et S. E. Salmon, « Kinetics of tumor growth and regression in IgG multiple myeloma », *J. Clin. Invest.*, vol. 51, n° 7, p. 1697-1708, juill. 1972, doi: 10.1172/JCI106971.
- [99] P. Tracqui, G. C. Cruywagen, D. E. Woodward, G. T. Bartoo, J. D. Murray, et E. C. Alvord, « A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth », *Cell Prolif*, vol. 28, n° 1, p. 17-31, janv. 1995, doi: 10.1111/j.1365-2184.1995.tb00036.x.
- [100] D. L. Silbergeld, « Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain », *J. Neurosurg.*, vol. 86, p. 7, 1997.
- [101] J. D. Murray, « Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications, Third Edition », p. 839.
- [102] D. E. Woodward, J. Cook, P. Tracqui, G. C. Cruywagen, J. D. Murray, et E. C. Alvord, « A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection », *Cell Prolif*, vol. 29, n° 6, p. 269-288, juin 1996, doi: 10.1111/j.1365-2184.1996.tb01580.x.
- [103] F. G. Blankenberg *et al.*, « The Influence of Volumetric Tumor Doubling Time, DNA Ploidy, and Histologic Grade on the Survival of Patients with Intracranial Astrocytomas », p. 12, 1995.
- [104] P. K. Burgess, P. M. Kulesa, J. D. Murray, et E. C. Alvord, « The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas », *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 56, n° 6, p. 704-713, juin 1997.
- [105] A. Giese, L. Kluwe, B. Laube, H. Meissner, M. E. Berens, et M. Westphal, « Migration of human glioma cells on myelin », *Neurosurgery*, vol. 38, n° 4, p. 755-764, avr. 1996.
- [106] K. R. Swanson, E. C. Alvord, et J. D. Murray, « A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter », *Cell Proliferation*, vol. 33, n° 5, p. 317-329, oct. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2184.2000.00177.x.

- [107] K. R. Swanson, C. Bridge, J. D. Murray, et E. C. Alvord, « Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion », *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 216, n° 1, p. 1-10, déc. 2003, doi: 10.1016/j.jns.2003.06.001.
- [108] I. Rekik *et al.*, « Tumor growth parameters estimation and source localization from a unique time point: Application to low-grade gliomas », *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 117, n° 3, p. 238-249, mars 2013, doi: 10.1016/j.cviu.2012.11.001.
- [109] F. Laigle-Donadey *et al.*, « Correlations between molecular profile and radiologic pattern in oligodendroglial tumors », *Neurology*, vol. 63, n° 12, p. 2360-2362, déc. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000148642.26985.68.
- [110] H. L. P. Harpold, E. C. Alvord, et K. R. Swanson, « The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion », *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, vol. 66, n° 1, p. 1-9, janv. 2007, doi: 10.1097/nen.0b013e31802d9000.
- [111] J. Rees *et al.*, « Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation », *European Journal of Radiology*, vol. 72, n° 1, p. 54-64, oct. 2009, doi: 10.1016/j.ejrad.2008.06.013.
- [112] M. Badoual *et al.*, « Oedema-based model for diffuse low-grade gliomas: application to clinical cases under radiotherapy », *Cell Prolif.*, vol. 47, n° 4, p. 369-380, août 2014, doi: 10.1111/cpr.12114.
- [113] B. Ribba *et al.*, « A Tumor Growth Inhibition Model for Low-Grade Glioma Treated with Chemotherapy or Radiotherapy », *Clin Cancer Res*, vol. 18, n° 18, p. 5071-5080, sept. 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0084.
- [114] P. Mazzocco *et al.*, « Prediction of Response to Temozolomide in Low-Grade Glioma Patients Based on Tumor Size Dynamics and Genetic Characteristics », *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, vol. 4, n° 12, p. 728-737, déc. 2015, doi: 10.1002/psp4.54.
- [115] C. Gerin *et al.*, « Quantitative characterization of the imaging limits of diffuse low-grade oligodendrogliomas », *Neuro-Oncology*, vol. 15, n° 10, p. 1379-1388, oct. 2013, doi: 10.1093/neuonc/not072.
- [116] A. Kassambara, « Practical Guide to Principal Component Methods in R », p. 170.
- [117] S. Dreiseitl et L. Ohno-Machado, « Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review », *Journal of Biomedical Informatics*, vol. 35, n° 5-6, p. 352-359, oct. 2002, doi: 10.1016/S1532-0464(03)00034-0.
- [118] M. El Sanharawi et F. Naudet, « Comprendre la régression logistique », *Journal Français d'Ophthalmologie*, vol. 36, n° 8, p. 710-715, oct. 2013, doi: 10.1016/j.jfo.2013.05.008.

## Communications et publications

Congrès National CORESA 2018, 12-14 Novembre 2018, Poitiers : Une méthode originale basée sur l'IRM pour évaluer le phénotype infiltrant des gliomes de bas grade

*Cyril Brzenczek, Fabien Rech, Yann Gaudeau, Sophie Mézières, Tiphaine Obara, Marie Blonski, Luc Taillandier, Jean-Marie Moureaux*

Congrès international IPTA 2020, 9-12 novembre 2020, Paris: An original MRI-based method to quantify the Diffuse Low-Grade Glioma brain infiltration

*Cyril Brzenczek, Sophie Mézières, Yann Gaudeau, Marie Blonski, Fabien Rech, Tiphaine Obara, Luc Taillandier, Jean-Marie Moureaux*

Article Frontiers Oncology : Adult diffuse low-grade gliomas: 35-year experience Nancy France Neurooncology Unit

*Tiphaine Obara, Marie Blonski, Cyril Brzenczek, Sophie Mézières, Yann Gaudeau, Celso Pouget, Guillaume Gauchotte, Antoine Verger, Guillaume Vogin, Jean-Marie Moureaux, Hugues Duffau, Fabien Rech, Luc Taillandier*

Frontiers in Oncology, Frontiers, 28 October 2020, 10, pp.574679. {10.3389/fonc.2020.574679}. {hal-03024376}

<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.574679>

# An original MRI-based method to quantify the Diffuse Low-Grade Glioma brain infiltration

Cyril Brzenczek  
Université de Lorraine, CNRS, CRAN  
F-54000 Nancy, France  
cyril.brzenczek@univ-lorraine.fr

Marie Blonski  
Université de Lorraine, CNRS, CRAN  
F-54000 Nancy, France  
Département de Neurologie, Centre  
Hospitalo-Universitaire (CHRU)  
54035 Nancy, France  
m.blonski@chru-nancy.fr

Luc Taillandier  
Université de Lorraine, CNRS, CRAN  
F-54000 Nancy, France  
Département de Neurologie, Centre  
Hospitalo-Universitaire (CHRU)  
54035 Nancy, France  
l.taillandier@chru-nancy.fr

Sophie Mézières  
Université de Lorraine, CNRS, Inria,  
IECL  
F-54500 Nancy, France  
sophie.mezieres@univ-lorraine.fr

Fabien Rech  
Université de Lorraine, CNRS, CRAN  
F-54000 Nancy, France  
Département de Neurochirurgie, Centre  
Hospitalo-Universitaire (CHRU)  
54035 Nancy, France  
f.rech@chru-nancy.fr

Jean-Marie Moureaux  
Université de Lorraine, CNRS, CRAN  
F-54000 Nancy, France  
jean-marie.moureaux@univ-lorraine.fr

Yann Gaudeau  
Université de Lorraine, CNRS, CRAN  
F-54000 Nancy, France  
Université de Strasbourg, UNISTRA  
67000, Strasbourg, France  
yann.gaudeau@unistra.fr

Tiphaine Obara  
Université de Lorraine, CNRS, CRAN  
F-54000 Nancy, France  
t.obara@chru-nancy.fr

**Abstract**— Gliomas are the most common form of primary brain tumors. Diffuse Low-Grade Gliomas (Grade II gliomas in the World Health Organization classification of 2016), are slow growing tumors. Neuro-oncologists estimate the tumor size, which is the current gold standard in the assessment of response to therapies. However, tumor evolution remains in many cases unpredictable, likely because it relies on other parameters which have not yet been studied. One of these parameters is the tumor morphology, which seems to be very relevant to assess tumor evolution and response to one treatment. To our knowledge, there is no tool that allows to quantify glioma morphology in the spatial dimension, using a single measure. We propose in this work a new tool allowing to quantify glioma morphology, easy to implement and to interpret for Neuro-oncologists. Ours results shows that there could be various morphologies amongst diffuse low-grade gliomas and that we could follow-up the morphology, especially during response to longitudinal treatment. We will discuss the method by comparing our results with previously published works on glioma morphology before presenting our perspectives.

**Keywords**— Brain, Diffuse Low-Grade Glioma (DLGG), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Morphology, Segmentation

## I. INTRODUCTION

Diffuse Low-Grade Gliomas (DLGG) are treated by surgery, chemotherapy and/or radiotherapy but prognosis remains lethal with a median overall survival according to the series between 10 to 18 years [1] [2].

However, there is a large variability in survival between DLGG subgroups, which could be defined using specific clinical, radiological, pathological or genetic alterations status [3] [4].

Since the years 2000, volumetric measurement is more reliable, because it is based on digital images, using three diameters measurement, or tumor delineation and volume obtained by computation. DLGG have an average Mean Tumor Diameter Growth Rate (MTDGR) of 4 mm/year (from 1 to 8 mm/year) and an inverse correlation between MTDGR and survival has been shown [5]. This important variability

reflects the heterogeneity of DLGG [6] often understood as monomorphic.

The volume and its evolution are major parameters, but they cannot be used alone to describe a glioma. Neuro-oncologists know that, for the same volume, the DLGG shape of different patients may be bulky (spherical), or not. It would indeed appear that the cancer cells diffuse faster along the white matter tracts [7], which can give an elongated or star-shaped appearance of the tumor.

Tumor shapes have been studied in other cancers. A relationship seems to exist between border irregularities and a malignant feature of the breast adenocarcinoma [8], pointing out the possibility to use shape features to discriminate benign and malignant tumors with an accuracy of 86% [9]. In lung adenocarcinoma, a relationship was found between shape features and survival [10]. As findings suggest, tumoral shape could be an informative variable to study.

Only a few studies have investigated the shape of gliomas. One study was focused on glioblastoma (WHO 2016 grade IV glioma) [11], and a relationship between certain shape features and genetic alterations of grade II and III gliomas have been described in [12]. Practically speaking, the method defined in [8] was developed for bidimensional images, thus it cannot be used as it to investigate the morphology from three-dimensional Magnetic Resonance Imaging (MRI). Finally, the method defined in [12] is challenging to compute and it gives three different variables related to the tumor morphology. These methods cannot be used in clinical practice.

To circumvent this drawback, we propose in this article a new method to produce a single measurement quantifying the three-dimensional morphology of DLGG which combines the two following advantages:

- The method is easy to implement and to use in clinical practice, and
- It provides a single variable that is simple for clinicians to interpret

Our aim is to allow clinicians to quantify simply and follow both glioma volume and morphology (see Fig. 1) in order to detect a possible infiltration/desinfiltration along specific white matter tracts that could lead to irreversible cognitive damage in case of infiltration.

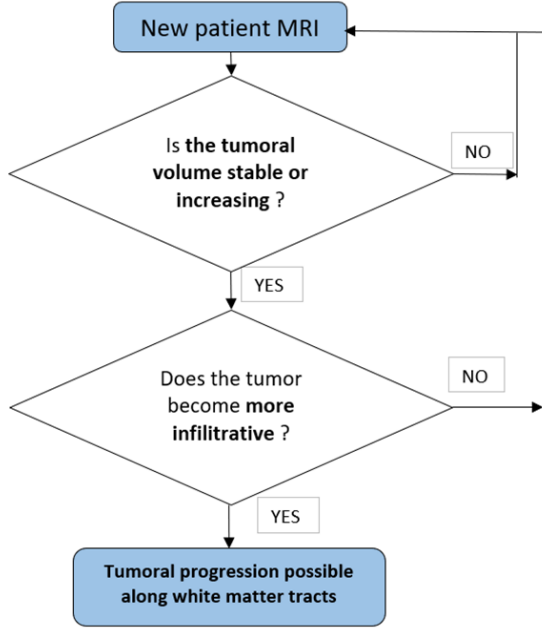


Fig. 1 DLGG long-term volume and morphology follow-up flowchart

Because the chemotherapy is a standard treatment for DLGG, and because Neuro-oncologist try to assess the DLGG evolution during and after this treatment (Fig. 1), we will show that our method could be particularly useful (by answering the second question of Fig. 1) in the clinical context to evaluate the tumor morphology evolution over time.

We will first present in the following section Methods our original shape feature, and secondly, other shape features to be compared with, before illustrating in the section Results how it could be used to follow a glioma morphology.

## II. METHODS

### A. Patient population

All patient data were extracted from the Nancy University Hospital DLGG database. This first work includes 26 patients treated for DLGG and that have imaging data containing a Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sequence available before chemotherapy with Temozolomide (TMZ).

### B. Imaging data

Tumor border delineation on each slice of digital MRI is the European recommendation to quantify properly the tumor volume [13]. Tumor delineation was done by drawing an outline of abnormality, using the software MIPAV (NIH MIPAV V9.0.0), for the 26 above mentioned FLAIR sequences before chemotherapy and validated by a Neuro-oncologist expert (with >20 years of experience).

Then, delineations on MRI have been transformed into a binary mask with voxels invaded by the tumor set to an intensity of 1.

### C. Image Analysis

#### 1) Construction of our new morphology index

#### a) Barycenter and sphere of equivalent volume

The tumor binary mask obtained on MIPAV is processed on MATLAB (MathWorks MATLAB V2018b). The first step is the definition of a voxel volume:

$$V_{Voxel} = X \times Y \times Z \quad (1)$$

where X, Y and Z are the resolutions in mm in the three dimensions. The voxel volume is used to obtain the tumor volume:

$$V_{Tot} = n_{Vox} * V_{Voxel} \quad (2)$$

where  $V_{Tot}$  is the tumor volume and  $n_{Vox}$  the number of tumoral voxels. Then voxel coordinates are averaged in order to define the tumor barycenter coordinates:

$$\overline{OB} \begin{pmatrix} \bar{x} \\ \bar{y} \\ \bar{z} \end{pmatrix} \quad (4)$$

where B is the barycenter of the tumor, O the origin of the orthonormal system.

A sphere of equivalent tumor volume ( $V_{Tot}$ ) in  $cm^3$  is then constructed around the barycenter (see Fig. 2) using:

$$R = \sqrt[3]{\frac{3V_{Tot}}{4\pi}} \quad (5)$$

where R is the radius of the sphere of equivalent volume in cm.

The volume is then decomposed into two parts, an Intra Sphere tumor Volume (ISV), i.e. inside the sphere of equivalent volume (in red on Fig.2), and an Extra Sphere tumor Volume (ESV) outside the sphere, both expressed in  $cm^3$ .

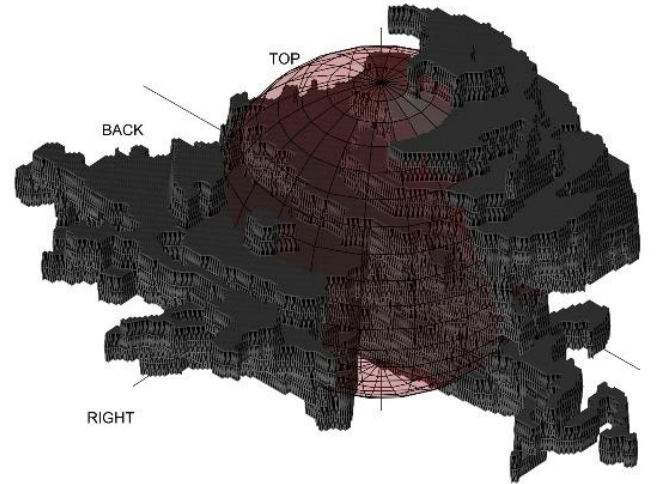


Fig. 2 A tumor (grey) and its sphere of equivalent volume (red)

#### b) Intra and extra sphere volume ratio

We can then define the Intra Sphere Volume Ratio (ISVR) and the Extra Sphere Volume Ratio (ESVR) in % by:

$$ISVR = \frac{ISV}{V_{Tot}} \quad (6)$$

$$ESVR = \frac{ESV}{V_{Tot}} \quad (7)$$

Consequently, considering an initially spherical tumor, which is growing in a homogenous way, will lead to a high ISVR and a low ESVR. In the opposite, if the tumor tends to infiltrate the brain in a preferential direction, its morphology will differ from the initial sphere, leading to a higher ESVR and a decreasing ISVR.

In the rest of the paper we will use only ESVR as

$$ESVR = 1 - ISVR$$

## 2) Other useful morphology indicators

For comparison purpose, we define a simple first indicator of the tumor's ability to be far from the barycentre of the mass the two-diameter ratio. The second indicator used for comparison is a two-dimensional morphological feature already defined in the literature [8] : the radial distance standard deviation.

### a) Two-Diameter Ratio

We can compute the distance of each voxel from the barycentre, thus defining the voxel of maximal distance. This gives us the radius of the sphere constructed around the barycentre that surrounds the whole tumor. The radius of the surrounding sphere is transformed into a diameter to produce the Surrounding Sphere Diameter (SSD).

We define the Two Diameter Ratio (TDR) in % as:

$$TDR = SSD/SEVD \quad (8)$$

where SSD is the Surrounding Sphere Diameter and SEVD the Sphere of Equivalent Volume Diameter defined by multiplying the radius obtained in (6) by 2.

If the tumor is bulky (spherical), SSD and SEVD will be close, and the Two Diameter Ratio will be close to 1. The more the tumor is present far from a spherical tumor of the same volume, the more the Two Diameter Ratio is high.

### b) Radial distance standard deviation

As already described in [8], and evaluated for gliomas in [12], the radial distance is computed for each point of the mass borderline. The mean radial distance, and the standard deviation (relative to the mean radial distance) are calculated for all the patients. This standard deviation is the Radial Distance Standard Deviation (RDSD) described by the authors.

Radial Distance Standard Deviation is described as a descriptor of tumor border regularity on bidimensional images. If the tumor is bulky, it appears as a circle on the MRI slice, then RDSD is close to 0 because the radial distance of each point is equal to the mean radial distance. The more star-shaped the tumor on the MRI slice is, the more the Radial Distance Standard Deviation tends towards 1.

### D. Statistical analysis

Because an infiltrating tumor could be elongated or star-shaped, we will check our proposed method (i.e. ESVR) ability to detect both behaviors.

Comparing correlation between ESVR and the Two Diameter Ratio could show the ability of ESVR to increase for tumors with tumoral parts far from the center. Comparing

correlation between ESVR and the Radial Distance Standard Deviation could also show the ability of ESVR to increase when the centered slice of the tumor shows irregular, star-shaped border.

We also want to show that the tumor volume isn't linked to any of these morphological features.

Since it is difficult to assess that there is a strictly linear relation between our new (ESVR), Two Diameter Ratio and the Radial Distance Standard Deviation, and between shape features and tumor volume, Spearman correlation test was used.

Spearman correlation tests (two-sided, confidence level = 0.95) with their respective p-values has been done using the software R.

## III. RESULTS

### A. Morphology of tumors population

We present in Fig. 3 the distribution of ESVR values before chemotherapy for our 26 patients.

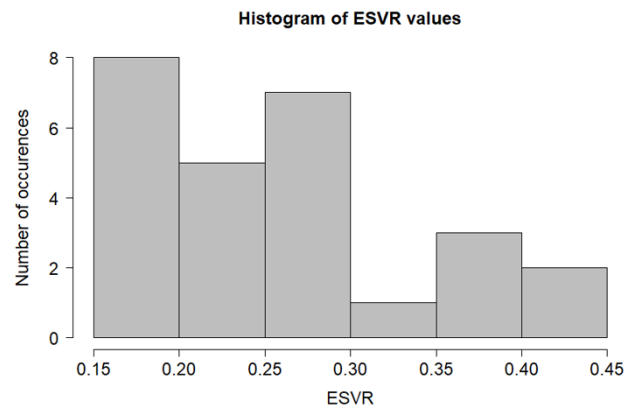


Fig. 3 ESVR values distribution of 26 DLGG before chemotherapy

We can see that a large majority of our patients showed an  $ESVR < 30\%$  (20 patients out of 26), but that there were 6 patients that showed high  $ESVR$  value ( $> 30\%$ ).

All median and range values for  $ESVR$ ,  $TDR$  and  $RDSD$  are presented in the Table I.

TABLE I.  $ESVR$ ,  $TDR$  &  $RDSD$  MEDIAN & RANGE VALUES (26 PATIENTS, BEFORE CHEMOTHERAPY)

Morphological feature	Indicator	Value
Extra Sphere Volume Ratio (ESVR)	Median	0.25
	Range	[0.16 – 0.42]
Two Diameter Ratio (TDR)	Median	1.61
	Range	[1.39 – 2.08]
Radial Distance Standard Deviation (RDSD)	Median	0.14
	Range	[0.08 – 0.19]

Our method shown a median  $ESVR$  of 0.25 with the bulkiest (spherical) tumor having an  $ESVR$  of 0.16.

The median of Two Diameter Ratio values was 1.61 but showed that some tumors can be present far from the tumor center, with some  $SSD$  values up to 2 times the Sphere of Equivalent Volume (Maximum = 2.08).

Finally, median Radial Distance Standard Deviation is 0.14 which seems to be comparable to values obtained in [12].

The smallest Radial Distance Standard Deviation on an MRI slice was 0.08.

### B. Morphology follow-up

Because DLGG morphology could change, we are presenting here for illustrative purpose, a DLGG volume and ESVR follow-up over time (Fig. 4). We can see in the second half part of the curves that despite the volume (here in blue, expressed as the Mean Tumor Diameter in cm) stays relatively stable, ESVR (in orange) seems to increase.

This result is in accordance with our assumption that DLGG morphology can change. Thus the ESVR, should be considered additionally to the tumor volume and could bring new information on tumoral behaviour.

### C. Relations between shape features

Spearman correlation coefficient between our ESVR and the Two Diameter Ratio was 0.84, showing a strong correlation significantly confirmed by the p-value =  $1.93 \times 10^{-6}$ .

Spearman correlation coefficient between our ESVR and the Radial Distance Standard Deviation was 0.71, showing a significantly moderately strong correlation confirmed by the p-value =  $7.02 \times 10^{-5}$ .

The lowest Spearman correlation coefficient (= 0.61) was obtained between the Two Diameter Ratio and the Radial Distance Standard Deviation, showing a significantly moderate correlation with the p-value = 0.001.

### D. Relation between shape features and volume

The median tumor volume of our database was 120 cm<sup>3</sup>. Tumor volume ranges from 13 to 488 cm<sup>3</sup>.

The volume showed no correlation with ESVR, TDR or RDSD. The correlation coefficients were respectively -0.23, -0.30 and -0.10 and all tests showed non significant p-values 0.24, 0.13, 0.61.

## IV. DISCUSSION

### A. DLGG morphology

These first results emphasize the importance of assessing the DLGG morphology in order to prevent and follow changes, that is, possible infiltration in sensitive parts of the brain.

Indeed, first, it seems there is no correlation between the volume (which is the major parameter in DLGG follow-up) and any morphological features. Secondly, these features can significantly vary from a patient to another with equivalent tumor volumes. Finally, it has been shown for other cancers that a change in morphology has a strong relationship with cancer aggressiveness.

### B. Shape feature limits

The Radial Distance Standard Deviation seems to be related to the DLGG genotype [12]. However, this method is suitable for bidimensional images only, and thus can lead to information loss if the infiltrative part of the tumor is not present in the slice investigated by the Radial Distance Standard Deviation technique.

This information loss probably explains why we observed the less significant correlation coefficient of morphological features between the Radial Distance Standard Deviation and the Two Diameter Ratio.

The Two Diameter Ratio is a very simple estimator; it is interesting because it clearly quantifies the ability of a DLGG to go far from its centre. Thus, it is useful for comparison purpose with other shape features.

However, it is also limited because it only considers the tumoral part at the furthest distance. A morphological variation anywhere else cannot be thus detected by TDR.

Finally, other shape features presented in [12] are likely very informative, but because the authors used several features to describe morphology, it could be challenging to be interpreted by the clinicians.

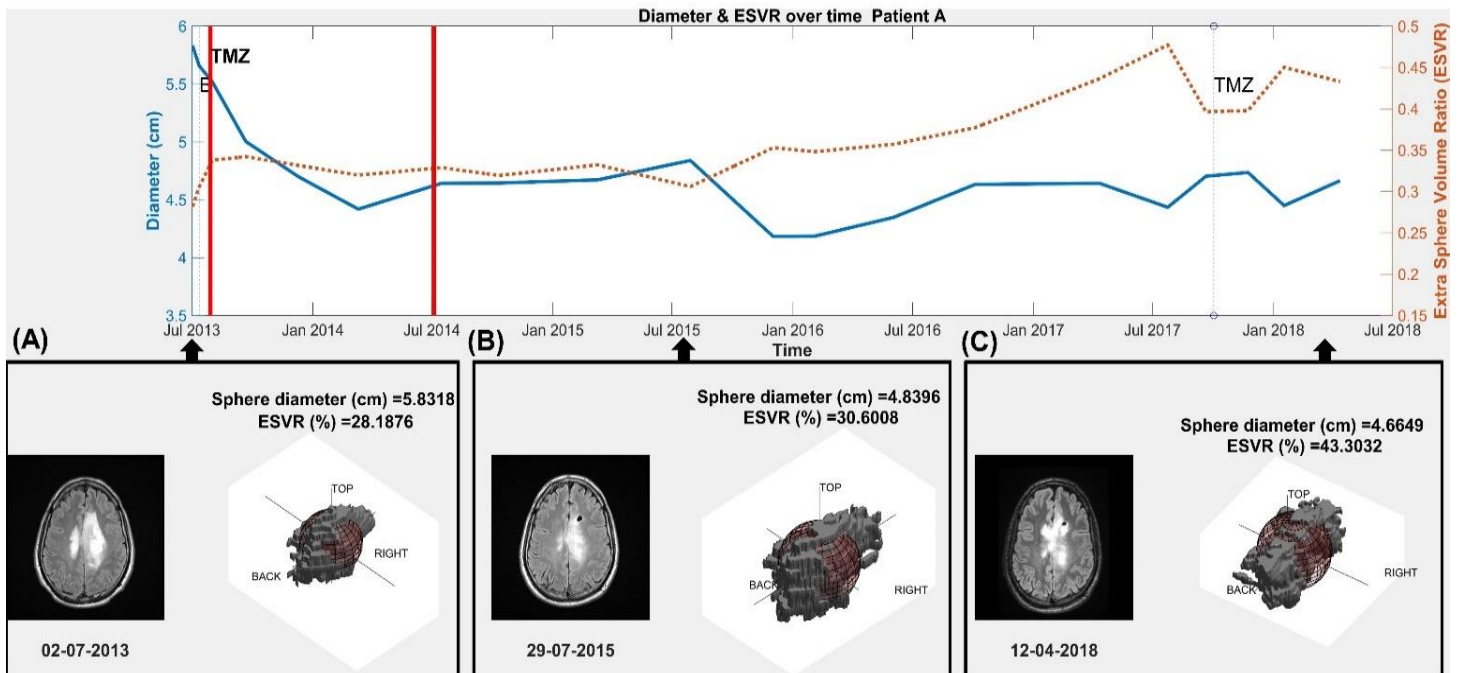


Fig. 4 Example of DLGG volume (Diameter in cm) in blue, and morphology (ESVR in %) in orange, follow-up for a given patient

### C. Toward a new tool for DLGG assessment

In this paper, we showed that a new parameter could be extracted from brain MRI of patients followed for a DLGG: the Extra Sphere Volume Ratio. It can quantify the infiltrative morphology, both with irregular border and/or an elongated phenotype.

Interestingly, this parameter does not require the use of supplementary tools during the image acquisition process. He is usable in three-dimensional MRIs and returns a single value easy to interpret.

We showed that the ESVR could bring a new and different information compared to the volume alone. Indeed, two patients with the same volume can have different ESVR as the volume is not correlated to any morphological features.

Moreover, this new parameter could be helpful in considering the infiltration of the tumor. This is of main importance to plan future treatment before the infiltration of crucial parts of the brain, as it can have substantial consequences for the surgical possibilities.

Therefore, ESVR seems to be relevant to describe the tumor morphology beyond the volume and should then be integrated as a new tool for assessing DLGG evolution and offering a more personalized medicine.

### V. CONCLUSION

In this work, we have proposed a new MRI-based method to quantify DLGG brain infiltration thanks to the computation of extra and intra-sphere volume ratios. Our results have shown the ability of ESVR to describe the tumor morphology and the ability of the tumor to spread far from its center.

It also suggests that the volume, as a single variable clinically used to describe low-grade gliomas is not sufficient.

Therefore, considering easy and fast ESVR computation, Neuro-oncologists could quantify how the brain is invaded by the tumor and guide the treatment strategy with a more specific patient-based decision in order to maximize the onco-functional balance.

Finally, ESVR could thus become a simple parameter, available in daily practice and able to give Neuro-oncologists functional information using only anatomical knowledge and conventional MRI sequences.

### VI. FUTURE WORK

Our first main idea is to investigate the use of shape features as the ESVR in a machine learning scheme, in order to predict the effectiveness of the chemotherapy for a specific patient considering his genotype, tumor volume and morphology.

Secondly, because there is a strong importance of the onco-functional balance in the case of DLGG, we want to quantify the Quality of Life (QoL) of our patients. We plan to investigate the link between ESVR variation and the apparition of new cognitive deficits, which could be related to the invasion of deep white matter tract by the tumoral cells, impairing patient QoL.

Both response prediction and QoL evaluation will help neuro-oncologist in their decision-making during patient follow-up. Indeed, predicting a bad response to chemotherapy, or the forthcoming apparition of cognitive symptoms, will bring new information that is currently unused, and will help

Neuro-oncologist to adopt a more patient-based treatment strategy.

### ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by the Université de Lorraine (UL) and by the Association pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales (ARTC).

All the patients have given written consent for their clinical data to be used for research purpose. This work is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

### REFERENCES

- [1] L. Capelle, D. Fontaine, E. Mandonnet, L. Taillandier, J. L. Golmard, L. Bauchet, J. Pallud, P. Peruzzi, M. H. Baron, M. Kujas, J. Guyotat, R. Guillevin, M. Frenay, S. Taillibert, P. Colin, V. Rigau, F. Vandebos, C. Pinelli, and H. Duffau, 'Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: Clinical article', *Journal of Neurosurgery*, vol. 118, no. 6, pp. 1157–1168, Jun. 2013, doi: 10.3171/2013.1.JNS.121.
- [2] M. J. McGirt, K. L. Chaichana, F. J. Attenello, J. D. Weingart, K. Than, P. C. Burger, A. Olivi, H. Brem, A. Quinones-Hinojosa, 'Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas', *Neurosurgery*, vol. 63, no. 4, pp. 700–707; author reply 707–708, Oct. 2008, doi: 10.1227/01.NEU.0000325729.41085.73.
- [3] S. Everhard, G. Kaloshi, E. Crinière, A. Benouaich-Amiel, J. Lejeune, Y. Marie, M. Sanson, M. Kujas, K. Mokhtari, K. Hoang-Xuan, JY. Delattre, and J. Thillet, 'MGMT methylation: a marker of response to temozolomide in low-grade gliomas', *Ann. Neurol.*, vol. 60, no. 6, pp. 740–743, Dec. 2006, doi: 10.1002/ana.21044.
- [4] J. E. Eckel-Passow, D. H. Lachance, A. M. Molinaro, K. M. Walsh, P. A. Decker, H. Sicotte, M. Pekmezci, T. Rice, M. L. Kosel, I. V. Smirnov, Gobinda Sarkar, A. A. Caron, T. M. Kollmeyer, C. E. Praska, A. R. Chada, C. Halder, H. M. Hansen, L. S. McCoy, P. M. Bracci, R. Marshall, S. Zheng, G. F. Reis, A. R. Pico, B. P. O'Neill, J. C. Buckner, C. Giannini, J. T. Huse, A. Perry, T. Tihan, M. S. Berger, S. M. Chang, M. D. Prados, J. Wiemels, J. K. Wiencke, M. R. Wrensch, and Robert B. Jenkins, 'Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors', *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 26, pp. 2499–2508, Jun. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1407279.
- [5] J. Pallud, E. Mandonnet, H. Duffau, M. Kujas, R. Guillevin, D. Galanaud, L. Taillandier, and L. Capelle, 'Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas', *Annals of Neurology*, vol. 60, no. 3, pp. 380–383, 2006, doi: 10.1002/ana.20946.
- [6] D. Ricard, G. Kaloshi, A. Amiel-Benouaich, J. Lejeune, Y. Marie, E. Mandonnet, M. Kujas, K. Mokhtari, S. Taillibert, F. Laigle-Donadey, A. F. Carpentier, A. Omuro, L. Capelle, H. Duffau, P. Cornu, R. Guillevin, M. Sanson, K. Hoang-Xuan, and JY. Delattre, 'Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment', *Annals of Neurology*, vol. 61, no. 5, pp. 484–490, 2007, doi: 10.1002/ana.21125.
- [7] I. Rekić, S. Allasonnière, O. Clatz, E. Geremia, E. Stretton, H. Delingette, and N. Ayache, 'Tumor growth parameters estimation and source localization from a unique time point: Application to low-grade gliomas', *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 117, no. 3, pp. 238–249, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.cviu.2012.11.001.
- [8] H. Georgioudis, M. Mavroforakis, N. Dimitropoulos, D. Cavouras, and S. Theodoridis, 'Multi-scaled morphological features for the characterization of mammographic masses using statistical classification schemes', *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 41, no. 1, pp. 39–55, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.artmed.2007.06.004.
- [9] Y.-H. Huang, Y.-C. Chang, C.-S. Huang, T.-J. Wu, J.-H. Chen, and R.-F. Chang, 'Computer-aided diagnosis of mass-like lesion in breast MRI: Differential analysis of the 3-D morphology between benign and malignant tumors', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 112, no. 3, pp. 508–517, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.cmpb.2013.08.016.
- [10] O. Grove, A. E. Berglund, M. B. Schabath, H. J. W. L. Aerts, A. Dekker, H. Wang, E. Rios Velazquez, P. Lambin, Y. Gu, Y. Balagurunathan, E. Eikman, R. A. Gatenby, S. Eschrich, and R. J.



- Gillies, 'Quantitative Computed Tomographic Descriptors Associate Tumor Shape Complexity and Intratumor Heterogeneity with Prognosis in Lung Adenocarcinoma', *PLOS ONE*, vol. 10, no. 3, p. e0118261, Mar. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0118261.
- [11] J. Pérez-Beteta, D. Molina-García, J. A. Ortiz-Alhambra, A. Fernández-Romero, B. Luque, E. Arregui, M. Calvo, J. M. Borrás, B. Meléndez, Á. Rodríguez de Lope, R. Moreno de la Presa, L. Iglesias Bayo, J. A. Barcia, J. Martino, C. Velásquez, B. Asenjo, M. Benavides, I. Herruzo, A. Revert, E. Arana, and V. M. Pérez-García, 'Tumor Surface Regularity at MR Imaging Predicts Survival and Response to Surgery in Patients with Glioblastoma', *Radiology*, vol. 288, no. 1, pp. 218–225, Apr. 2018, doi: 10.1148/radiol.2018171051.
- [12] M. A. Mazurowski, K. Clark, N. M. Czarnek, P. Shamsesfandabadi, K. B. Peters, and A. Saha, 'Radiogenomics of lower-grade glioma: algorithmically-assessed tumor shape is associated with tumor genomic subtypes and patient outcomes in a multi-institutional study with The Cancer Genome Atlas data', *J. Neurooncol.*, vol. 133, no. 1, pp. 27–35, 2017, doi: 10.1007/s11060-017-2420-1.
- [13] R. Soffiatti, B.G. Baumert, L. Bello, A. von Deimling, H. Duffau, M. Frénay, W. Grisold, R. Grant, F. Graus, K. Hoang-Xuan, M. Klein, B. Melin, J. Rees, T. Siegal, A. Smits, R. Stupp and W. Wick, 'Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO\* Task Force: Low-grade gliomas', *European Journal of Neurology*, vol. 17, no. 9, pp. 1124–1133, Sep. 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.



# Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit

Tiphaine Obara<sup>1,2</sup>, Marie Blonski<sup>1,2</sup>, Cyril Brzenczek<sup>1</sup>, Sophie Mézières<sup>3,4</sup>, Yann Gaudeau<sup>1</sup>, Celso Pouget<sup>5,6</sup>, Guillaume Gauchotte<sup>5,6</sup>, Antoine Verger<sup>7,8</sup>, Guillaume Vogin<sup>9,10</sup>, Jean-Marie Moureaux<sup>1</sup>, Hugues Duffau<sup>11,12</sup>, Fabien Rech<sup>13</sup> and Luc Taillandier<sup>1,2\*</sup>

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Christine Marosi,  
Medical University of Vienna, Austria

### Reviewed by:

Roberta Rudà,  
University Hospital of the City of Health  
and Science of Turin, Italy  
Rimas Vincas Lukas,  
Northwestern University,  
United States

### \*Correspondence:

Luc Taillandier  
l.taillandier@chru-nancy.fr

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neuro-Oncology and  
Neurosurgical Oncology,  
a section of the journal  
Frontiers in Oncology

**Received:** 20 June 2020

**Accepted:** 20 August 2020

**Published:** 28 October 2020

### Citation:

Obara T, Blonski M, Brzenczek C, Mézières S, Gaudeau Y, Pouget C, Gauchotte G, Verger A, Vogin G, Moureaux J-M, Duffau H, Rech F and Taillandier L (2020) Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. *Front. Oncol.* 10:574679. doi: 10.3389/fonc.2020.574679

<sup>1</sup> Centre de Recherche en Automatique Nancy France - UMR 7039 – BioSiS Department, Faculty of Medicine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, <sup>2</sup> Neurology Department, Neurooncology Unit, CHRU, Nancy, France, <sup>3</sup> Department of Mathematics, Elie Cartan Institute, Nancy, France, <sup>4</sup> INRIA Biology, Genetics and Statistics, Nancy, France, <sup>5</sup> Department of Pathology, CHRU, Nancy, France, <sup>6</sup> Centre de Ressources Biologiques, BB-0033-00035, CHRU Nancy, France, <sup>7</sup> Department of Nuclear Medicine and Nancyclotep Imaging Platform, CHRU Nancy, France, <sup>8</sup> IADI, INSERM U1254, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, <sup>9</sup> UMR 7365 CNRS, IMoPA Biopole Lorraine University Faculty of Medicine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, <sup>10</sup> Department of Radiation Therapy, Baclese Radiation Therapy Centre, Esch/Alzette, Luxembourg, <sup>11</sup> Department of Neurosurgery, Montpellier University Medical Center, Gui de Chaumiac Hospital, Montpellier, France, <sup>12</sup> Team “Plasticity of Central Nervous System, Stem Cells and Glial Tumors”, U1051 Laboratory, National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Institute for Neurosciences of Montpellier, Montpellier University Medical Center, Montpellier, France, <sup>13</sup> Department of Neurosurgery, CHRU, Nancy, France

**Background:** To report survival, spontaneous prognostic factors, and treatment efficacy in a French monocentric cohort of diffuse low-grade glioma (DLGG) patients over 35 years of follow-up.

**Methods:** A monocentric retrospective study of 339 patients diagnosed with a new DLGG between 01/01/1982 and 01/01/2017 was created. Inclusion criteria were patient age  $\geq 18$  years at diagnosis and histological diagnosis of WHO grade II glioma (according to 1993, 2007, and 2016 WHO classifications). The survival parameters were estimated using the Kaplan-Meier method with a 95% confidence interval. Differences in survival were tested for statistical significance by the log-rank test. Factors were considered significant when  $p \leq 0.1$  and  $p \leq 0.05$  in the univariate and multivariate analyses, respectively.

**Results:** A total of 339 patients were included with a median follow-up of 8.7 years. The Kaplan-Meier median overall survival was 15.7 years. At the time of radiological diagnosis, Karnofsky Performance Status score and initial tumor volume were significant independent prognostic factors. Oncological prognostic factors were the extent of resection for patients who underwent surgery and the timing of radiotherapy for those concerned. In this study, patients who had delayed radiotherapy (provided remaining low grade) did not have worse survival compared with patients who had early radiotherapy.

The functional capabilities of the patients were preserved enough so that they could remain independent during at least three quarters of the follow-up.

**Conclusion:** This large monocentric series spread over a long time clarifies the effects of different therapeutic strategies and their combination in the management of DLGG.

**Keywords:** diffuse low-grade glioma, prognosis, survival, quality of life, surgery, chemotherapy, radiation therapy

## HIGHLIGHTS

This article relates a long period (35 years) French neurooncology center experience concerning a cohort of DLGG patients. This is the first article describing an overview. The number of patients (339) is substantial for a monocentric approach. Our results confirm the importance of awake surgery with cortico-subcortical intraoperative stimulations, and identify prognostic factors consistent with other series already published. The analysis of overall survival was made by integrating patient's quality of life.

## INTRODUCTION

Diffuse low-grade gliomas are rare tumors (about 15% of gliomas) in young and middle-age adults (median age at diagnosis is around 40 years) at the interface of neuroscience and oncology (1–3). The conventional therapeutic approach with surgery, radiotherapy, alkylating agent-based chemotherapy has drastically changed in the last 15 years and allowed—a unique fact in oncology—doubling the median survival while preserving quality of life (QoL) without new therapeutic tools but just by progressing in the so-called onco-functional balance analysis (4). These advances are primarily related to awake functional surgery and its articulation with chemotherapy (5). Radiotherapy remains a subject of discussions concerning timing, optimal dose–volume distribution, and association or not with chemotherapy and its potential toxicity (6). Many questions continue to feed the debates, essentially related to the slow evolution of the heterogeneous disease, the succession different therapeutic steps adapted to each patient, and the limits of evidence-based medicine for this pathological profile (7). As a result, analysis of databases remain relevant (7). We report results from a single French center over a period of more than 35 years. We analyze spontaneous and therapeutic prognostic factors and survival for 339 patients with DLGG.

## METHODS

### Patients Selection

The patients selected were extracted from the neurooncology unit of the Nancy France University Hospital database containing more than 400 consecutive patients diagnosed with DLGG according to various WHO classifications over time between 01/01/1982 and 01/01/2017. To be included, patients

had to fulfill the following criteria: age  $\geq 18$  years at radiological diagnosis and pathological diagnosis of WHO grade II gliomas. Exclusion criteria were a medical follow-up not entirely carried out in Nancy, gliomatosis defined as involvement of 3 or more lobes except fronto-temporo-insular locations, and death not related to the tumor. All living patients provided written informed consent regarding the use of their data.

### Definitions and Concepts

Here, we introduce concepts and definitions used in the following parts and helpful for the reader's understanding. We have defined the “delayed treated” group as patients who didn't have any treatment within the 2 years following the radiological diagnosis, and the “early treated” group received at least a first-line treatment in this interval of time. Several types of first-line treatment were considered, including surgery alone (S), chemotherapy alone (CT), radiotherapy alone (RT), surgery + adjuvant chemotherapy (S+CT), surgery + adjuvant radiotherapy (S+RT), or chemotherapy + radiotherapy (CT+RT). Adjuvant treatments were administrated within the 3 months following the surgery or chemotherapy. Concerning surgery, gross total, subtotal, and partial resection are defined by no residual tumor volume, residue  $\leq 10$  and  $\geq 10$  cm<sup>3</sup> on flair-weighted MRI, respectively. The choice of these three groups resulted from a previous study evaluating the role of radical resection in DLGG (8). Patients who underwent radiotherapy were divided into three groups according to the timing of irradiation; in the “early radiotherapy” group, patients had irradiation at first- or second-line treatment; in the “delayed radiotherapy” group, patients had irradiation at least after the third line; the last group included patients with radiotherapy after malignant transformation.

### Treatment Practice

Two modalities of chemotherapy were used: temozolomide (TMZ) or a combination of procarbazine + CCNU + vincristine (PCV). TMZ was used conventionally (150 then 250 mg/m<sup>2</sup> orally, 5/28 days). The duration was variable over time. In general, treatment was prolonged as long as the patient responded subject to acceptable tolerance. The majority received from 12 to 24 cycles. We also used standard PCV with a majority of patients who received 3 to 6 cycles. Procarbazine was administered at the dose of 60 mg/m<sup>2</sup> orally per day on days 8 through 21 of each cycle, CCNU at a dose of 110 mg/m<sup>2</sup> on day 1 of each cycle, and vincristine at a dose of 1.4 mg/m<sup>2</sup> with a maximum dose of 2.0 mg administered intravenously on days 8 and 29 of each cycle. The cycle length was 6 to 8 weeks.

The modalities of radiotherapy were conventional. Patients received 54 to 59.4/60 Gy with standard 1.8 to 2 Gy each (prescribed to the isocenter) over a period of 6 weeks.

## Data Collection

The data used in this study were recovered from the 339 patients having met inclusion criteria. Clinical data included patient age, sex, date plus type of first symptoms (seizure, neurological trouble, headache) and Karnofsky Performance Status (KPS) score at diagnosis and during the follow up. Imaging data included location, number of involved lobes, contrast enhancement, and volume. The volumetric quantification was performed using the three diameters technique (9) at the beginning (films) and then using the manual segmentation under OsiriX software (digital imaging) (10). All volume evaluations were performed exclusively by two physicians (MB, LT) using the data provided by the following MRI sequences: T1-weighted before and after gadolinium injection, T2-weighted and fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sequences for the volumes. Concerning treatment, the following data were collected: type of surgery (conventional or functional-guided surgery), extent of resection, and the chemotherapeutic regimen (drugs, number of cycles). About pathology, diagnoses were made on the different WHO classifications (11–13). The main biomolecular variables KI67 index, 1p19q codeletion, and IDH mutation were also recovered if available. Malignant transformation was considered when histologically proven or when nodular and intense enhancement.

## Statistical Analysis

All data analyses were performed using R version 1.1. For descriptive statistics, we used numbers and percentages; for qualitative ones, variables; and for quantitative ones, medians and ranges. The starting point chosen for our analyses was the radiological diagnosis. Survival was calculated as the time from the radiological diagnosis until death. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method with a 95% confidence interval and differences tested by the log-rank test. To check the assumption of proportional hazards, we used graphical evaluation. To assess prognostic factors, univariate analysis was first performed using log-rank tests for qualitative variables and univariate Cox models for quantitative ones. Prognostic factors with  $p$  value  $\leq 0.1$  were considered as candidates for the multivariate Cox regression analysis. In the final analysis, only factors with  $p$  value  $\leq 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

### Patient Characteristics

Summary patient characteristics for the data sets used in this analysis are reported in **Table 1**. A total of 339 patients diagnosed were included. At radiological diagnosis, the median age was 38 years with a large part of patients diagnosed between 34 and 60 years. Epilepsy was the most common symptom leading to let on

**TABLE 1 |** Summary of epidemiological characteristics at radiological and histological diagnosis.

	Parameter	No.	%
<b>Patient sex</b>	female	151	44.5
	male	188	55.5
<b>Age in years</b>	]18;34]	181	53.4
	]34-60]	130	38.3
	]60-80]	28	8.3
<b>Median age in years (range)</b>		38 (18-80)	
<b>Symptom</b>	epilepsy	282	83.2
	neurological trouble	14	4.1
	headache	29	8.6
	incidental finding	14	4.1
<b>KPS score median (range)</b>		100% (50%-100%)	
<b>Tumor location</b>	frontal	171	50.4
	frontal + parietal	14	4.1
	frontal + temporal	10	2.9
	frontal + insular	34	10.0
	temporal	32	9.4
	temporal + insular	44	13.0
	parietal	16	4.7
	occipital	8	2.4
	multifocal	6	1.8
	basal ganglia	4	1.2
<b>Number of lobes involved</b>	1	227	66.9
	2	102	30
	$\geq 3$	10	3.1
<b>Tumor side</b>	right	156	46.0
	left	174	51.3
	bilateral	9	2.6
<b>Contrast enhancement</b>	no	254	74.9
	patchy	57	16.8
	nodular	18	5.3
	ring	8	2.4
	NA	2	0.6
<b>Tumor volume (in cm<sup>3</sup>)</b>	< 49	136	40.1
	$\geq 49$	134	39.5
	NA	69	20.4
<b>Biomolecular</b>	IDH mutated	128	37.8
	IDH nonmutated	33	9.7
	NA	178	52.5
	codeletion 1p19q	64	18.8
	noncodeletion 1p19q	107	31.6
<b>Histological type</b>	NA	168	49.6
	Oligodendroglioma	199	58.7
	Astrocytoma	86	25.4
	Oligoastrocytoma	54	15.9

NA, data not available at the time of the study.

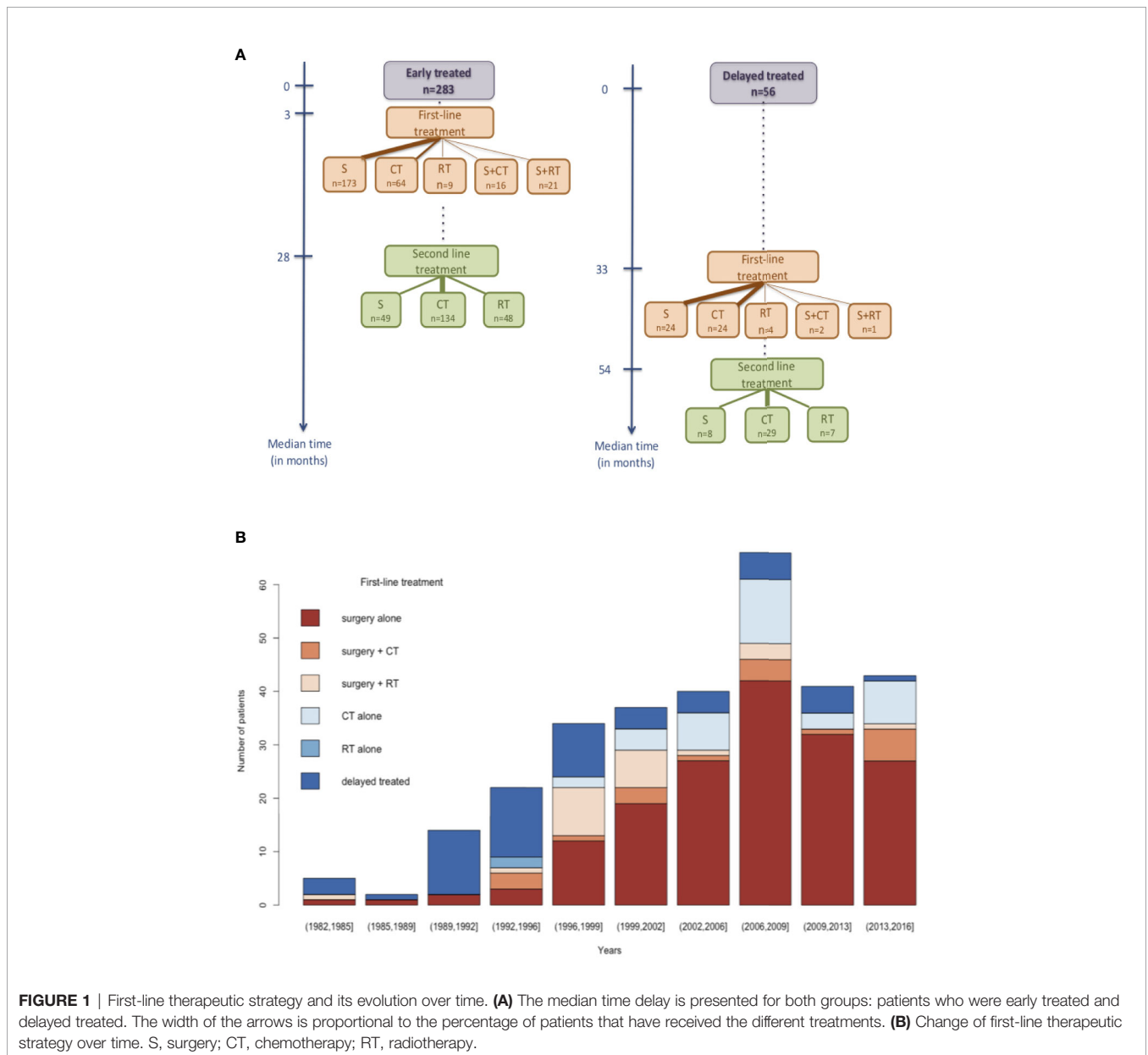
the lesion (83.2%), and headache and neurological troubles revealed the tumor in 8.6% and 4.1% of cases, respectively. Incidental detection represented 4% of the cases. Concerning the radiological characteristics, the frontal lobe was invaded in 67.4% of cases, and the temporal lobe was invaded in 25.3% of the cases. Moreover, 33.1% of patients presented a tumor with multiple lobes affected. We noted a contrast enhancement for 25.1% of the cases, usually patchy (16.8%) and less often nodular (5.3%) or ring like (2.4%), and pathological examination confirmed the WHO II grade in all of these cases. Median volume on diagnosis MRI was 49 cm<sup>3</sup>. As regards the histological type, the biomolecular data as IDH and 1p19q status were unavailable for 48% and 46.4% of patients; 58.7%

of tumors were identified as oligodendroglioma, 25.4% as astrocytomas, and 15.9% were oligoastrocytoma.

### Therapeutic Strategy

As summarized in **Figure 1A**, among the 339 patients with a DLGG radiological diagnosis, the initial strategy consisted of early treatment for 283 patients (83.5%), and close monitoring was preferred for 56 patients (16.5%). The delayed treatment was preferred for patients who had better prognosis regarding their clinical and radiological data (low volume, no contrast, low kinetic profile). In the early treated group, a median of 3 months separated the radiological diagnosis from the first-line treatment (surgery, chemotherapy, rarely radiotherapy or combined treatments), and it was 33 months in the monitoring group. The time between the two therapeutic sequences did not

differ between the groups (25 vs. 21 months). The first-line treatment consisted of surgery alone for a large number of patients (61%) in the “early treated” group, and chemotherapy and surgery were indifferently performed in the “delayed treated” group. As shown in **Figure 1B**, the first-line treatment has constantly evolved over time, and surgery has become the primary first-line treatment (from 33% in 1989–1996 to 62% in the last period 2013–2016). Adding all the patients who had at least a surgery in their first-line treatment (S alone, S+CT, S+RT), the proportion of patients who were early operated reaches 70%. For those not involved in the surgery group, chemotherapy alone largely dominates. **Table 2** summarizes the characteristics of oncological parameters for the 338 patients treated at the grade II stage (1 patient recently included had a biopsy without any treatment). Regardless of the initial strategy, the first-line



**FIGURE 1** | First-line therapeutic strategy and its evolution over time. **(A)** The median time delay is presented for both groups: patients who were early treated and delayed treated. The width of the arrows is proportional to the percentage of patients that have received the different treatments. **(B)** Change of first-line therapeutic strategy over time. S, surgery; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy.

**TABLE 2 |** Oncological treatment parameters.

Parameter	Number (%)
<b>Type of first-line treatment</b>	<b>n=338</b>
surgery	
alone	197 (58.3)
+ CT	18 (5.3)
+ RT	22 (6.5)
CT	
alone	84 (25.4)
+ RT	4 (1.2)
RT	
alone	13 (3.3)
<b>Type of first surgery</b>	<b>n=237</b>
conventional	134 (56.6)
functional	103 (43.4)
<b>Postoperative tumor volume</b>	<b>n=237</b>
≥ 10 cm <sup>3</sup>	31 (18.2)
< 10 cm <sup>3</sup>	105 (61.8)
no residual tumor	34 (20)
NA	67
<b>Type of first chemotherapy</b>	<b>n=274</b>
TMZ	213 (77.8)
PCV	47 (17.2)
FTM	9 (3.2)
BCNU	5 (1.8)
<b>Moment of radiotherapy</b>	<b>n=167</b>
early	40 (23.9)
delayed	96 (57.5)
after anaplastic transformation	31 (18.6)

CT, chemotherapy; RT, radiotherapy; TMZ, Temozolomide; PCV, procarbazine-CCNU-vincristine; FTM, fotemustine; BCNU, carmustine; NA, data non available at the time of the study.

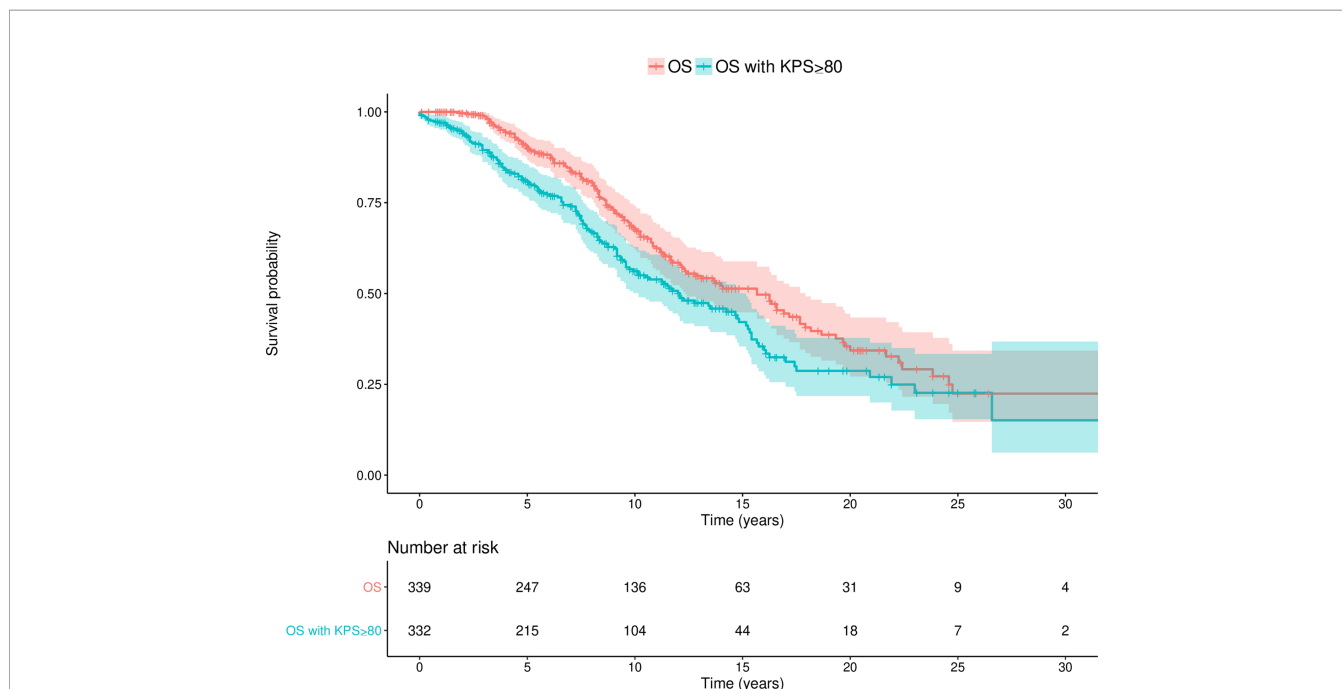
treatment mostly consisted of resection alone (58.3%) and, less often, chemotherapy alone (25.4%), while radiotherapy alone was marginal (3.3%). When surgery was decided, the resection was performed according to functional awake surgery in 43.4% of the cases. Gross total resection and subtotal resection were achieved in 20% and 61.8% of cases, respectively. When patients were treated by chemotherapy, the first regimens consisted predominantly of TMZ (77.8%) and PCV (17.2%) protocol, whereas Fotemustine (FTM) and Carmustine (BCNU) were marginally administered. Regarding radiotherapy, the proportion of patients in the “early radiotherapy,” “delayed radiotherapy,” and “after malignant transformation” groups were respectively 23.9%, 57.5%, and 18.6%.

### Prognostic Factors and Survival Outcome

#### Overall Survival

Kaplan-Meier OS estimates are displayed in **Figure 2**. The median OS time since radiological diagnosis was 15.7 years (95% CI: 12.3-17.9), and the median time with a KPS score above or equal to 80 was 12.2 years (95% CI: 10.2-15.2). Note that we could not assess the initial KPS score for 7 patients because they presented an altered QoL not related to their cerebral tumor.

During the follow-up, 142 (41.9 %) patients died at a mean delay of 9.6 years (median at 8.7) after radiological diagnosis. The mean observed survival for the 197 patients alive at the last follow-up since radiological diagnosis was 9.6 years (median at 8.2). Malignant transformation occurred in 158 (46.6%) cases at



**FIGURE 2 |** Overall survival since radiological diagnosis. Kaplan-Meier estimate curves (with 95% CI) showing both the OS and the OS with a KPS score above or equal to 80.. OS, Overall survival; KPS, Karnofsky Performance Status.

a mean delay of 7.6 years (median at 6.9) since radiological diagnosis. The median delay between malignant transformation and death was 1.4 years.

Finally, the OS rates at 5, 10, and 15 years were respectively 89.6%, 69.8%, and 56.8%.

### Spontaneous Prognostic Factors

Univariate and multivariate analyses are summarized in **Table 3**. The univariate analysis was performed for each pretreatment factor presented in **Table 1** and for oncological parameters presented in **Table 2**. At the time of radiological diagnosis, a priori independent prognostic factors were KPS score and initial

volume (**Figure 3**). Other parameters, such as number of lobes involved and tumor location (single frontal location vs. other sites), were significant in univariate analysis only.

### Subgroup Analysis

In the subgroup analysis, prognostic factors were postoperative tumor volume for patients operated and moment of radiotherapy for those who had radiotherapy. We also assessed if the type of first chemotherapy could impact the survival.

### Residual Volume

A total of 237 patients were resected with partial, subtotal, or gross total resection. The patients who underwent a complete resection had better survival than those who had partial or subtotal resection (median not reached, log-rank test:  $p=0.01$ ). Kaplan Meier curves comparing OS of the residual volume are displayed in **Figure 3**.

### Timing of Radiotherapy

Among the 339 patients, 167 received radiotherapy at different stages of their illness. The timing of irradiation was decided according to the symptomatology, histological, and/or radiological criteria. Considering the three groups (early, delayed, or after malignant transformation), we did not find a significant difference in survival between early and delayed radiotherapy (15.6 vs. 17.9 years, **Figure 3**), but the median OS survival was worse when patients were treated after malignant transformation (8.3 years,  $p<0.0001$ ). Furthermore, among the 172 patients who have not (or not yet) been treated with radiotherapy at the end of the follow-up, 30 are dead (median survival at 8.3 years), and 142 were still alive with an estimated Kaplan-Meier OS of 22.4 years.

### Type of First Chemotherapy

In this series, 274 patients were treated by chemotherapy during the follow-up. Before their tumor had progressed, 213 patients received TMZ, and PCV was administrated in 47 of them. Moreover, 5 received BCNU, and 9 received FTM. We compared survival according to the type of the first chosen chemotherapy (TMZ vs. PCV) and found better, but not significant, survival for patients treated by PCV chemotherapy especially for patients with an initial volume  $>49\text{ cm}^3$  (median at 17.2 vs. 10.2 years,  $p=0.065$ ).

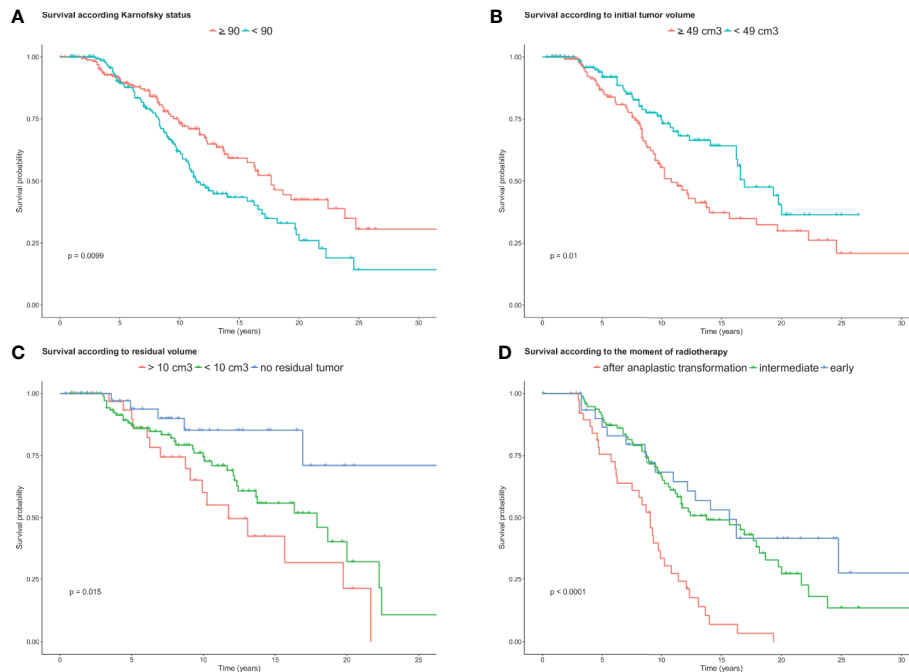
### Biomolecular Data

The IDH status was obtained for 175 (51.6%) patients of which 139 had an IDH mutation. The 1p19q codeletion status was obtained for 182 (53.6%) patients of which 64 had an 1p19q codeleted glioma. The estimated Kaplan-Meier OS was 18.6 years (95% CI: 13- not reached) for patients IDH mutated, 16.5 years (95% CI: 15.7- not reached) for patients 1p19q codeleted, 9.3 years (95% CI: 8.3- not reached) for patients with IDH mutation and without 1p19q codeletion and 15.9 years (95% CI: 11- not reached) for patients without IDH mutation nor 1p19q codeletion. Unfortunately, we were unable to interpret these results or perform more statistical analyses because the number of events in each subgroup was too small.

**TABLE 3** | Baseline demographic and oncological predictors (univariate and multivariate models).

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	Estimated median OS (years)
	p-value	p-value	HR(95% CI)	
<b>Sex</b>	0.15			
<b>Age</b>	0.3			
<b>Symptoms</b>	0.6			
<b>KPS score</b>	0.01	0.03		
<90			1	8.75
≥90			0.48 (0.25-0.91)	16.25
<b>Main tumor location</b>	0.003	NS		
<b>Number of lobes involved</b>	<0.0001	NS		
<b>Tumor side</b>	0.56			
<b>Contrast enhancement</b>	0.5			
<b>Initial tumor volume</b>	0.01	0.05		
<49 cm <sup>3</sup>			1	16.9
≥49 cm <sup>3</sup>			1.72 (1.14-2.59)	10.8
<b>Histological type</b>	0.5			
<b>Type of first-line treatment</b>	0.2			
<b>Type of first-line surgery</b>	0.18			
<b>Postoperative volume</b>	0.015	0.015		
≥10 cm <sup>3</sup>			1	11.7
<10 cm <sup>3</sup>			0.65 (0.36-1.18)	17.9
no residual tumor			0.24 (0.08-0.66)	Not reached
<b>Type of first CT</b>	0.077	NS		
<b>Moment of RT</b>	<0.0001	<0.0001		
after anaplastic transformation			1	9
early			0.27 (0.14-0.50)	15.3
delayed			0.36 (0.23-0.56)	13.7

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OS, overall survival; RT, radiotherapy; CT, chemotherapy; NS, not significant.



**FIGURE 3** | Overall survival curves. **(A)** Kaplan-Meier estimate curves showing the overall survival according to KPS ( $\leq 90$  vs  $> 90$ ,  $n=339$  patients). **(B)** Kaplan-Meier curves showing the overall survival according to the tumor volume at diagnosis ( $< 49 \text{ cm}^3$  vs.  $\geq 49 \text{ cm}^3$ ,  $n=339$  patients). **(C)** Kaplan-Meier estimate curves according to postoperative residual volume ( $n=191$  patients). **(D)** Kaplan-Meier estimate curves according to the moment of radiotherapy ( $n=167$  patients).

## DISCUSSION

To our knowledge, this cohort of 339 patients included since 1982 is one of the largest and longest follow-up monocentric retrospective studies of DLGG. All patients were indeed followed from the diagnosis to the end of their illness in the same center with a common ambition of personalized medicine. The results are relevant because of the long median follow-up (close to the mean delay observed deaths), the low rate of those lost to follow-up ( $< 5\%$ ), and the few missing data (except the biomolecular component). The study finds an estimated Kaplan-Meier OS close to 16 years. This OS estimation is better than an older retrospective series reported in the early 2000s with an estimated median OS at 6.4 years (14) or some more recent studies (15–21). Considering other monocentric series equivalent in number of patients, such as the Mayo Clinic (22), the results appear better in terms of median OS with 15.7 years versus 6.9 years despite the difficulty to compare populations because of the important median follow-up difference (13.6 vs. 8.7 years) and the disparity of initial populations in terms of histological types and extent of surgery.

QoL assessment was implicit during patient follow-up. We have formalized data (EORTC QLQC30 + BN 20) for a limited number of patients and, unfortunately, not always longitudinally. In the same way, neuropsychological data can indirectly reflect the QoL. It was systematically collected around surgical procedures and more randomly during the follow-up

(especially for patients who were diagnosed more than 20 years ago). In this article reporting the follow-up of a homogeneous cohort over a long period, it nevertheless seemed essential to use a marker that could indirectly reflect functional evolution of patients and, therefore, their QoL even if, of course, this parameter remains too reductive to reflect the overall concept of QoL. So we decided to report the evolution of the KPS over time and more precisely the time of survival with a KPS score above or equal to 80. The estimated Kaplan-Meier was 12.2 years, signifying that the patients can have a normal life for the most part of their disease. With an overall survival of 15.7 years, we nevertheless note a 3.5-year differential, i.e., a survival with less than 80 KPS for a period of 3.5 years. Work in progress should allow us to better analyze events occurring in the last years of life.

Concerning the prognostic factors, consistent with the literature, our study confirms that, at the time of radiological diagnosis, KPS and volume at diagnosis are independent strong prognostic factors (23, 24). However, other factors such as age, contrast enhancement and histological type, described as strong prognostic factors in others studies, were not retrieved.

**KPS.** A significant difference was observed between the patients with a KPS  $< 90$  compared with those who had a KPS  $\geq 90$ . This result is coherent because KPS alteration is essentially related to either comorbidities or a marked tumoral evolution with functional connectivity infiltration (25).

**Volume at Diagnosis.** We confirmed the importance of the volume in the prognosis with the choice of 2 classes ( $\leq 49$  vs.  $> 49$



cm<sup>3</sup>). This factor has been described in several other studies as a poor factor prognosis (24). The number of involved lobes is a significant factor on univariate analysis but not on multivariate certainly due to the correlation with the tumor volume. We can indeed imagine that large volumes are correlated with the infiltration of the minimal common brain (26) with the impossibility of radical surgery related to a poor prognosis.

**Age.** Although age is considered as a strong prognostic factor in many studies (23, 27), we did not find significant difference in OS between three age classes (<34, 35–60 and >60). Age can be linked to a worse prognosis for various reasons: presence of intrinsically more pejorative tumor factors (including molecular factors) or an “under treatment” related to several more or less relevant factors (comorbidities, less expected plasticity, or not necessarily founded medical fears). We can evoke the hypothesis of a major prognostic impact of “aggressive” and personalized therapeutic strategies able to reverse the poor prognosis of this factor.

**Pathology.** Our results indicate that histological oncotype did not influence OS between patients with astrocytomas, oligodendroglioma, or oligoastrocytoma. However, we present initial results, which, for the most part, correspond to the two previous WHO classifications. This heterogeneity probably limits the importance of our conclusions (reevaluation with the new WHO classification in progress).

**Contrast Enhancement.** Among the 339 patients, some contrast enhancement (CI) was present on initial MRI in 25.1% of cases. In agreement with other series, the presence of CI was not related to worse prognosis (17, 28). Even if the presence of CI is quite surprising, it is as part of all DLGG series, and it has been clearly shown that the presence of a patchy and faint enhancement did not have a worse prognosis (28). Accordingly, we decided to include these patients in the series. The presence of a more intense or nodular CI conventionally reflects the presence of malignant transformation. These cases were included in our series when the pathological data obtained just after the incriminated MRI were in favor of a real DLGG.

Therapeutic strategies are constantly discussed because of the long duration of the disease, knowledge evolution about effectiveness of therapies and better apprehension of patients' QoL. As far as possible, the therapeutic sequence was adapted to each patient. Therefore, a randomized control trial does not appear to be the most appropriate study design for this chronic pathology (29). In this part, we chose not to multiply log-rank tests to compare survival according to treatment but rather to highlight the main points that can help clinicians to treat better the patients while keeping their QoL. Among the remaining questions, we wonder about which chemotherapy we should propose as the first line and the best timing to introduce radiotherapy.

The impact of functional-based surgery in DLGG, first mentioned in the mid-1990s, is now well established (10, 30). Our updated results corroborate the main published data (31). A complete surgery performed by specialized teams remains the first treatment to offer the best prognosis while respecting patient's QoL (30–42). We did not find any difference in OS

between subtotal and partial surgery. This may be related to the fact that partial surgeries have residual postoperative volume close to subtotal surgeries.

In our series, the concept of “early treatment” means delivering at least one therapeutic modality within the 2 years following the radiological diagnosis. We did not find any significant difference between the two groups even if we note better results in the group “delayed treatment.” This point could be explained by the selection of therapeutic strategies: the concept of “delayed treatment” was more easily proposed to young patients in excellent general condition with a small, not contrast-enhanced volume and a slow kinetic profile.

Regarding the type of first chemotherapy, we did not highlight any difference between patients who received PCV versus TMZ. In the subgroup analysis (initial volume <49 vs. ≥49 cm<sup>3</sup>) even if no significant difference was found, PCV seems associated with a better survival especially when the initial volume is greater than 49 cm<sup>3</sup>. Clinicians preferred the use of TMZ because of less hematological or gonadal toxicities and less general status deterioration with the possibility of continuing a near-normal life during therapeutic periods (43, 44). For patients with initial volumes greater than 49 cm<sup>3</sup> (related to poor prognosis), we nevertheless wonder about a switch of strategy and a return to PCV. The impact of PCV on OS was reported previously (15) (median OS of 13.3 years for the RT+CT group vs. 7.8 years for RT,  $p=0.003$ ) even though a PCV arm is lacking in this trial. Otherwise, two phase II studies reported that patients with 1p/19q codeletion receiving adjuvant TMZ had a high rate of radiographic stability and favorable OS allowing to delay radiotherapy in a significant number of patients (45, 46).

In our series, the association PCV + RT is associated with long survivals with a median OS close to 20 years. Nevertheless, several studies show that the association PCV+RT has a significant toxicity (47, 48). Moreover, we do not have precise data concerning the long-term outcome of patients treated with PCV+RT in regards on cognition and QoL (49, 50). As long as these data remain inaccessible, it seems difficult to systematically propose this strategy even for high-risk patients.

In our series, 167 patients received radiotherapy during their illness. We did not find a difference in OS between patients who received early radiotherapy from those who received delayed radiotherapy. Our results are in agreement with the only randomized control trial that compared the OS of early versus delayed radiotherapy (20) and the only one to be included in the meta-analysis (51), which has the same conclusions as ours. Our analysis is also consistent with a recent retrospective study on the U.S. National Cancer Database comparing the OS of patients who received postoperative radiation and those who did not, in which the multivariable analysis of the radiation group was associated with worse OS (HR 2.06,  $p < 0.001$ ) (52). Nevertheless, in our series, the group of patients treated with radiation after malignant transformation had clearly the worst prognostic. It would seem, *in fine*, that the effect of radiotherapy performed at the low-grade stage is the same regardless of the time of completion (early or late), whereas early radiotherapy could affect the QoL via the cognitive toxicity. To the contrary,

delaying the timing of radiotherapy too much (after the malignant transformation) is associated with worse survival.

The current study has some limitations and biases. First, the data lacks pathology review, and some tumors might have been misclassified. A pathological revision using the 2016 WHO classification is in progress. Moreover, there was a lot of unavailable biomolecular data. During the revision, according to the available material, we supplement our data with molecular parameters (primarily 1p19q and IDH status). Despite the retained precautions to avoid confounding factors, this study is not a trial. The choice of each treatment was made at an individual level by integrating many parameters and always after the medical and surgical team's discussion with the patient and his or her entourage. Therefore, the interpretation of prognosis factors related to the oncological decision is a delicate work. Their statistical significance is probably due to the multiple adapted lines of therapy over time. Nevertheless, despite these issues, the results of these personalized treatments were revealed to be equal to the superior estimated OS than previous reports while always keeping in mind the preservation of QoL. Finally, one of the main shortcomings is probably the lack of longitudinally QoL data. To complete the results of the impact of radiotherapy, especially its timing, as well as the importance of functional-based surgery, the patients' QoL is among the most relevant questions and should be studied with more acuity in future work.

## REFERENCES

- Duffau H. Toward an "active" cognitive assessment in patients with diffuse low-grade glioma. *World Neurosurg* (2014) 82(1-2):e129–31. doi: 10.1016/j.wneu.2014.03.023
- Duffau H. The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien)* (2012) 154(4):569–74. doi: 10.1007/s00701-012-1275-7
- Klein M, Duffau H, De Witt Hamer PC. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: an overview. *J Neurooncol* (2012) 108(2):309–18. doi: 10.1007/s11060-012-0811-x
- Mandonnet E, Duffau H. An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance: Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients. *Crit Rev Oncol Hematol* (2018) 122:83–91. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.008
- Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-Oncol* (2015) 17(3):332–42. doi: 10.1093/neuonc/nou153
- Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* (2015) 125(3):551–83. doi: 10.1007/s11060-015-1948-1
- Sarkiss CA, Germano IM. Machine Learning in Neuro-Oncology: Can Data Analysis from 5,346 Patients Change Decision Making Paradigms? *World Neurosurg* (2019) 124:287–94. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.046
- Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* (1994) 74(6):1784–91. doi: 10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1784::AID-CNCR2820740622>3.0.CO;2-D
- Pallud J, Taillandier L, Capelle L, Fontaine D, Peyre M, Ducray F, et al. Quantitative morphological magnetic resonance imaging follow-up of low-grade glioma: a plea for systematic measurement of growth rates.

## CONCLUSION

We report a large single-center series of DLGG collected over 35 years. Our results confirm the major importance of the KPS score and the volume of the tumor at time of diagnosis. We highlight the favorable impact of surgery on survival, especially when resection is complete, and an identical impact of radiotherapy whatever the timing (early or late in the low-grade course) but ideally before malignant transformation. Personalized treatment, despite difficulties induced by the multiple possibilities, seems to offer the best compromise between a long survival and the preservation of the QoL.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

The author contributions are as follows: Design and conceptualized study: TO, MB, HD, FR, LT. Data collection and analysis: TO, MB, HD, FR, LT. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

- Neurosurgery* (2012) 71(3):729–39; discussion 739–740. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826213de
- Ben Abdallah M, Blonski M, Wantz-Mezieres S, Gaudeau Y, Taillandier L, Moureaux J-M. Statistical evaluation of manual segmentation of a diffuse low-grade glioma MRI dataset. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* (2016) 2016:4403–6. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591703
- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* (1993) 3(3):255–68. doi: 10.1111/j.1750-3639.1993.tb00752.x
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* (2007) 114(2):97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee KW, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* (2016) 131(6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a population-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. *J Neurosurg* (2003) 99(5):854–62. doi: 10.3171/jns.2003.99.5.0854
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *New Engl J Med* (2016) 374(14):1344–55. doi: 10.1056/NEJMoa1500925
- Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrmet KS, Sjøvik K, Unsgard G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol* (2017) 28(8):1942–8. doi: 10.1093/annonc/mdx230
- Garcia CR, Slone SA, Pittman T, St Clair WH, Lightner DD, Villano JL. Comprehensive evaluation of treatment and outcomes of low-grade diffuse gliomas. *PLoS One* (2018) 13(9):e0203639. doi: 10.1371/journal.pone.0203639
- Youland RS, Brown PD, Giannini C, Parney IF, Uhm JH, Laack NN. Adult low-grade glioma: 19-year experience at a single institution. *Am J Clin Oncol* (2013) 36(6):612–9. doi: 10.1097/COC.0b013e31825d580a

19. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* (2016) 17(11):1521–32. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30313-8
20. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström P-O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* (2005) 366(9490):985–90. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67070-5
21. Kim Y-H, Nobusawa S, Mittelbronn M, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am J Pathol* (2010) 177(6):2708–14. doi: 10.2353/ajpath.2010.100680
22. Schomas DA, Laack NNI, Rao RD, Meyer FB, Shaw EG, O'Neill BP, et al. Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Neuro-Oncol* (2009) 11(4):437–45. doi: 10.1215/15228517-2008-102
23. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* (2002) 20(8):2076–84. doi: 10.1200/JCO.2002.08.121
24. Majchrzak K, Kaspara W, Bobek-Billewicz B, Hebda A, Stasik-Pres G, Majchrzak H, et al. The assessment of prognostic factors in surgical treatment of low-grade gliomas: a prospective study. *Clin Neurol Neurosurg* (2012) 114(8):1135–44. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.054
25. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2011) 81(1):218–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.003
26. Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a “minimal common brain.” *Neuroimage* (2011) 56(3):992–1000. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.022
27. Schomas DA, Laack NN, Brown PD. Low-grade gliomas in older patients: long-term follow-up from Mayo Clinic. *Cancer* (2009) 115(17):3969–78. doi: 10.1002/cncr.24444
28. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro-Oncol* (2009) 11(2):176–82. doi: 10.1215/15228517-2008-066
29. Duffau H. Paradoxes of evidence-based medicine in lower-grade glioma: To treat the tumor or the patient? *Neurology* (2018) 91(14):657–62. doi: 10.1212/WNL.00000000000006288
30. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Technical nuances of awake brain tumor surgery and the role of maximum safe resection. *J Neurosurg Sci* (2015) 59(4):351–60.
31. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* (2015) 125(3):503–30. doi: 10.1007/s11060-015-1867-1
32. Yang K, Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, Ghayur H, Sourour M, et al. Bypass Versus Subtotal Versus Gross Total Resection in Patients with Low-Grade Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* (2018) 120:e762–75. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.163
33. Berger MS, Rostomily RC. Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol* (1997) 34(1):85–101. doi: 10.1023/a:1005715405413
34. Xia L, Fang C, Chen G, Sun C. Relationship between the extent of resection and the survival of patients with low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* (2018) 18(1):48. doi: 10.1186/s12885-017-3909-x
35. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2005) 76(6):845–51. doi: 10.1136/jnnp.2004.048520
36. 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. *J Clin Oncol* (2012) 30(20):2559–65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818
37. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* (2001) 95(5):735–45. doi: 10.3171/jns.2001.95.5.0735
38. Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* (2016) 158(1):51–8. doi: 10.1007/s00701-015-2621-3
39. Bady P, Kurscheid S, Delorenzi M, Gorlia T, Van den Bent MJ, Hoang-Xuan K, et al. The DNA methylome of DDR genes and benefit from RT or TMZ in IDH mutant low-grade glioma treated in EORTC 22033. *Acta Neuropathol* (2018) 135(4):601–15. doi: 10.1007/s00401-018-1810-6
40. Carstam L, Smits A, Milos P, Corell A, Henriksson R, Bartek J Jr, et al. Neurosurgical patterns of care for diffuse low-grade gliomas in Sweden between 2005 and 2015. *Neurooncol Pract* (2019) 6(2):124–33. doi: 10.1093/nop/npy023
41. Turkoglu E, Gurer B, Sanli AM, Dolgun H, Gurses L, Oral NA, et al. Clinical outcome of surgically treated low-grade gliomas: a retrospective analysis of a single institute. *Clin Neurol Neurosurg* (2013) 115(12):2508–13. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.10.010
42. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol* (2014) 16(4):284. doi: 10.1007/s11940-014-0284-7
43. Trinh VA, Patel SP, Hwu W-J. The safety of temozolomide in the treatment of malignancies. *Expert Opin Drug Saf* (2009) 8(4):493–9. doi: 10.1517/14740330902918281
44. 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* (2018) 9(72):33623–33. doi: 10.18632/oncotarget.25890
45. Wahl M, Phillips JJ, Molinaro AM, Lin Y, Perry A, Haas-Kogan DA, et al. Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide. *Neuro-Oncology* (2016) now176. doi: 10.1093/neuonc/now176
46. Rudà R, Pellerino A, Pace A, Carapella CA, Dealis C, Caroli M, et al. Efficacy of initial temozolomide for high-risk low grade gliomas in a phase II AINO (Italian Association for Neuro-Oncology) study: a post-hoc analysis within molecular subgroups of WHO 2016. *J Neurooncol* (2019) 145(1):115–23. doi: 10.1007/s11060-019-03277-x
47. Lecavalier-Barsoum M, Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) (5):CD007104. doi: 10.1002/14651858.CD007104.pub2
48. Jutras G, Bélanger K, Letarte N, Adam J-P, Roberge D, Lemieux B, et al. Procarbazine, lomustine and vincristine toxicity in low-grade gliomas. *Curr Oncol* (2018) 25(1):e33–9. doi: 10.3747/co.25.3680
49. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* (2000) 54(7):1442–8. doi: 10.1212/WNL.54.7.1442
50. Lassman AB. Procarbazine, lomustine and vincristine or temozolomide: which is the better regimen? *CNS Oncol* (2015) 4(5):341–6. doi: 10.2217/cns.15.36
51. Sarmiento JM, Venteicher AS, Patil CG. Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) (6):CD009229. doi: 10.1002/14651858.CD009229.pub2
52. Youssef I, Lee A, Garay EL, Becker DJ, Schreiber D. Patterns of care and outcomes of postoperative radiation for low-grade gliomas in United States hospitals. *J Clin Neurosci* (2018) 58:124–9. doi: 10.1016/j.jocn.2018.09.010

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Obara, Blonski, Brzenczek, Mézières, Gaudeau, Pouget, Gauchotte, Verger, Vogin, Moureaux, Duffau, Rech and Taillandier. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.