



HAL
open science

Integration of an optimized dynamic and radiomics analyses in 18F-FDOPA PET for the characterization of gliomas in clinical routine practice

Timothée Zaragori

► **To cite this version:**

Timothée Zaragori. Integration of an optimized dynamic and radiomics analyses in 18F-FDOPA PET for the characterization of gliomas in clinical routine practice. Bioengineering. Université de Lorraine, 2021. English. NNT: 2021LORR0289 . tel-03696596

HAL Id: tel-03696596

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03696596>

Submitted on 16 Jun 2022

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

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



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par **Timothée Zaragori**

Intégration des analyses dynamique optimisée et radiomique en TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la caractérisation des gliomes en routine clinique

Le 27 Octobre 2021

Membres du jury :

Rapporteurs :	Mme Irène BUVAT	Directrice de recherche, Laboratoire d'Imagerie Translationnelle en Oncologie, Orsay, présidente du jury
	Mr Serge GOLDMAN	Professeur, Université libre de Bruxelles, Bruxelles
Examineurs :	Mme Nathalie Lisa ALBERT	Professeur, Ludwig Maximilian University Munich, Munich
	Mr Julien OSTER	Chargé de recherche, Université de Lorraine, Nancy
	Mr Antoine VERGER	Professeur, Université de Lorraine, Nancy, directeur de thèse
	Mme Laetitia IMBERT	Docteur, Université de Lorraine, Nancy, co-directrice de thèse

**INSERM U1254, Laboratoire d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle.
CHRU de Nancy Brabois Bâtiment Recherche, Rue du Morvan,
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France**

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par **Timothée Zaragori**

Intégration des analyses dynamique optimisée et radiomique en TEP à la ¹⁸F-FDOPA pour la caractérisation des gliomes en routine clinique

Le 27 Octobre 2021

Membres du jury :

Rapporteurs :	Mme Irène BUVAT	Directrice de recherche, Laboratoire d'Imagerie Translationnelle en Oncologie, Orsay, présidente du jury
	Mr Serge GOLDMAN	Professeur, Université libre de Bruxelles, Bruxelles
Examineurs :	Mme Nathalie Lisa ALBERT	Professeur, Ludwig Maximilian University Munich, Munich
	Mr Julien OSTER	Chargé de recherche, Université de Lorraine, Nancy
	Mr Antoine VERGER	Professeur, Université de Lorraine, Nancy, directeur de thèse
	Mme Laetitia IMBERT	Docteur, Université de Lorraine, Nancy, co-directrice de thèse

**INSERM U1254, Laboratoire d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle.
CHRU de Nancy Brabois Bâtiment Recherche, Rue du Morvan,
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France**

Remerciements

La thèse est un exercice de longue haleine qui, bien qu'impliquant une certaine solitude, est le fruit de la contribution plus ou moins directe de nombreuses personnes. J'aimerais, à travers ces quelques mots, témoigner ma gratitude à toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion de collaborer, ainsi qu'à celles qui m'ont entouré et soutenu de diverses manières. À travers cet exercice délicat, j'espère n'omettre personne et être à la hauteur de ceux que je souhaite remercier.

Mes premiers remerciements vont au Dr. Irène Buvat, pour avoir accepté de présider la soutenance de cette thèse, ainsi qu'au Pr. Serge Goldman, pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer et commenter mon travail en tant que rapporteurs. Vos précieux commentaires nous serviront grandement pour la suite du projet et ce fut un réel plaisir de pouvoir discuter avec vous de ces sujets lors de la soutenance.

Merci au Pr. Nathalie Lisa Albert, pour avoir accepté de participer à ce jury, malgré la barrière de la langue. J'espère que les équipes de Nancy et de Munich auront l'occasion de collaborer dans le futur.

Un merci particulier au Dr. Julien Oster, pour ta participation à ce jury mais aussi pour tout le reste. Tu t'es retrouvé embarqué dans cette thèse, un peu malgré toi et tu es pourtant resté extrêmement disponible. Merci d'avoir pris le temps de répondre à mes nombreuses questions de « débutant » en intelligence artificielle, pour tes avis éclairés sur mes idées parfois farfelues et tes sages conseils, notamment concernant la marche à suivre pour mon futur.

J'adresse ensuite mes remerciements les plus sincères à Antoine Verger et Laëtitia Imbert, respectivement mon directeur et ma co-directrice de thèse. Notre aventure a commencé un beau mois de mars 2018 lors de mon stage de Master 2, et quand je dis beau, je ne fais évidemment pas référence au temps Nancéien. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée pour travailler sur ce projet d'envergure, qui, je le sais, te tenait très à cœur Antoine.

Antoine, je te remercie de m'avoir traité avec une telle considération et je suis ravi de la complémentarité scientifique/médecin que nous avons su construire au fil des mois. J'ai énormément apprécié travailler avec toi. Je retiendrai particulièrement ta patience, face au jeune chercheur têtu que je suis, ta compétence à m'exposer tes arguments toujours justes, ainsi que nos longues digressions sur les injustices du monde de la recherche.

À Laëtitia, merci pour ta disponibilité, tes conseils et ton attention parfois maternelle. Merci aussi d'avoir su me recentrer sur l'essentiel, lorsque je m'éparpillais dans les nombreux projets d'Antoine. J'espère que la fin de cette aventure n'est en réalité que le début d'une autre, encore plus grande, en votre compagnie.

Mes remerciements s'adressent également au Pr. Gilles Karcher, administrateur de la plateforme d'imagerie Nancyclotep et alors chef de service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy, pour avoir financé cette thèse et m'avoir permis de la réaliser dans les meilleures conditions, ainsi qu'au Pr. Jacques Felblinger, directeur du laboratoire IADI, de m'avoir si bien accueilli dans ce laboratoire où je me suis épanoui malgré mon bureau de l'autre côté de la route. Merci pour ta bienveillance, nos discussions sur la façon d'aborder la suite et les conseils que tu m'as prodigués à ce sujet.

Je souhaite également remercier toute la team des inséparables IADI/CIC-IT. Il serait difficile de citer personnellement tout le monde, néanmoins je souhaiterais m'attarder à remercier particulièrement certains d'entre vous.

Merci à Céline, pour ta disponibilité et la façon dont tu m'as aiguillé, lors de mes questions administratives pour ma thèse ou celle de Shamimeh.

Merci à Caroline, pour ces moments très sympathiques lors de l'organisation du séminaire. Ta compagnie a rendu cette tâche agréable et je pense que l'on peut dire que l'équipe logistique s'en est bien sortie.

Mes remerciements vont aussi à Gabriela, pour ton aide sur les statistiques, ainsi qu'à Marc et Damien, pour votre capacité à résoudre tous mes problèmes d'ordre informatique. Damien, ce fut un réel plaisir de passer ces longues heures à travailler avec toi pour la mise en place de Docker ou de GATE sur les stations de travail. Cette thèse n'aurait pu être si prolifique si tu ne m'avais pas mis à disposition toute cette puissance de calcul.

Merci à Claire, pour les discussions autour d'un café, pour ta bonne humeur et nos soirées jeux de sociétés qui ont malheureusement subi le Covid. J'espère que nous pourrons les reprendre très vite !

Merci à Marine, pour nos soirées coinches d'abord. Un jour, Matthieu et moi serons à la hauteur et nous arriverons à gagner ! Par ailleurs, merci de m'avoir si vite cerné et de m'avoir prodigué tes conseils, même si je ne les ai pas toujours appliqués. J'aime ta façon de voir les choses qui me pousse parfois à remettre la mienne en question. Et pour répondre à ton petit mot : moi aussi j'ai hâte de te croiser à vélo dans la montée de Brabois.

Je terminerai ce paragraphe par mes compagnons doctorants : Paul, Jean-Sébastien, Anne-Lise, Benjamin, Robin et Gaëlle. Merci pour ces très bons moments partagés au laboratoire et en dehors, ainsi que pour nos échanges dans nos moments de galère. Un petit mot supplémentaire pour Jean-Sébastien, merci pour ta sympathie et ta qualité de meilleur cuisinier que j'ai eu l'occasion de croiser à des heures tardives, pour Paul, avec qui j'ai eu l'occasion de partager des moments d'une grande diversité, allant des matchs de squash aux discussions sur la philosophie des sciences (j'ai hâte que tu reviennes parmi nous) et pour Gaëlle, merci pour ta gentillesse et ton écoute.

De l'autre côté de cette route traversant le CHRU de Nancy se trouve la plateforme d'imagerie Nancyclotep, que je remercie profondément pour avoir partagé mon quotidien pendant 3 ans. La diversité des professions que l'on peut y trouver est une vraie richesse pour le curieux que je suis. Je commencerai par remercier François, Steven et Carole, les seuls survivants des membres du bureau de Doxaca présents à mon arrivée. Nous avons partagé ce bureau pendant plusieurs mois et votre joie de vivre quotidienne était une réelle bouffée d'air frais.

Vient ensuite l'incontournable trio Olga, Anne-Sophie et Émilie. Je vous remercie pour tous ces bons moments partagés, le temps d'un café, d'un magnifique repas au self ou en dehors. Votre présence embellit nos journées à Nancyclotep. Anne-Sophie et Olga, désolé d'avoir délaissé les rives de Meurthe et nos covoiturages pour la rue mon Désert.

Je remercie ensuite Shamimeh, pour avoir accepté de reprendre la suite de ce travail et qui, j'en suis sûr, s'en sortira à merveille.

À Véro, ou devrais-je dire « maman » Véro, merci pour tout. Ton aide m'aura été si précieuse durant cette thèse où nous aurons passé des heures ensemble à éplucher les dossiers des patients, reconstruire des images, se battre pour l'archivage des données. J'ai eu beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés durant cette thèse.

Je remercie aussi le Pr. Pierre-Yves Marie, pour ses conseils scientifiques.

Je tiens également à remercier l'équipe du service de Médecine Nucléaire du CHRU de Nancy, pour

leur collaboration, leur accueil et leur bonne humeur.

Je souhaite adresser un mot plus particulier à l'ensemble des manipulateurs radio, pour m'avoir laissé les « embêter » si souvent dans leur routine, afin de reconstruire mes images.

Merci à Merwan, Caroline, Élise, Manon et Marie, l'ancienne génération d'internes si je puis dire, ce fut un réel plaisir de travailler avec vous tous sur vos thèses et de pouvoir échanger sur nos mésaventures respectives.

Momo, tu es une personne comme on en rencontre rarement, se permettant le luxe d'une intelligence et d'une humanité rare. Ta présence dans le bureau des étudiants de Nancyclotep pendant 6 mois fut un moment particulier pendant ma thèse. Nos discussions à longueur de journée sur des projets plus farfelus les uns que les autres me manquent beaucoup. J'ai aussi appris à te connaître plus personnellement et j'ai tout autant apprécié échanger avec toi sur divers sujets, comme la théologie ou nos valeurs. J'espère que nous arriverons à trouver du temps pour travailler ensemble sur les projets qui nous tiennent à cœur et sur lesquels nous avons si longuement échangé.

Merci à Marion Hingray, dit « la petite Marion », pour toutes ces sessions runnings partagées au début de ma thèse lors de lesquelles tu m'as écouté me plaindre et raconter mes histoires sans sourciller, avec l'empathie qui te caractérise.

Enfin, merci à tous ceux qui m'ont accompagné lors des sessions soccer 5. Je dois admettre que l'organisation a laissé à désirer ces derniers mois mais je compte bien rappeler la team foot !

Au-delà du milieu professionnel, je voudrais témoigner ma gratitude la plus profonde à mes plus belles rencontres Nancéiennes. Des personnes si exceptionnelles que leur seule présence dans cette ville a suffi à me convaincre de revenir dans ces contrées pour au moins deux années de plus.

À Manon, bien qu'ayant quitté Nancy, tu rentres dans cette catégorie car c'est ici que je t'ai rencontrée. Tout d'abord j'aimerais te remercier pour ta présence durant les derniers mois de thèse. Ce n'était certes que quelques mois mais ils auraient été autrement plus compliqués sans ton soutien au quotidien. Merci pour les cafés latte partagés au Relais H (surtout les Starbuck), ta capacité à me faire rire, ta bonne humeur, le courage que tu as eu pour relire entièrement ce "court" état de l'art et l'aller-retour que tu as fait lors de la soutenance de thèse, pour m'écouter parler de mes pipelines pendant 2h.

À Sergio. Avec le recul, je me rends compte que je te connais depuis mon arrivée dans le service mais le mot « connaître » a vraiment pris son sens lorsque nous avons commencé à jouer au squash ensemble. Les matchs de squash ont très vite débouché sur des repas post-effort, le dimanche midi, avec ta petite famille et sont devenus notre rituel. J'ai ainsi eu la chance de te rencontrer Lili. Tu es quelqu'un d'exceptionnel, d'une gentillesse et d'une ouverture d'esprit rares. Vous êtes en quelque sorte ma deuxième famille, ma famille Nancéienne et je n'imaginais pas la vie à Nancy sans votre présence.

À Alexandra, ma Alex ou devrais-je plutôt dire Alex night. Notre complicité s'est construite au fil des mois, des barbecues à Saint-Max aux soirées dans ton appartement place Carnot, lorsque tu m'hébergeais sur ton canapé, ou encore lorsque tu as (enfin) décidé de nous rejoindre dans le bureau des étudiants lors de ta fin de thèse, afin que je puisse t'embêter à longueur de journée. Je suis heureux de pouvoir te compter parmi les personnes dont je suis le plus proche. Je te remercie pour ton soutien, pour m'avoir écouté et donné ton avis, toujours avec la franchise qui te caractérise. Même si le têtard que je suis ne le montre pas toujours, j'apprécie vraiment ta façon de me dire les choses, y compris celles que je ne veux pas voir en face.

À Ophélie. J'ai eu l'honneur de pouvoir te rencontrer assez rapidement, me permettant de découvrir la personne géniale qui se cachait derrière le mythe de la copine de Matthieu (si j'ometts le fait que tu préfères le Benco au Nesquick). Même si tu n'as pas eu l'occasion de directement prendre part à cette thèse, tu y as joué un rôle important par ta gentillesse et les si nombreux moments que nous avons partagés et qui

sont autant de bons souvenirs. De plus, sans ta force de persuasion pour adopter Yoshi, je n'aurais pas la chance d'être devenu son tonton.

À Matthieu. Il y a tellement de choses pour lesquelles je voudrais te remercier que je ne pourrais qu'en effleurer la surface en ces quelques lignes. Tu as toujours su être à l'écoute en toutes circonstances. Tu avis m'est aujourd'hui si cher, que l'on discute science ou des sujets plus personnels. Tu fais partie de ces rares personnes capables de détendre l'atmosphère et de donner le sourire, rien que par ta présence. Tu as été d'un soutien hors norme, encore plus à la fin de cet horrible premier confinement. De ces trois ans, je retiendrais aussi tous ces derniers verres de l'amitié que nous avons partagés et les matchs de Ligue des Champions dans les bars (mais c'était une autre époque, celle où l'OL jouait la coupe d'Europe et pas le milieu de tableau de Ligue 1...).

À Julien. Tu m'as tout de suite pris sous ton aile. Je me souviens encore de mes premières soirées Nancéiennes où nous discutons jusqu'à des heures très avancées et au cours desquelles tu me faisais découvrir ta vision de la vie. Tu m'as guidé tel Dalinar guidant les Radieux. Ainsi, j'ai pu prononcer le premier Idéal grâce à toi : la vie avant la mort, la force avant la faiblesse, le voyage avant la destination. Durant ces trois années, nous avons surmonté nos difficultés ensemble, en s'épaulant l'un et l'autre, lorsque l'on en avait besoin. Je pense que l'on peut être fier du résultat. Maintenant que tout ça est derrière nous, nous allons enfin pouvoir prendre plus de temps pour tous les plaisirs que nous avons un peu mis de côté (je n'ai pas pu te suivre sur New World mais je ne louperai pas le prochain train !). J'ai tellement hâte du prochain trek sur le GR20 !

À Clémentine. Ma Clem, entre nous ça a été un coup de foudre amical, comme on en a rarement dans une vie. Moi qui, par exemple, n'ai pas pour habitude de passer beaucoup de temps au téléphone, tu es une des seules personnes avec qui je pourrais y passer des heures, c'est dire. Tu es une personne que j'admire beaucoup, avec des qualités humaines exceptionnelles. Tu es un soutien indéfectible, ma confidente, ma « BFF », comme tu aimes si bien le dire. Nous partageons le même avis sur de nombreux sujets, sache que ça m'a beaucoup aidé d'avoir quelqu'un qui me comprenne autant. Je suis tellement heureux que nous soyons tous les deux de retour sur Nancy. Nous allons pouvoir compléter la déjà longue liste de souvenirs emmagasinés pendant ces 3 ans, avec plein de nouveaux bons moments à vivre.

And last but not least. Je dédie ce dernier paragraphe à mes proches "lyonnais" (non pas mâconnais Matthieu) et à ma famille. Je suis infiniment reconnaissant du soutien dont ils m'ont fait preuve tout au long de cette aventure et au-delà.

À mes amis de lycée, voilà maintenant plus de 13 ans que notre petite bande évolue ensemble. Vous me connaissez bien maintenant et vous savez que je ne suis pas le plus assidu pour donner des nouvelles ou en prendre. Vous n'imaginez pas le bien que cela fait de revenir parmi vous, parfois après quelques mois d'absence et de vous retrouver comme si je vous avais quitté la veille. Je vous remercie pour votre soutien toutes ces années, par vents et marées. Nous en avons déjà vécu des choses pendant cette dizaine d'années, mais je sais que ce n'est que le début !

À Marie-Christine, ma marraine Kiki. Tu es pour moi comme une deuxième maman. Tu as toujours été derrière moi pour m'encourager et je t'en remercie. Je n'ai toujours pas gagné au loto mais ma promesse d'enfant tient toujours, bien sûr.

À Naïk et Maëlle, mes cousines adorées. Dans la même lignée que votre maman, je vous considère comme mes sœurs. Grâce à vous, je peux me vanter d'avoir vu "Un Dos Tres" et "les Frères Scott". Merci pour tous ces fous rires et votre soutien. Notre dernier voyage ensemble était à Londres, juste avant l'arrivée de notre ami COVID, j'ai tellement hâte du prochain !

À Flore, ma petite sœur. Nous avons vécu quelques années compliquées lorsque nous étions jeunes mais cela ne nous empêchait pas de nous allier pour faire face aux parents, ensemble ! Je suis tellement content

de t'avoir à mes côtés. Je te remercie pour ta douceur et ton empathie, qui sont un réconfort permanent. Tu as toujours été derrière moi à m'encourager et me soutenir, quelle que soit la voie que je choisisse. Désolé de faire « le mort » pendant des semaines et de ne pas rentrer aussi souvent que tu le voudrais, mais tu sais que ça ne m'empêche pas de penser à toi. Un jour, je m'occuperai des cadeaux tout seul promis !

Joris, merci à toi aussi pour ta présence. Je suis content que tu aies rejoint notre petite famille.

À mes parents. Je me répète dans chacun de mes remerciements, année après année et mémoire après mémoire (c'est le prix des longues études). Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes projets et d'avoir tant fait pour moi. Je me rends compte des efforts que vous avez fournis pour que tout se passe bien et que je n'ai à me soucier de rien d'autre que mes études et au vu de la voie que j'ai choisie, cela a demandé des efforts sur le long terme. Merci d'avoir cru en moi car la route ne fut pas un long fleuve tranquille, mais plutôt une route longue et sinueuse. Quel chemin parcouru, ensemble, depuis l'échec en médecine... On arrive enfin au bout (à un DQPRM près) et je n'aurai jamais pu aller si loin sans vous. J'ai tellement de chance de vous avoir auprès de moi.

Résumé

À l'ère de la médecine personnalisée, il est essentiel de disposer d'un outil de caractérisation non-invasive des gliomes pour aider les cliniciens à prendre les meilleures décisions pour améliorer la survie globale du patient tout en préservant leur qualité de vie. L'imagerie médicale prend une place grandissante dans ce contexte et notamment l'imagerie TEP aux acides aminés qui est recommandée par les groupes d'experts internationaux en complément de l'IRM. Le radiotracer aux acides aminés ^{18}F -FDOPA, validé pour les indications de neuro-oncologie, est le plus utilisé en France pour ces indications. Cependant, l'interprétation des résultats d'une TEP à la ^{18}F -FDOPA repose actuellement majoritairement sur de simples analyses visuelle et semi-quantitative d'une image statique qui retranscrit la distribution spatiale du radiotracer. Cette thèse cherche à mieux exploiter chaque acquisition avec l'ajout des analyses dynamique et radiomique. L'analyse dynamique extrait une information sur l'évolution temporelle du métabolisme tumoral et l'analyse radiomique quantifie l'hétérogénéité tumorale, potentiel marqueur d'agressivité. Ce travail de recherche optimise les méthodes à utiliser pour effectuer une analyse dynamique en TEP à la ^{18}F -FDOPA en neuro-oncologie. Cela permet de fournir une base pour la conception de recommandations avec l'utilisation d'un simple modèle semi-quantitatif, pouvant être associé à une normalisation des données de la tumeur avec celles du cerveau sain, facilement implémentable en routine clinique et permettant une harmonisation en cas de prémédication par Carbidopa hétérogène. Cette thèse étudie ensuite la performance diagnostique des paramètres dynamiques pour caractériser les gliomes. Les paramètres dynamiques sont des biomarqueurs d'intérêt pour la prédiction non-invasive de la mutation IDH même en présence des caractéristiques radiomiques, qui peuvent elles-mêmes aider à prédire la co-délétion 1p/19q. Bien que les paramètres dynamiques soient moins importants pour la détection des récurrences de gliomes, ils méritent d'être définis plus précisément, en particulier pour les gliomes de haut grade. Afin d'exploiter ces résultats en routine clinique, nous avons développé un logiciel dédié à l'analyse avancée d'images de TEP à la ^{18}F -FDOPA dans les gliomes. Devant les résultats présentés, les analyses dynamique et radiomique méritent d'être explorées plus en profondeur en TEP à la ^{18}F -FDOPA en neuro-oncologie par exemple en intégrant la dimension temporelle dans le calcul des caractéristiques radiomiques. Ces analyses doivent aussi être appliquées à d'autres questions cliniques à travers des études multicentriques.

Mots-clés : Gliomes, TEP, ^{18}F -FDOPA, Analyse Dynamique, Analyse radiomique

Abstract

In the era of personalized medicine, having an efficient tool to provide additional information for the non-invasive characterization of gliomas is crucial. Such a tool would help clinicians make the best decisions to increase patient overall survival while preserving quality of life. In this context, medical imaging is becoming increasingly important especially amino-acid PET imaging, which is recommended by international guidelines as an adjunct to MRI. The ^{18}F -FDOPA amino-acid radiotracer, which has been validated for PET in neuro-oncology, is the most widely used radiotracer for these indications in France. However, the interpretation of ^{18}F -FDOPA PET results actually mainly relies on simple visual and semi-quantitative analyses of a static image that represents the spatial distribution of the radiotracer. This thesis seeks to better exploit each acquisition by adding dynamic and radiomics analyses. Dynamic analysis extract information about the temporal variation of tumoral metabolism and radiomics analysis quantify tumoral heterogeneity, a potential marker of tumor aggressiveness. This research work optimizes the methods for ^{18}F -FDOPA PET dynamic analysis. It allows to provide a sound basis for drafting harmonization guidelines based on the simple and optimized semi quantitative model, which may be associated with normalization of tumor data to the healthy brain, easily transposable to clinical routine practice and allowing to harmonize heterogeneously Carbidopa premedicated cases. The work then investigates the diagnostic performances of dynamic parameters for characterizing gliomas. Dynamic parameters are biomarkers of interest to non-invasively predict the IDH mutation even in the company of radiomics features, which may themselves help predict of the 1p/19q co-deletion. Although dynamic parameters are less important for the detection of glioma recurrences they deserve to be defined more precisely, particularly for high grade gliomas. In order to extend these results to the clinic, we developed a dedicated software for the advanced analysis of ^{18}F -FDOPA PET in gliomas. In light of the results presented, dynamic and radiomics ^{18}F -FDOPA PET analyses in neuro-oncology deserve to be further explored for instance by integrating the temporal dimension in the computation of radiomics features. These analyses also need to be applied to other clinical questions through multicentric studies.

Keywords : Gliomas, PET, ^{18}F -FDOPA, Dynamic analysis, Radiomics analysis

Table des matières

Table des figures	19
Liste des tableaux	23
Glossaire	25
Introduction générale	29
Liste des publications et communications	33
Chapitre 1: État de l'art	37
1.1 Généralités en TEP	37
1.1.1 La TEP, une imagerie fonctionnelle	37
1.1.2 Radiotraceurs pour l'imagerie TEP	38
1.1.3 Détection des coïncidences	39
1.1.3.1 Principe	39
1.1.3.2 Instrumentation	40
1.1.4 Stockage des coïncidences	41
1.1.5 Reconstruction d'images	42
1.1.6 Analyse des images	43
1.2 Analyse dynamique en TEP	44
1.2.1 Généralités	44
1.2.2 Modélisation de l'analyse dynamique	45
1.2.2.1 Analyse compartimentale	45
1.2.2.2 Analyse graphique	49
1.2.2.3 Analyse semi-quantitative	52
1.2.3 Limitations de l'analyse dynamique	53
1.2.3.1 Cas du ^{18}F -FDG	53
1.2.3.2 Bruit	54
1.2.3.3 Mouvement	58
1.3 Analyse radiomique en TEP	60
1.3.1 Généralités	60
1.3.2 Extraction de caractéristiques	60
1.3.2.1 Pré-traitement des images	62
1.3.2.2 Caractéristiques des images	65
1.3.3 Paramètres influençant l'analyse radiomique en TEP	72
1.3.3.1 Paramètres liés à la formation des images	73
1.3.3.2 Paramètres intrinsèques à l'analyse radiomique	73
1.3.4 Harmonisation des caractéristiques en TEP	75
1.3.4.1 Harmonisation à l'acquisition	75
1.3.4.2 Harmonisation dans l'espace des images	76

1.3.4.3	Harmonisation dans l'espace des caractéristiques	78
1.4	Modélisation par des approches d'apprentissage automatique	81
1.4.1	Définitions	81
1.4.2	Pipeline de modélisation	82
1.4.2.1	Normalisation	82
1.4.2.2	Réduction de dimension	82
1.4.2.3	Sélection de caractéristiques	85
1.4.2.4	Modélisation	87
1.4.3	Développement et validation du modèle	90
1.4.3.1	Sélection du modèle et évaluation du modèle	90
1.4.3.2	Obtention de la performance d'un modèle	91
1.4.3.3	Combiner sélection et évaluation	94
1.4.4	Inspection du modèle	95
1.5	TEP à la ¹⁸ F-FDOPA pour les gliomes	98
1.5.1	Gliomes : épidémiologie et pronostic	98
1.5.2	Classification des gliomes	99
1.5.3	Place de l'imagerie TEP aux acides aminés dans les gliomes	101
1.5.4	TEP à la ¹⁸ F-FDOPA dans les gliomes en routine clinique	103
1.5.5	Analyse dynamique en TEP aux acides aminés pour les gliomes	105
1.5.5.1	Caractérisation des gliomes au diagnostic initial	106
1.5.5.2	Détection de gliomes en récurrence	108
1.5.6	Analyse radiomique en TEP aux acides aminés pour les gliomes	108
1.6	Contexte général et objectifs	109
1.6.1	Valider et optimiser les méthodes pour l'analyse dynamique	110
1.6.2	Évaluer les performances des caractéristiques dynamiques et radiomiques	110
Chapter 2:	Validation and optimization of dynamic ¹⁸F-FDOPA PET analysis methods	113
2.1	Dynamic ¹⁸ F-FDOPA PET imaging for newly diagnosed gliomas: is a semi-quantitative model sufficient?	113
2.1.1	Résumé	113
2.1.2	Introduction	114
2.1.3	Article	116
2.1.4	Discussion	134
2.2	Effects of Carbidopa premedication on ¹⁸ F-FDOPA PET imaging of brain tumors: a static, dynamic and radiomics analysis	135
2.2.1	Résumé	135
2.2.2	Introduction	136
2.2.3	Article	139
2.2.4	Discussion	153
Chapter 3:	Dynamic parameters as biomarkers of interest in ¹⁸F-FDOPA PET for gliomas	161
3.1	Introduction	161
3.2	Integration of dynamic parameters in the analysis of ¹⁸ F-FDOPA PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas	161
3.2.1	Résumé	161
3.2.2	Introduction	162
3.2.3	Article	163

3.2.4	Discussion	173
3.3	Use of static and dynamic [¹⁸ F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression	174
3.3.1	Résumé	174
3.3.2	Introduction	175
3.3.3	Article	176
3.3.4	Discussion	186
3.4	Discussion	187
Chapter 4:	¹⁸F-FDOPA PET for the non-invasive prediction of glioma molecular parameters: a radiomics study	189
4.0.1	Résumé	189
4.1	Introduction	190
4.2	Article	192
4.3	Discussion	203
Chapter 5:	Additional work	209
5.1	Optimization of dynamic ¹⁸ F-FDOPA PET analysis parameters for gliomas	209
5.1.1	Introduction	209
5.1.2	Material and methods	210
5.1.2.1	Extraction of parameter and TAC distributions	210
5.1.2.2	Random generation of reference TACs	211
5.1.2.3	Simulation and reconstruction of the reference numerical phantoms	213
5.1.2.4	Optimization pipeline and comparison with the literature	215
5.1.3	Results	217
5.1.4	Discussion	218
5.2	Implementation in clinical routine practice	221
5.2.1	Introduction	221
5.2.2	Dynamic image registration	222
5.2.2.1	Material and methods	222
5.2.2.2	Results	224
5.2.2.3	Discussion	227
5.2.3	Automatic tumor segmentation	228
5.2.3.1	Material and methods	228
5.2.3.2	Results	230
5.2.3.3	Discussion	231
	General discussion and perspectives	235
	Conclusions	245
	Bibliography	249
	Annexe A : État de l'art de l'analyse dynamique et radiomique en TEP aux acides aminés pour les gliomes	279
	Appendix B: Supplementary files Chapter 2	287
	Appendix C: Supplementary files Chapter 3	301
	Appendix D: Supplementary files Chapter 4	305
	Appendix E: Supplementary files Chapter 5	325

Table des figures

1.1	Devenir du positon dans la matière.	38
1.2	Types de LOR pouvant être enregistrées par un imageur TEP.	40
1.3	Influence de la prise en compte de l'information TOF lors de la reconstruction des images.	40
1.4	Illustration des deux types de stockage des coïncidences.	42
1.5	Illustration d'une reconstruction dynamique ainsi que l'extraction de TACs.	45
1.6	Schéma représentant l'idée générale de l'analyse compartimentale.	45
1.7	Illustration des étapes de prétraitement nécessaires pour une fonction d'entrée artérielle extraite de l'image.	47
1.8	Exemple de différents modèles compartimentaux.	48
1.9	Modèle compartimental du ^{18}F -FDG.	48
1.10	Représentation de l'approximation faite pour l'analyse graphique de Patlak.	50
1.11	Exemple d'une analyse graphique de Patlak avec fonction d'entrée plasmatique et avec région de référence.	50
1.12	Exemple d'une analyse graphique de Logan avec fonction d'entrée plasmatique et avec région de référence.	51
1.13	Exemple d'analyses semi-quantitatives pour différentes modalités d'imagerie.	53
1.14	Protocole d'acquisition pour réaliser une acquisition dynamique d'un examen corps entier au ^{18}F -FDG.	54
1.15	Illustration de débruitage des images dynamiques avec la méthode des moyennes non locales et la méthode <i>Highly constrained back Projection</i>	58
1.16	Évolution du nombre de publications traitant de l'analyse radiomique en TEP.	60
1.17	Pipelines d'analyse radiomique.	61
1.18	Ensemble des étapes nécessaires à l'extraction des caractéristiques selon IBSI.	62
1.19	Schéma des étapes de pré-traitement possibles en analyse radiomique en TEP.	63
1.20	Exemple de méthodes d'interpolation des grilles images.	64
1.21	Exemple d'histogramme intensité-volume.	67
1.22	Exemple de remplissage de la GLCM.	68
1.23	Exemple de remplissage de la GLRLM.	69
1.24	Exemple de remplissage de la GLSZM.	70
1.25	Exemple de remplissage de la NGTDM.	71
1.26	Exemple de remplissage de la NGDLM.	72
1.27	Schéma présentant les différents types d'harmonisation.	75
1.28	Schéma présentant l'architecture du GAN et du CycleGAN.	77
1.29	Comparaison des harmonisations par ComBat et M-ComBat.	79

1.30	Présentation d'une méthode pour une harmonisation prospective avec ComBat ou M-ComBat.	80
1.31	Exemple de réduction de dimension par PCA et par <i>clustering</i> hiérarchique.	85
1.32	Schéma présentant les différentes approches de sélection de caractéristiques.	87
1.33	Illustration de quatre algorithmes de ML : la LR, le SVM, le RF et le MLP.	90
1.34	Illustration des méthodes de développement et de validation des modèles.	93
1.35	Comparaison des différentes approches utilisées pour effectuer une sélection de modèle suivi d'une évaluation du modèle.	95
1.36	Exemple d'interprétation locale et globale d'un modèle en utilisant les valeurs SHAP.	97
1.37	Distribution des tumeurs cérébrales primitives par sous-types histologiques.	99
1.38	Classification OMS 2016 des gliomes diffus.	100
1.39	Évolution de la classification OMS 2016 des gliomes diffus.	101
1.40	Résumé des indications de la TEP aux acides aminés d'après les recommandations du groupe RANO.	103
1.41	Caractérisations morphologique et fonctionnelle d'un gliome.	104
1.42	Exemples de volume d'intérêt utilisés en routine clinique.	104
2.1	Tracer kinetic models in brain tumors for ^{18}F-FET and ^{18}F-FDOPA.	114
2.2	Full compartment model for ^{18}F-FDOPA.	135
2.3	Compartmental model of ^{18}F-FDOPA showing the effects of Carbidopa and proportion of metabolites according to Carbidopa premedication.	137
2.4	Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbidopa premedication on textural matrices.	155
3.1	Distribution of metabolic tumor volume and TTP for gliomas classified in five groups.	174
3.2	Receiver operating characteristic curves for static and dynamic parameters to detect glioma recurrences in HGG and LGG.	187
4.1	Comparison of performances on validation sets obtained using Nested CV and simple CV.	206
5.1	TAC clusters generated for each region.	212
5.2	Examples of sets of TACs randomly generated for each region to form a numerical phantom.	214
5.3	Optimization pipeline used to automatically determine the frame duration and the number of iterations to use for reconstructing dynamic images.	216
5.4	Variation of $\text{NRMSE}_{\text{train}}$ according to frame duration.	217
5.5	Comparison of the different literature protocols with the optimized one.	218
5.6	Example of curve fitting with IGR model for different frame durations.	219
5.7	User interface of the developed software.	222
5.8	Results of the registration of dynamic images when optimizing in terms of accuracy.	224
5.9	Results of the registration of dynamic images when optimizing in terms of computation time.	226
5.10	Network architecture generated by nnU-Net for the current dataset.	230
5.11	Example of learning curves.	231

5.12	Segmentation examples corresponding to the median Dice validation score for the Biograph device and the Vereos device.	231
5.13	Diagram showing the two main ways to generate parametric images: <i>a posteriori</i> modeling or direct modeling.	240
5.14	Diagram showing two approaches to generate dynamic radiomics features: indirect and direct computation.	241
B.1	Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbidopa premedication on GLCM.	297
B.2	Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbidopa premedication on GLRLM.	298
B.3	Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbidopa premedication on GLSZM.	299
B.4	Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbidopa premedication on NGLDM.	300

Liste des tableaux

1.1	Caractéristiques des émetteurs de positons les plus couramment utilisés.	39
5.1	Grid of parameters tested during the temporal sampling optimization pipeline.	216
5.2	CV results for each optimized combination of parameters.	217
5.3	Grid of parameters tested for optimizing the registration of dynamic images.	223
A.1	État de l'art de l'analyse dynamique en ^{18}F -FET.	282
A.2	État de l'art de l'analyse dynamique en ^{11}C -MET.	283
A.3	État de l'art de l'analyse dynamique en ^{18}F -FDOPA.	284
A.4	État de l'art de l'analyse radiomique pour les radiotraceurs aux acides aminés.	285
E.1	Zubal phatom label conversion.	326

Glossaire

¹¹C-MET 1-methyl-¹¹C-methionine.

¹⁸F-FDG 2-désoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose.

¹⁸F-FDOPA 3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine.

¹⁸F-FET O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine.

1TC one tissue reversible compartmental.

2TC two tissue compartmental.

AUC area under the receiver operating characteristic curve.

CNN convolutional neural network.

CT computed tomography.

CV cross-validation.

EARL European Association of Nuclear Medicine Research Limited.

GAN generative adversarial network.

GLCM grey level co-occurrence matrix.

GLRLM grey level run length matrix.

GLSZM grey level size zone matrix.

HGG high grade gliomas.

IADI Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle.

IBSI Image Biomarker Standardization Initiative.

IDH isocitrate dehydrogenase.

IRM imagerie par résonance magnétique.

LAT large amino-acid transporters.

LGG low grade gliomas.

LOOCV leave-one-out cross validation.

LOR line of response.

LR logistic regression.

METS ¹⁸F-labelled metabolites.

ML machine learning.

MLEM maximum likelihood expectation maximization.

MLP multilayer perceptron.

MRI magnetic resonance imaging.

NGDLM neighbouring grey level dependence matrix.

NGTDM neighbourhood grey tone difference matrix.

OMFD ¹⁸F-labelled L-3,4-dihydroxy-6-fluoro-3-O-methylphenylalanine.

OMS Organisation Mondiale de la Santé.

OS overall survival.

OSEM ordered subset expectation maximization.

PCA principal component analysis.

PDF probability density function.

PET positron emission tomography.

PFS progression free survival.

PIDIF population image-derived input function.

PMT photomultiplicateurs.

RANO Response Assessment in Neuro-Oncology.

Ref SQ reference semi-quantitative.

RF random forest.

SHAP Shapley additive explanations.

SiPM photomultiplicateurs à semi-conducteurs au silicium.

SMOTE synthetic minority over-sampling technique.

SQ semi-quantitative.

SUV standardized uptake value.

SVM support vector machine.

TAC time-activity curve.

TBR tumor-to-brain ratio.

TDM tomodensitométrie.

TEMP tomographie par émission monophotonique.

TEP tomographie par émission de positons.

TOF time of flight.

TSR tumor-to-striatum ratio.

TTP time-to-peak.

VOI volume of interest.

WHO World Health Organization.

Introduction générale

Bien que rares, les tumeurs d'origine gliale sont les tumeurs malignes du système nerveux central les plus fréquentes et présentent un pronostic sombre pour le patient (Ostrom et al., 2020). La caractérisation des gliomes représente aujourd'hui un vrai défi pour améliorer le pronostic et ainsi la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cette maladie. Actuellement, la méthode de référence pour caractériser les gliomes est invasive et locale car elle repose sur l'analyse anatomopathologique d'échantillons prélevés lors d'une biopsie ou d'une exérèse tumorale, souvent partielle. Dans ce contexte, l'imagerie médicale apparaît comme un outil prometteur pour obtenir des informations sur la tumeur de manière non-invasive et représentatives de la tumeur dans son ensemble.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique est l'imagerie effectuée en première intention. Son interprétation repose surtout sur la prise de contraste de la tumeur qui est évocatrice d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique et donc du potentiel agressif du gliome. Cependant, l'interprétation n'est pas si directe ; certaines tumeurs peu agressives peuvent présenter une prise de contraste (Obara et al., 2020) ou d'autres tumeurs peuvent évoluer rapidement mais sans être accompagnées d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique Mandonnet et al. (2003).

Afin d'apporter une information complémentaire à celle de l'IRM, la tomographie par émission de positons (TEP), une modalité d'imagerie fonctionnelle, est recommandée par le groupe *Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)* comme modalité d'imagerie de seconde intention (Albert et al., 2016). La TEP joue déjà un rôle essentiel dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer de par sa capacité à quantifier via le ^{18}F -FDG le métabolisme glucidique qui se trouve être plus important dans les cellules tumorales. Cependant, l'avidité naturelle en glucose du cerveau fait que le contraste lésionnel observé avec ce radiotracer est faible notamment pour les lésions peu agressives. La TEP pour la neuro-oncologie s'est donc dirigée vers l'utilisation d'acides aminés radiomarqués, plus spécifiques, interagissant avec ses transporteurs surexprimés par les cellules tumorales, permettant notamment de s'affranchir d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique. La ^{11}C -MET, la ^{18}F -FET et la ^{18}F -FDOPA, radiotraceurs aux acides aminés les plus utilisés, montrent leur utilité à tous les stades de la maladie, du diagnostic initial à la détection de récurrences en passant par le suivi du patient (Albert et al., 2016). En routine clinique, l'interprétation d'un examen se fait à l'aide de l'analyse visuelle et semi-quantitative des images statiques représentant la distribution spatiale du radiotracer moyennée sur tout ou partie de l'acquisition.

Ainsi, l'information contenue dans une acquisition TEP n'est pas exploitée entièrement. Il est possible d'ajouter l'analyse d'images dynamiques (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2021) qui va apporter une information sur la cinétique du métabolisme en explorant la dimension temporelle de l'acquisition et qui se prête bien aux acquisitions courtes réalisées en TEP aux acides aminés en neuro-oncologie. De plus, les paramètres de texture semblent prometteurs pour apporter une information différente à l'analyse des images statiques en quantifiant l'hétérogénéité tumorale, potentiel marqueur d'agressivité (Gillies et al., 2010, Lambin et al., 2012).

Le développement de ces analyses coïncide avec la publication des nouvelles classifications des gliomes

par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Louis et al., 2016, 2021). Elles intègrent dorénavant des paramètres moléculaires en plus des caractéristiques histologiques classiques afin de former des groupes de pronostics plus homogènes. De nouvelles études sont ainsi nécessaires pour explorer les performances diagnostiques de la TEP aux acides aminés en accord avec cette nouvelle classification. La ^{18}F -FDOPA est le radiotracteur le plus utilisé en France pour la neuro-oncologie mais reste bien moins étudié dans la littérature que son homologue la ^{18}F -FET et notamment pour l'analyse dynamique. Bien que tous deux des acides aminés radiomarqués, les métabolismes sous-jacents de la ^{18}F -FET et de la ^{18}F -FDOPA sont différents empêchant ainsi une extrapolation directe des résultats présentés avec la ^{18}F -FET. De plus, la majorité des développements effectués restent cantonnés au domaine de la recherche, sans transposition vers la routine clinique.

Au regard de ces enjeux, le traitement des images de TEP à la ^{18}F -FDOPA dans les gliomes suscite un intérêt particulier dans le domaine de la neuro-oncologie et fait partie des sujets émergents au sein du laboratoire Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle (IADI), spécialisé dans l'IRM des organes en mouvement et dans le traitement des signaux physiologiques. Afin de traiter de ces nouvelles problématiques, une équipe pépinière de médecine nucléaire s'est formée en 2016 dans ce laboratoire. Une première thèse a ainsi été réalisée sur la caractérisation de la mutation IDH dans les gliomes par imagerie multimodale (IRM et TEP multitraceurs) (Clement, 2020). Dans ce cadre, un lien étroit a été établi avec la plateforme d'imagerie Nancyclotep pour l'imagerie TEP pré-clinique ainsi que la production des différents radiotraceurs. En effet, la plateforme d'imagerie Nancyclotep a pour vocation d'accélérer la translation vers la pratique clinique des développements effectués en recherche dans le domaine de la médecine nucléaire. La thèse développée dans ce manuscrit est le fruit d'une collaboration entre le laboratoire IADI et la plateforme d'imagerie Nancyclotep, financeur de ce projet. Il s'agit d'une thèse par article, ayant pour enjeu de rendre disponible au médecin nucléaire de nouvelles informations pour l'interprétation des examens de TEP à la ^{18}F -FDOPA dans les gliomes en routine clinique. Les objectifs ont été les suivants :

1. valider et optimiser les méthodes nécessaires à l'analyse dynamique en ^{18}F -FDOPA ;
2. évaluer les performances diagnostiques des paramètres extraits avec des analyses dynamique et radiomique ;
3. optimiser les paramètres de reconstruction et les paramètres inhérents à l'analyse dynamique ;
4. développer une solution logicielle afin de permettre l'intégration de ces différents paramètres dans le processus d'interprétation des examens en routine clinique.

Ce manuscrit de thèse s'articulera majoritairement autour des articles publiés, ou en cours d'évaluation, au cours de 6 chapitres.

Le premier chapitre consiste à rappeler le fonctionnement de l'imagerie TEP puis de présenter en détails les analyses dynamique et radiomique. Enfin, la place de la TEP aux acides aminés dans la prise en charge des gliomes sera explicitée avec une revue de la littérature permettant de mieux situer le contexte de cette thèse.

Le second chapitre sera consacré à l'optimisation de l'analyse dynamique en TEP à la ^{18}F -FDOPA pour les gliomes. Dans un premier temps, une étude de différentes modélisations pour effectuer une analyse dynamique en TEP à la ^{18}F -FDOPA permettra de définir un cadre de travail pour cet examen. L'objectif est d'évaluer la capacité d'extraction d'information d'un modèle simple et facilement transposable en routine clinique déjà validé pour la TEP à la ^{18}F -FET. Dans un second temps, les effets d'une prémédication par Carbidopa sur les paramètres statiques et dynamiques ainsi que sur les caractéristiques radiomiques seront étudiés. Une méthode d'harmonisation sera recherchée pour pallier les cas de populations hétérogènes en termes de prémédication. Une telle méthode est essentielle en cas d'étude multicentrique.

Le troisième chapitre cherchera à évaluer les performances diagnostiques de l'analyse dynamique dans les deux indications principales de la TEP à la ^{18}F -FDOPA en neuro-oncologie : la caractérisation des gliomes au diagnostic initial et la détection des gliomes en récurrence.

Le quatrième chapitre introduira l'analyse radiomique dans le cadre de la caractérisation des gliomes au diagnostic initial afin de définir la place de cette analyse notamment sa potentielle plus-value sur les analyses statique et dynamique. La modélisation de la relation entre ces nombreux paramètres et la réponse diagnostique utilise souvent des algorithmes d'intelligence artificielle. Cependant, le pipeline d'analyse classique doit être adapté pour une utilisation dans le cadre des gliomes qui est une pathologie rare, avec donc peu de patients, et dont l'incidence des différents types est déséquilibrée.

Le cinquième chapitre détaillera les travaux additionnels pour lesquels des articles sont envisagés mais pas encore rédigés et soumis. Une première partie présentera une optimisation des paramètres l'analyse dynamique et notamment de l'échantillonnage temporel utilisé pour la reconstruction des images dynamiques ainsi qu'une fonction permettant d'extrapoler la valeur du signal en tout point temporel. La seconde partie exposera le développement d'une solution logicielle afin de permettre l'intégration des analyses dynamique et radiomique dans le processus d'interprétation des examens en routine clinique.

Enfin, un dernier chapitre complétera le manuscrit en discutant de manière transversale des résultats de ce manuscrit puis en présentant les perspectives et conclusions générales.

Liste des publications et communications

Articles publiés dans des revues à comité de lecture

N. Galldiks, A. Verger, **T. Zaragori**, M. Unterrainer, B. Suchorska, P. Lohmann, J. C. Tonn, K.-J. Langen and N. L. Albert. Comment on "Hypometabolic gliomas on FET-PET is there an inverted U-curve for survival?". *Neuro-Oncology*, 21(12):1612–1613, 2019b. doi: 10.1093/neuonc/noz173

M. Ginet, **T. Zaragori**, P.-Y. Marie, V. Roch, G. Gauchotte, F. Rech, M. Blonski, Z. Lamiral, L. Taillandier, L. Imbert and A. Verger. Integration of dynamic parameters in the analysis of ^{18}F -FDOPA PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(6):1381–1390, June 2020a. doi: 10.1007/s00259-019-04509-y

T. Zaragori, E. Guedj, and A. Verger. Is IDH mutation status associated with ^{18}F -FDOPA PET uptake? *Annals of Nuclear Medicine*, pages 1–2, Jan. 2020d. doi: 10.1007/s12149-020-01442-1

T. Zaragori, M. Ginet, P.-Y. Marie, V. Roch, R. Grignon, G. Gauchotte, F. Rech, M. Blonski, Z. Lamiral, L. Taillandier, L. Imbert and A. Verger. Use of static and dynamic [^{18}F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. *EJNMMI Research*, 10(1):1–10, Dec. 2020b. doi: 10.1186/s13550-020-00645-x

T. Zaragori, A. Castello, E. Guedj, A. Girard, N. Galldiks, N. L. Albert, E. Lopci and A. Verger. Photopenic Defects in Gliomas With Amino-Acid PET and Relative Prognostic Value: A Multicentric ^{11}C -Methionine and ^{18}F -FDOPA PET Experience. *Clinical Nuclear Medicine*, 46(1):e36–e37, Jan. 2021a. doi: 10.1097/RLU.00000000000003240

M. Bordonne, M. B. Chawki, P.-Y. Marie, **T. Zaragori**, V. Roch, R. Grignon, L. Imbert and A. Verger. High-quality brain perfusion SPECT images may be achieved with a high-speed recording using 360° CZT camera. *EJNMMI Physics*, 7(1):65, Dec. 2020. doi: 10.1186/s40658-020-00334-7

T. Zaragori, J. Oster, V. Roch, G. Hossu, M. B. Chawki, R. Grignon, C. Pouget, G. Gauchotte, F. Rech, M. Blonski, L. Taillandier, L. Imbert and A. Verger. ^{18}F -FDOPA PET for the non-invasive prediction of glioma molecular parameters: a radiomics study. *Journal of Nuclear Medicine*, jnumed.120.261545, May 2021e. doi: 10.2967/jnumed.120.261545

M. Doyen, E. Mairal, M. Bordonne, **T. Zaragori**, V. Roch, L. Imbert and A. Verger. Effect of Point Spread Function Deconvolution in Reconstruction of Brain ^{18}F -FDG PET Images on the Diagnostic Thinking Efficacy in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Medicine*, 8:721551, July 2021. doi: 10.3389/fmed.2021.721551

Articles soumis dans des revues à comité de lecture

M. Bros, **T. Zaragori**, F. Rech, M. Blonski, G. Hossu, L. Taillandier, P.-Y. Marie and A. Verger. Effects of carbidopa premedication on ^{18}F -FDOPA PET imaging of brain tumors: a static, dynamic and radiomics analysis. *Cancers*, 2021

T. Zaragori, M. Doyen, F. Rech, M. Blonski, L. Taillandier, L. Imbert and A. Verger. Dynamic ^{18}F -FDOPA PET imaging for newly-diagnosed gliomas: is a semi-quantitative model sufficient? *Frontiers in Oncology*, 2021b

Communications orales nationales et internationales

T. Zaragori, L. Imbert, J. Salvadori, V. Roch, G. Karcher, P.-Y. Marie and A. Verger. Kinetic data extraction from ^{18}F -FDOPA PET brain acquisition. In *Abstracts of the 57èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale*, volume 56, page 35, Toulouse, France, 13–15 Juin 2018b. *Physica Medica*. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.09.075

T. Zaragori, M. Ginet, V. Roch, R. Grignon, Z. Lamiral, G. Gauchotte, L. Taillandier, P.-Y. Marie, L. Imbert and A. Verger. L'intégration des paramètres dynamiques dans l'analyse des examens TEP à la ^{18}F -FDOPA permet d'améliorer la prédiction de la classification WHO 2016 des gliomes. In *5èmes Journées Francophones de Médecine Nucléaire*, volume 43, pages 181–182, Paris, France, 28–30 Mars 2019b. *Médecine Nucléaire*. doi: 10.1016/j.mednuc.2019.01.022

T. Zaragori, M. Ginet, P.-Y. Marie, V. Roch, R. Grignon, G. Gauchotte, F. Rech, M. Blonski, Z. Lamiral, L. Taillandier, L. Imbert and A. Verger. Use of static and dynamic ^{18}F -FDOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. *9th European Conference On Clinical Neuroimaging*, Paris, France, 2-3 Mars 2020a

T. Zaragori, J. Oster, M. B. Chawki, B. Chen, V. Roch, L. Taillandier, G. Karcher, L. Imbert and A. Verger. Textural features combined with static and dynamic parameters of ^{18}F -FDOPA PET imaging for the non-invasive prediction of the IDH mutation status in glioma. In *33th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*, volume 47, pages 334–335, Virtual, 22–30 Octobre 2020b. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-020-04988-4

T. Zaragori, L. Imbert and A. Verger. TEP dynamique à la ^{18}F -FDOPA pour les gliomes : un modèle semi-quantitatif est-il suffisant ? In *7èmes Journées Francophones de Médecine Nucléaire*, volume 45, pages 177–178, Paris, France, 2–4 Septembre 2021b. *Médecine Nucléaire*. doi: 10.1016/j.mednuc.2021.06.013

T. Zaragori, J. Oster, V. Roch, G. Hossu, M. B. Chawki, R. Grignon, F. Rech, L. Taillandier, L. Imbert and A. Verger. TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la prédiction non invasive des paramètres moléculaires des gliomes : une étude radiomique. In *7èmes Journées Francophones de Médecine Nucléaire*, volume 45, pages 177–178, Paris, France, 2–4 Septembre 2021c. *Médecine Nucléaire*. doi: 10.1016/j.mednuc.2021.06.009

T. Zaragori, M. Doyen, F. Rech, M. Blonski, L. Taillandier, L. Imbert and A. Verger. Dynamic ^{18}F -FDOPA PET imaging for newly-diagnosed gliomas: is a semi-quantitative model sufficient? *34th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*, Virtual, 20-23 Octobre 2021a

Communications orales locales

T. Zaragori, L. Imbert and A. Verger. Optimisation de l'analyse dynamique en TEP à la ^{18}F -FDOPA cérébrale dans le diagnostic initial des gliomes. *5ème Journée d'Échanges sur la Recherche en Cancérologie en Lorraine*, Nancy, France, 21 Janvier 2019b

T. Zaragori, L. Imbert and A. Verger. Optimisation de l'analyse dynamique en TEP à la ^{18}F -FDOPA cérébrale dans le diagnostic initial des gliomes. *12ème Journée de la Recherche Hospitalo-Universitaire du CHRU de Nancy, "Ma recherche en 300 secondes"*, Nancy, France (3ème prix), 27 Février 2019b

T. Zaragori, M. Ginet, V. Roch, R. Grignon, Z. Lamiral, G. Gauchotte, L. Taillandier, P.-Y. Marie, L. Imbert and A. Verger. L'intégration des paramètres dynamiques dans l'analyse des examens TEP à la ^{18}F -FDOPA permet d'améliorer la prédiction des caractéristiques moléculaires des gliomes. *6ème Journée d'Échanges sur la Recherche en Cancérologie en Lorraine*, Nancy, France, 17 Janvier 2020

Communications affichées

T. Zaragori, M. Ginet, G. Gauchotte, L. Taillandier, M. Blonski, R. Grignon, V. Roch, P.-Y. Marie, L. Imbert and A. Verger. Static and dynamic ^{18}F -FDOPA PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. In *31th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*, volume 45, page 354, Düsseldorf, Allemagne, 13–17 Octobre 2018. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-018-4148-3

T. Zaragori, M. Ginet, P.-Y. Marie, V. Roch, G. Gauchotte, F. Rech, M. Blonski, Z. Lamiral, L. Taillandier, L. Imbert and A. Verger. Integration of dynamic parameters in the analysis of ^{18}F -FDOPA PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. In *32th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*, volume 46, pages 334–335, Barcelone, Espagne, 12–16 Octobre 2019. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-019-04486-2

1

État de l'art

Ce premier chapitre a pour objectif de présenter l'état de l'art des différents éléments au coeur de cette thèse. Dans un premier temps, les principes physiques de la tomographie par émission de positons (TEP) et les étapes nécessaires à la génération d'une image seront brièvement présentés. À partir de cette présentation générale, la suite de ce chapitre sera consacrée à l'analyse dynamique en TEP en présentant ses nombreuses possibilités, ses limitations ainsi que les solutions qui peuvent être apportées. Nous nous attacherons ensuite à présenter l'analyse radiomique en revenant notamment en détails sur les étapes nécessaires à cette analyse et les développements permettant des études multicentriques, ainsi que la modélisation des différentes caractéristiques extraites à l'aide de l'apprentissage automatique. Enfin, une dernière partie sera consacrée aux gliomes avec une présentation de cette pathologie, la place de la TEP aux acides aminés ainsi qu'une revue de la littérature permettant de mieux situer les travaux réalisés dans cette thèse.

1.1 Généralités en TEP

1.1.1 La TEP, une imagerie fonctionnelle

L'imagerie en médecine nucléaire repose sur l'administration au patient d'un radiotraceur, un radionucléide seul ou couplé à un vecteur biologique. Le vecteur choisi, qui peut être de nature différente (une cellule, une molécule, un anticorps, un acide aminé, ...), vise à cibler spécifiquement un processus biologique sans le perturber. La détection à l'aide d'un imageur externe des désintégrations du radionucléide associé permet ainsi un suivi *in vivo* du processus de manière non invasive.

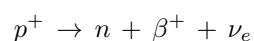
Les modalités de médecine nucléaire, la TEP et la tomographie par émission monophotonique (TEMP), se classent parmi les modalités d'exploration fonctionnelle avec également par exemple l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle. L'imagerie fonctionnelle a pour but d'étudier le fonctionnement des organes et d'identifier des pathologies par des perturbations de processus physiologiques sains. Elle

se place en opposition des modalités d'imagerie structurale ou anatomique comme la radiologie conventionnelle, la tomodynamométrie (TDM) ou encore l'IRM anatomique dont l'objectif est de réaliser des images morphologiques des organes pour y repérer, par exemple, des anomalies dans leur forme, leur volume ou encore leur composition.

Depuis les années 2000, les imageurs TEP sont couplés à des TDM afin de pouvoir superposer l'information fonctionnelle avec l'information anatomique acquise lors du même examen (Townsend, 2008).

1.1.2 Radiotraceurs pour l'imagerie TEP

Les radiotraceurs d'intérêt en imagerie TEP sont basés sur un isotope en excès de protons revenant à son état stable par désintégration β^+ . Les isotopes généralement utilisés possèdent une demi-vie relativement courte permettant de limiter la dose moyenne absorbée par les tissus (Tableau 1.1) et sont produits à l'aide d'un cyclotron ou d'un générateur. Lors de leur désintégration, un proton du noyau va être converti en neutron entraînant l'émission d'une particule β^+ , le positon, et d'un neutrino électronique :



Le spectre en énergie du positon émis est continu et son énergie E est comprise dans l'intervalle $]0; E_{max}]$, E_{max} étant fonction du radioisotope utilisé (Tableau 1.1).

Le positon va rapidement perdre son énergie par des collisions inélastiques avec des électrons du milieu avant de s'annihiler avec l'un d'eux à la fin de son parcours (Figure 1.1). Ainsi, la réaction d'annihilation a lieu entre deux particules quasiment au repos et va aboutir à l'émission de deux photons γ de 511 ± 2.6 keV du fait de la conservation de l'énergie et selon un angle d'émission de $180 \pm 0.6^\circ$ du fait de la conservation de la quantité de mouvement (Bailey et al., 2005).

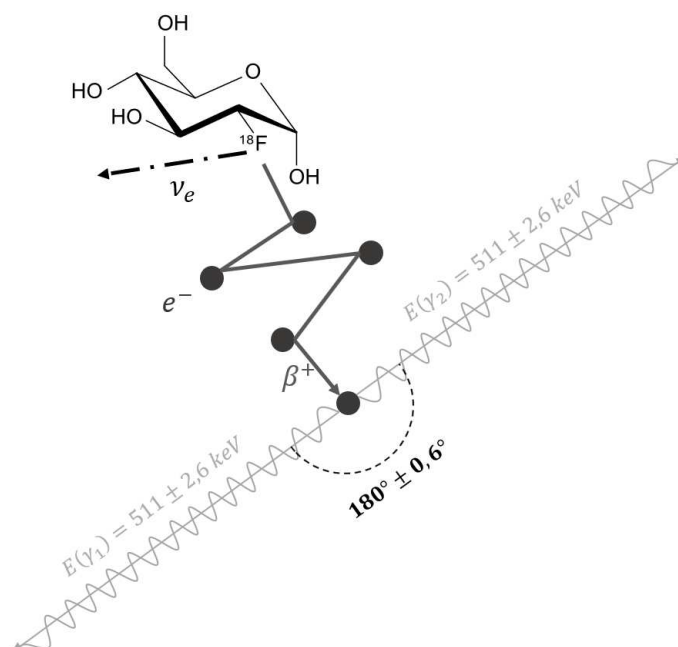


FIGURE 1.1 – Devenir dans la matière d'un positon émis par un radiotracer TEP (ici le ^{18}F -FDG).

Le libre parcours moyen du positon R_{moyen} , défini comme la distance moyenne entre le lieu d'émission du positon et celui de son annihilation, va être de l'ordre du millimètre du fait de la concentration importante

d'électrons dans la matière (Tableau 1.1). Le libre parcours moyen est un des facteurs limitant la résolution spatiale intrinsèque de l'imagerie TEP. Comme $R_{moyen} = f(E)$, la dégradation de la résolution spatiale est donc fonction de l'énergie du positon émis par le radioisotope utilisé. Du fait de la détection de la ligne joignant la position d'interaction des deux photons d'annihilation et non la position directe de l'annihilation (Partie 1.1.3), l'impact réel sur la résolution spatiale de l'imageur du libre parcours moyen est la projection de ce parcours sur la ligne de coïncidence donnant une distance bien inférieure à R_{moyen} .

Isotope	E_{max} (keV)	R_{moyen} (mm)	Période (min)	Radiotraceurs utilisés en routine
Carbone 11 : ^{11}C	960	1,2	20,4	^{11}C -MET, ^{11}C -Acetate, ^{11}C -choline
Fluor 18 : ^{18}F	634	0,6	110	^{18}F -FDG, ^{18}F -FDOPA, ^{18}F -FET
Gallium 68 : ^{68}Ga	1899	3,5	67,8	^{68}Ga -PSMA, ^{68}Ga -DOTATOC

Tableau 1.1 – Caractéristiques des émetteurs de positons les plus couramment utilisés (Conti and Eriksson, 2016). Le R_{moyen} présenté correspond au libre parcours moyen dans l'eau.

1.1.3 Détection des coïncidences

1.1.3.1 Principe

La détection d'un évènement, dite détection en coïncidence, se base sur l'interaction quasi-simultanée des deux photons produits lors de l'annihilation avec le système de détection.

Les photons détectés sont dans un premier temps discriminés selon leur énergie à l'aide d'une fenêtre centrée sur 511 keV. Les photons dont l'énergie est comprise dans cette fenêtre sont appelés des évènements simples. La borne basse de la fenêtre permet d'éliminer les photons ayant perdu une partie significative de leur énergie avant la détection lors d'une interaction par diffusion Compton dans le milieu ou le système de détection. Quant à la borne haute de la fenêtre, elle a pour objectif de limiter le phénomène d'empilement qui se produit lorsque plusieurs photons sont détectés simultanément en un même point du système de détection.

Les évènements simples sont ensuite appairés en coïncidences à l'aide d'une fenêtre temporelle. Cette fenêtre de quelques nanosecondes va s'ouvrir lors de la détection de chaque évènement simple. La détection d'un autre évènement simple dans cette fenêtre temporelle va être considérée comme provenant de la même annihilation et créer une coïncidence.

La ligne joignant la position d'interaction des deux photons en coïncidence dans le système de détection est appelée ligne de réponse (*line of response*, LOR). Parmi les LOR enregistrées, certaines ne proviennent pas de coïncidences vraies, c'est-à-dire résultantes de deux photons provenant de la même annihilation et n'ayant pas subi d'interaction dans le milieu avant leur détection (Figure 1.2.A.). Si un des deux photons (ou les deux), a subi une ou plusieurs interactions par diffusion Compton avant sa détection, la coïncidence est alors appelée coïncidence diffusée (Figure 1.2.B.). Le dernier type de coïncidence est la coïncidence fortuite et correspond à la mise en coïncidence de deux photons ne provenant pas de la même annihilation (Figure 1.2.C.).

De par la nature des évènements détectés, il est théoriquement possible de connaître la position de l'annihilation le long de la LOR en ne se basant que sur la différence en temps de vol (*time of flight*, TOF) des deux photons d'une coïncidence. Cependant, cette information est mesurée avec une résolution temporelle limitée entraînant une incertitude sur la détermination de la position de l'annihilation. Actuellement, la meilleure résolution temporelle présente sur un appareil clinique, le Biograph Vision de Siemens, est de 210 ps correspondant à une incertitude de 3.2 cm sur la position de l'évènement (Reddin et al., 2018). Ainsi, l'information TOF n'est actuellement pas mesurée de manière suffisamment précise pour être utilisée seule

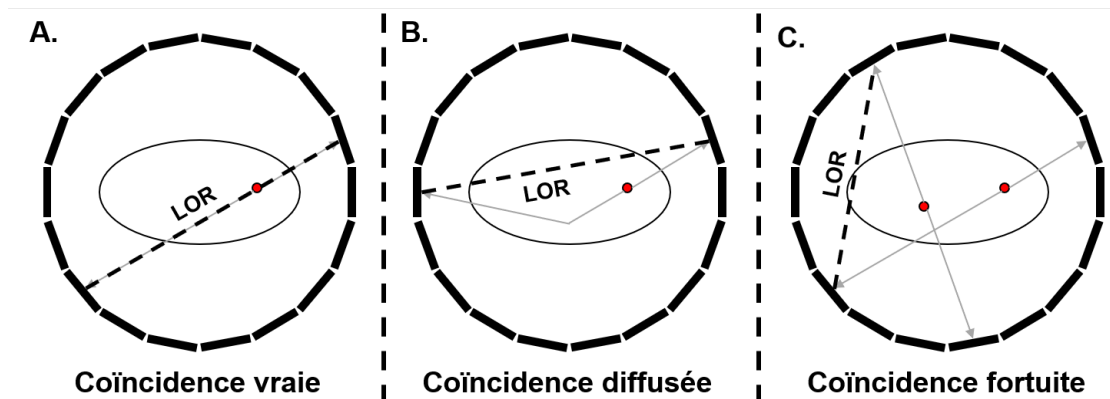


FIGURE 1.2 – Types de LOR pouvant être enregistrées par un imageur TEP. Seule la coïncidence vraie présente une LOR confondue avec le trajet des photons d'annihilation.

lors de la génération d'images. Elle est néanmoins prise en compte comme information supplémentaire lors du processus de reconstruction pour améliorer la qualité des images. La Figure 1.3.A. présente le cas où cette information n'est pas prise en compte : lors de la rétroprojection de la LOR, la probabilité de localisation de l'annihilation est uniformément distribuée le long de la LOR. Lorsque l'information TOF est prise en compte, comme cela est visible sur la Figure 1.3.B., la probabilité de localisation est représentée par une gaussienne centrée sur la position calculée par la différence TOF avec un écart-type proportionnel à la résolution temporelle de l'imageur TEP.

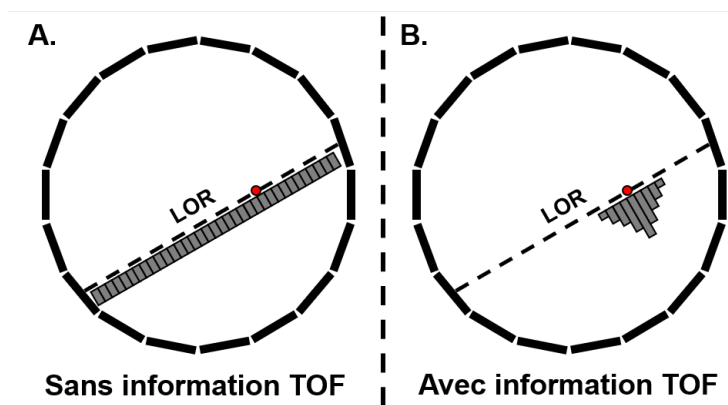


FIGURE 1.3 – Distribution de la probabilité de la localisation de l'annihilation le long de la LOR lors de la reconstruction des images. A. Sans information TOF. B. Avec information TOF.

1.1.3.2 Instrumentation

Du fait de la détection en coïncidences, la géométrie du système de détection est cylindrique, composé de couples scintillateurs et photo-détecteurs disposés en couronne autour du patient.

Les cristaux scintillateurs doivent avoir une efficacité de détection élevée pour les photons de 511 keV. L'utilisation de cristaux scintillateurs inorganiques possédant une forte densité ainsi qu'un numéro atomique élevé est ainsi privilégiée. En effet, le dépôt d'énergie des photons d'annihilation par le biais d'interactions photoélectriques doit être favorisé afin d'éviter une diffusion dans un cristal adjacent par interaction Compton. Proportionnellement à l'énergie ainsi déposée, des photons visibles sont émis par les cristaux et dirigés vers les photo-détecteurs, qui y sont sensibles contrairement aux photons de 511 keV.

Le rôle des photo-détecteurs est de convertir les photons visibles en signal électrique et d'amplifier ce signal afin de le rendre exploitable. La majorité des imageurs TEP commerciaux utilisent des photomultiplicateurs (PMT) comme photo-détecteurs. L'obtention d'un signal électrique passe par la création d'un courant à partir d'électrons. Ces derniers vont être libérés dans le tube à vide du PMT lors de l'interaction par effet photoélectrique des photons de scintillation avec la photocathode qui constitue la fenêtre d'entrée du PMT. Ces électrons vont ensuite être accélérés par une différence de potentiel vers les différentes dynodes qui sont responsables du gain du PMT par la création d'électrons secondaires lors de la collision des électrons primaires avec leur surface. L'ensemble des électrons ainsi créés va être récolté par une anode pour former le signal de sortie. Les PMT possèdent un gain important ($> 10^6$) leur permettant d'avoir un signal exploitable à partir de quelques photons de scintillation incidents ce qui en fait un photo-détecteur de choix pour les imageurs TEP.

À partir de la fin des années 2010, l'utilisation de photomultiplicateurs à semi-conducteurs au silicium (SiPM) comme photo-détecteurs donne naissance à une nouvelle génération d'appareil dite numérique par opposition aux imageurs TEP analogiques équipés de PMT. Les SiPM, en plus d'avoir un gain similaire aux PMT, présentent les avantages suivants :

- ils sont compacts permettant un couplage 1 pour 1 du couple scintillateur/photo-détecteur et offrent ainsi une potentielle amélioration de la résolution spatiale comme c'est le cas sur l'imageur TEP Vereos de Philips ;
- ils sont insensibles au champ magnétique donnant lieu au développement d'imageurs TEP couplés à des IRM ;
- ils présentent une meilleure réponse temporelle améliorant la précision de l'information TOF.

1.1.4 Stockage des coïncidences

Les coïncidences enregistrées lors de l'acquisition doivent être stockées par le système afin de pouvoir procéder ensuite au processus de reconstruction des images. Actuellement, deux formats de stockage existent sur les imageurs cliniques : le mode sinogramme et le mode liste.

Le mode sinogramme consiste à caractériser chaque LOR par sa distance au centre du champ de vue s et l'orientation de cette LOR par rapport à un axe de référence θ . La représentation d'un sinogramme est une matrice dans laquelle chaque élément (s_i, θ_j) va contenir le nombre d'évènements détectés sur la LOR repérée par la distance s_i et l'orientation θ_j (Figure 1.4.A.). Ainsi, une ligne θ_j d'un sinogramme correspondra à la mesure intégrale des données, ou projection, selon cet angle pour une coupe.

Le mode liste va enregistrer les informations de chaque coïncidence de manière séquentielle et indépendante. Pour chaque nouvel évènement, une ligne est rajoutée dans le fichier de sortie contenant : l'horodatage de la coïncidence, la position des détecteurs concernés, l'énergie des photons détectés ainsi que la différence TOF mesurée (Figure 1.4.B.).

Le mode liste présente l'avantage d'être flexible, permettant un traitement *a posteriori* de l'acquisition. C'est le cas par exemple lors de l'étude de la cinétique d'un traceur en se servant de l'information d'horodatage disponible pour chaque coïncidence pour effectuer un découpage temporel à volonté du mode liste. Cette flexibilité est particulièrement utile dans le cadre d'études rétrospectives où des plages temporelles différentes de celle utilisée à l'origine peuvent être nécessaires. En contrepartie, le mode liste est un format particulièrement gourmand en espace de stockage. Sa taille, qui est proportionnelle au nombre d'évènements détectés, peut devenir très encombrante lors d'acquisitions longues ou à haut taux de comptage. Le sinogramme quant à lui, de par son format matriciel est indépendant du nombre de coïncidences détectées.

A. Mode sinogramme

B. Mode liste

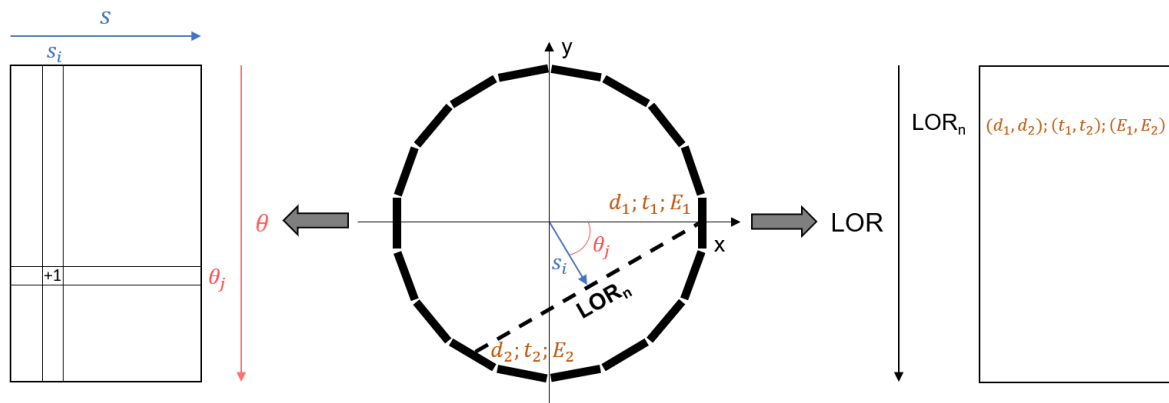


FIGURE 1.4 – Illustration du stockage des coïncidences en mode sinogramme (A.) et en mode liste (B.).

1.1.5 Reconstruction d'images

L'ensemble des projections obtenu à partir des sinogrammes ou des données en mode liste va être utilisé pour estimer une image 3D de la distribution d'activité grâce au procédé de reconstruction tomographique. Les algorithmes utilisés pour reconstruire l'image de la distribution d'activité peuvent être de nature analytique ou itérative. Cependant, seuls ces derniers sont aujourd'hui utilisés en routine clinique et seront évoqués par la suite.

La méthode de reconstruction itérative est une expression discrète et matricielle du problème de reconstruction tomographique. Le but est d'inverser le système d'équations $\mathbf{p} = \mathbf{R}\mathbf{f}$, c'est-à-dire de trouver \mathbf{f} l'objet à reconstruire en connaissant \mathbf{p} et \mathbf{R} , respectivement la matrice des projections acquises et l'opérateur de projection ou matrice système. La matrice \mathbf{R} contient au minimum une modélisation de la géométrie du TEP mais peut en théorie modéliser l'ensemble de la physique (atténuation, diffusion, parcours du positron, etc.) mais également les limitations associées à cette modalité d'imagerie comme la réponse impulsionnelle du système. La résolution du problème consiste à déterminer l'image à l'itération $i + 1$ ($\hat{\mathbf{f}}_{i+1}$) en corrigeant l'image estimée à l'itération i ($\hat{\mathbf{f}}_i$) par comparaison entre les projections mesurées \mathbf{p} et celles estimées à partir de la matrice système $\hat{\mathbf{p}} = \mathbf{R}\hat{\mathbf{f}}_i$ puis en rétroprojetant cette correction dans l'espace image avec l'opérateur de rétroprojection (Équation 1.1), noté \mathbf{R}^T .

$$\hat{\mathbf{f}}_{i+1} = \hat{\mathbf{f}}_i + \mathbf{R}^T \frac{\mathbf{p} - \mathbf{R}\hat{\mathbf{f}}_i}{\mathbf{R}\hat{\mathbf{f}}_i} \quad (1.1)$$

De nos jours, l'algorithme itératif de référence en TEP est l'algorithme *maximum likelihood expectation maximization* (MLEM). Il s'agit d'un algorithme itératif statistique permettant de modéliser le bruit impactant les mesures selon une distribution de Poisson en maximisant la vraisemblance entre les projections estimées et celles mesurées (Shepp and Vardi, 1982). En routine clinique, une version accélérée de MLEM, l'algorithme *ordered subset expectation maximization* (OSEM) est utilisée sur un grand nombre d'appareils (Hudson and Larkin, 1994). Cette accélération est réalisée en répartissant les projections en plusieurs groupes, appelés sous-ensembles. Une itération de l'algorithme OSEM consiste à appliquer successivement une itération de l'algorithme MLEM sur chaque sous-ensemble, prenant comme image estimée initiale l'image correspondant au sous-ensemble précédent.

L'intérêt des images TEP est d'avoir accès à une information permettant de quantifier le métabolisme étudié au sein du champ de vue à travers la concentration de radiotracer mesurée. Cependant, le signal enregistré lors de l'acquisition est altéré par différents processus inhérents à la physique d'acquisition ou au système de détection. Ainsi, les images disponibles après reconstruction ne seront quantitatives qu'à la condition d'appliquer certaines corrections comme celles de l'atténuation ou la diffusion des photons, du temps mort des détecteurs, des coïncidences fortuites, de la décroissance radioactive ou de la réponse impulsionnelle du système. Celles-ci sont implantées dans le processus de reconstruction en routine clinique. En outre, les corrections de l'effet de volume partiel, supplémentaire à la modélisation de la réponse impulsionnelle dans l'algorithme de reconstruction qui ne permet qu'une correction partielle, ou des mouvements du patient sont plus marginalement disponibles dans les algorithmes de routine clinique et interviennent souvent après la reconstruction des images. Elles font cependant l'objet d'une attention particulière par les constructeurs et sont amenées à se développer rapidement afin d'être partie intégrante de la reconstruction de l'image (Aide et al., 2021). L'application d'un filtre gaussien est une autre option disponible en routine clinique afin d'ajuster, selon les besoins du clinicien, le compromis entre le bruit et la résolution spatiale qui vont respectivement diminuer et augmenter proportionnellement à la largeur du filtre gaussien appliqué.

1.1.6 Analyse des images

L'interprétation des images TEP en routine clinique repose souvent sur l'estimation de la fixation d'un traceur à l'aide d'une seule image 3D reconstruite à partir de la totalité, ou d'une grande partie, des événements détectés pendant l'acquisition. Cette image, appelée image statique, fournit la distribution spatiale de la concentration de traceur dans la région étudiée avec un bon rapport signal sur bruit et un bon contraste.

Une première étape consiste à effectuer une analyse visuelle de la distribution du radiotracer. Cette analyse va permettre, en oncologie, d'identifier les zones anormales et évaluer leur agressivité grâce à leur localisation, leur forme, leur intensité relativement à des organes sains par exemple. Cette analyse, bien qu'encore très utilisée en routine clinique est soumise à une grande variabilité inter- et intra-opérateur.

Afin de limiter cette variabilité, les cliniciens effectuent aussi des analyses quantitatives ou semi quantitatives. L'index de mesure le plus utilisé est la valeur de fixation normalisée (*standardized uptake value*, SUV) qui est obtenue en divisant la concentration observée du radiotracer C ($\text{Bq}\cdot\text{mL}^{-1}$) par $A_{t_{acq}}$ (Bq), la valeur d'activité injectée $A_{t_{inj}}$ (Bq) au temps du début de l'acquisition, et le poids du patient m (g) (Équation 1.2). L'approximation est faite de sorte que la masse volumique du patient soit égale à celle de l'eau ($\rho = 1\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$) faisant ainsi du SUV une grandeur sans unité. Cet index permet aux cliniciens de pouvoir effectuer des comparaisons inter-patients ou inter-examens d'un même patient. Il doit être cependant manipulé avec précaution, de nombreux facteurs pouvant affecter sa valeur, comme les paramètres d'acquisition ou de reconstruction (Buvat, 2007, Boellaard, 2009, Adams et al., 2010).

$$\text{SUV} = \frac{C}{A_{t_{acq}}/m} \quad (1.2)$$

avec $A_{t_{acq}} = A_{t_{inj}} e^{-(t_{acq}-t_{inj}) \ln(2)/T_{1/2}}$

Avec ces deux types d'analyse, l'ensemble de l'information disponible dans un examen TEP est sous-exploité. L'analyse visuelle ne permet d'avoir qu'une appréciation de la distribution spatiale de la fixation. L'analyse semi-quantitative se base, quant à elle, simplement sur la fixation moyenne ou maximale d'une région d'intérêt pour la décrire. Afin de décrire plus précisément une région d'intérêt et la distribution spatiale

de sa fixation, un nombre plus important de caractéristiques peut être extrait de l'image par le biais d'une analyse radiomique (Gillies et al., 2010, Lambin et al., 2012). Ces caractéristiques peuvent donner une information sur la forme de la région d'intérêt, la distribution de fixation ou encore l'hétérogénéité de cette fixation. Il est aussi possible d'accéder à une information temporelle en étudiant la cinétique du métabolisme d'intérêt par le biais d'une analyse dynamique (Dimitrakopoulou-Strauss et al., 2021). L'analyse dynamique, qui est au coeur de ce sujet de thèse, sera développée dans un premier temps avant de s'attarder sur l'analyse radiomique appliquée à l'image statique.

1.2 Analyse dynamique en TEP

1.2.1 Généralités

L'analyse dynamique en TEP est apparue peu après la création de cette modalité d'imagerie. En effet, des études dynamiques ont été menées dès les années 1980 pour mesurer notamment le flux sanguin cérébral chez des patients sains (Frackowiak et al., 1980) et ayant des tumeurs cérébrales (Lammertsma et al., 1985) en utilisant des radiotraceurs à base d' ^{15}O ($t_{1/2} = 123$ s). Elle repose sur l'idée qu'il existe une différence dans la cinétique du métabolisme entre les tissus sains et les tissus pathologiques, au sein de différents phénotypes pathologiques, ou entre différents patients, et que cette différence devrait se refléter dans les résultats de l'analyse dynamique.

Pour effectuer une analyse dynamique, il est nécessaire de disposer de la courbe activité-temps (*time-activity curve*, TAC) représentant la variation de la distribution du radiotracer au cours du temps. Cette TAC est construite par la mesure de la concentration de radioactivité dans un volume d'intérêt en plusieurs points temporels. Ces mesures peuvent être obtenues au cours d'une seule acquisition mais peuvent être aussi relevées lors de plusieurs acquisitions lorsque l'espacement entre deux points se mesure en jours. C'est notamment le cas en radiothérapie interne vectorisée qui utilise des radiotraceurs à demi-vie plus longue comme le ^{177}Lu ($t_{1/2} = 6,647$ jours) et où il est nécessaire de disposer des TACs afin de calculer la dose moyenne absorbée dans les organes du patient.

L'extraction de la TAC se fait depuis une image 4D avec 3 dimensions dans l'espace et une dimension de temps (Figure 1.5). Cette image 4D peut être obtenue via différentes méthodes de reconstruction :

- la concaténation de plusieurs images issues de reconstructions spatiales 3D indépendantes en divisant les données en plusieurs intervalles de temps ou en considérant plusieurs acquisitions à des temps différents. Ces intervalles ou ces acquisitions sont espacés de manière régulière ou non et positionnés pour s'adapter à la cinétique du radiotracer. Dans le cas où la TAC est construite à partir d'une seule acquisition, les intervalles peuvent, par exemple, être très courts en début d'acquisition afin de capturer des changements rapides dans la distribution du radiotracer, notamment lors de son arrivée vasculaire, puis plus longs lorsque la cinétique est plus stable. Cette méthode de reconstruction est celle conventionnellement utilisée en routine clinique ;
- la reconstruction spatio-temporelle d'images 4D considérant l'entièreté des données acquises. La prise en compte de la dimension temporelle se fait notamment via la paramétrisation de l'image en utilisant des fonctions de base temporelles imposant une corrélation entre les différents points temporels (Rahmim et al., 2009, Reader and Verhaeghe, 2014). Ces méthodes de reconstruction prometteuses, bien que développées depuis plus d'une dizaine d'années, restent marginalement disponibles en routine clinique.

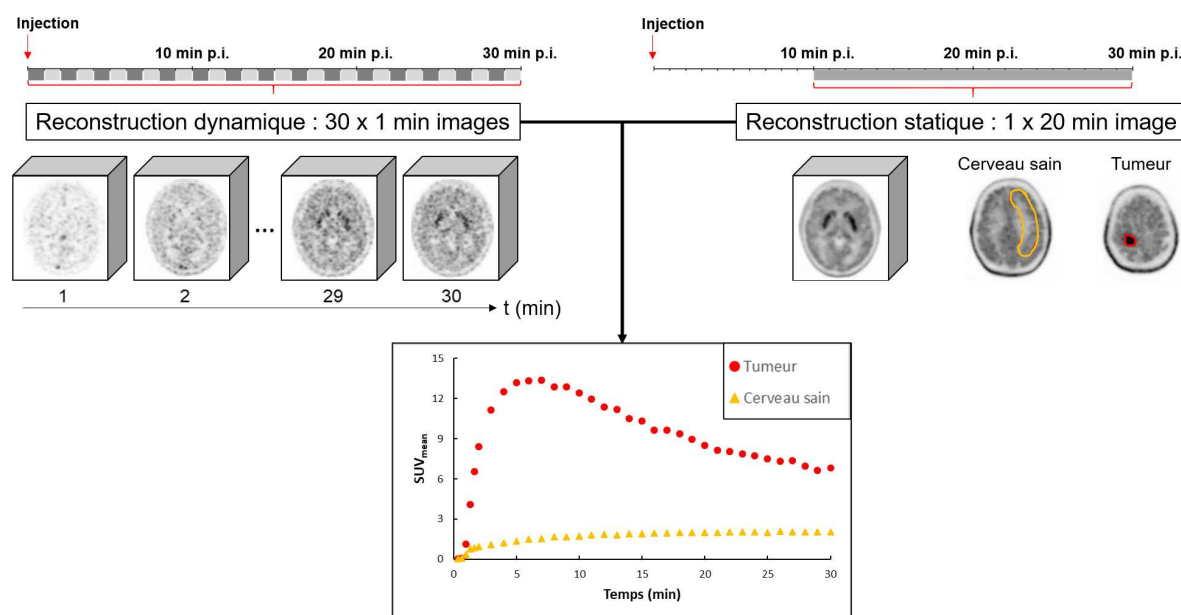


FIGURE 1.5 – Illustration d’une reconstruction dynamique d’une acquisition cérébrale avec de la ^{18}F -FDOPA ainsi que l’extraction de TACs depuis des volumes d’intérêt positionnés sur l’image statique au niveau de la tumeur (rouge) et dans le cerveau sain (orange).

1.2.2 Modélisation de l’analyse dynamique

La modélisation est l’étape permettant d’extraire l’information recherchée depuis la TAC qui est composée de divers signaux superposés représentant les différentes espèces chimiques radiomarquées présentes dans un même tissu. L’objectif est d’arriver à extraire le signal ou l’information d’intérêt depuis ce signal composite. Pour ce faire, il existe plusieurs types de modélisations mathématiques comme l’analyse compartimentale ou l’analyse graphique qui vont décrire la relation entre les données mesurées, la TAC, et les paramètres physiologiques qui affectent le métabolisme du radiotracer. Enfin, d’autres modélisations, plus directes et plus simples, comme l’analyse semi-quantitative permettent aussi d’extraire de l’information depuis la TAC.

1.2.2.1 Analyse compartimentale

L’analyse compartimentale en TEP est une analyse pharmacocinétique de la distribution du radiotracer. Le processus dynamique du métabolisme dans le tissu d’intérêt est décomposé en un certain nombre de compartiments qui interagissent entre eux.

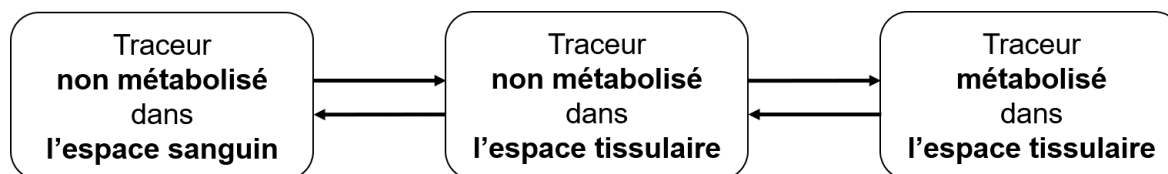


FIGURE 1.6 – Schéma représentant l’idée générale de l’analyse compartimentale avec le découpage du milieu en plusieurs blocs appelés compartiments représentant un état spatial ou chimique du radiotracer.

Chaque compartiment va définir un état chimique dans un lieu physique possible du radiotracer (Carson, 2005) comme montré sur la Figure 1.6. Ainsi, un changement de compartiment a lieu :

- lorsque le radiotracer change de localisation physique avec par exemple le passage de l'espace vasculaire à l'espace tissulaire ;
- lorsque le radiotracer change d'état chimique avec par exemple un changement de forme métabolique après une phosphorylation ou un changement dans l'état de sa liaison à un récepteur.

Cependant, l'information contenue dans une TAC ne permet pas d'utiliser des modèles très sophistiqués. Par conséquent, les modèles utilisés incluent des simplifications qui vont regrouper plusieurs de ces états dans un seul compartiment. De plus, l'hypothèse est faite que le traceur est uniformément distribué au sein de chaque compartiment.

L'évolution de la concentration de radiotracer dans un volume d'intérêt au cours du temps dépend majoritairement de deux facteurs. Le premier facteur, et celui qui est d'intérêt ici, est la physiologie locale des tissus avec le passage du milieu vasculaire au milieu tissulaire puis le métabolisme dans ce dernier. Le second facteur est la disponibilité du radiotracer pour l'organe d'intérêt qui est définie par la TAC du radiotracer dans le plasma, aussi appelée fonction d'entrée, et qui, par convention en médecine nucléaire, est toujours le premier compartiment. Ainsi, le signal composite C_{PET} décrit par la TAC peut être décomposé selon l'Équation 1.3 grâce à la concentration de radiotracer dans le sang C_b , la fraction de volume vasculaire dans le volume d'intérêt V_b et les concentrations de radiotraceurs dans les différents compartiments C_i .

$$C_{PET}(t) = V_b C_b(t) + (1 - V_b) \sum_i C_i(t) \quad (1.3)$$

Les paragraphes suivants présentent une description de la fonction d'entrée et des modèles compartimentaux.

Fonction d'entrée La fonction d'entrée décrit l'évolution temporelle de la concentration de radiotracer non métabolisé dans le plasma artériel. La mesure et le pré-traitement de cette fonction d'entrée sont essentiels dans l'analyse compartimentale afin d'obtenir des résultats quantitatifs.

La méthode la plus directe et la plus précise pour obtenir la fonction d'entrée est de procéder à des prélèvements sanguins artériels depuis l'injection du radiotracer jusqu'à la fin de la période de temps nécessaire à l'analyse dynamique. Ces prélèvements vont donner accès à la concentration sanguine de radiotracer mais ne constituent pas encore la fonction d'entrée qui est obtenue après extraction du plasma par centrifugation et correction de différents facteurs comme la décroissance radioactive ou les métabolites (Oikonen, 2019a).

En effet, il est commun que le radiotracer soit métabolisé dans un organe du corps comme le foie et que ce métabolite soit relâché dans la circulation sanguine. Le signal de ces métabolites radioactifs va ainsi perturber la mesure de la concentration d'activité plasmatique du radiotracer initial en s'ajoutant à celle-ci. Il est donc nécessaire de soustraire la proportion de métabolites de la concentration d'activité plasmatique mesurée. Si ce métabolite a la propriété de rentrer dans les compartiments tissulaires, alors la concentration d'activité du métabolite constitue une seconde fonction d'entrée et devra être prise en compte dans le modèle. La modélisation de la TAC des métabolites peut être obtenue à partir de très peu de points de mesure et un modèle compartimental décrivant la conversion depuis le radiotracer initial (Huang et al., 1991a) ou sans aucun point de mesure de la proportion des métabolites à partir de modèles mathématiques optimisés en même temps que le modèle compartimental du radiotracer initial (Burger and Buck, 1996, Sanabria-Bohórquez et al., 2000).

Cependant, la méthode décrite ci-dessus repose sur la récupération de prélèvements artériels qui, en

plus d'être un acte invasif pour le patient, engendre de grandes contraintes pratiques pour la récupération et le traitement des échantillons. Ainsi, des méthodes se sont développées afin de récupérer cette information de manière non-invasive directement depuis les images dynamiques TEP (Zanotti-Fregonara et al., 2011). Ces méthodes se heurtent néanmoins à des problèmes d'origine physiologique avec, comme pour les prélèvements artériels, le besoin d'obtenir la concentration d'activité plasmatique en radiotracer initial depuis la concentration d'activité sanguine. Cette conversion peut être difficile à réaliser en pratique sans échantillons sanguins mais peut reposer sur des données déjà publiées comme c'est le cas des études de Schiepers et al. (2007) et Wardak et al. (2014) qui ont réutilisé les données sur les métabolites publiées par Huang et al. (1991b) sur la ^{18}F -FDOPA (Figure 1.7). De plus, il existe une contrainte physique avec le besoin d'effectuer une correction de l'effet de volume partiel afin d'obtenir une bonne quantification, tout particulièrement lorsque le vaisseau ciblé est d'une taille inférieure à deux à trois fois la résolution spatiale de l'imageur ce qui est très souvent le cas dans le cadre de l'imagerie TEP (Mourik et al., 2008). Enfin, un ajustement de la fonction d'entrée est souvent nécessaire afin qu'elle soit continue et non bruitée comme requis en théorie. Les modèles utilisés pour ce type de courbe doivent s'adapter à la variation rapide de la concentration de radiotracer dans les premiers instants puis au phénomène de recirculation. Ces modèles peuvent être des dérivés de fonctions *gamma variate* (Thompson et al., 1964) comme celle proposée par Feng (1997) ou des sommes de fonctions exponentielles. Il est également possible d'approximer la phase jusqu'au pic par une interpolation linéaire avant d'ajuster la seconde partie de la fonction d'entrée par une somme de fonctions exponentielles (Zanotti-Fregonara et al., 2013) comme utilisé dans la Figure 1.7.

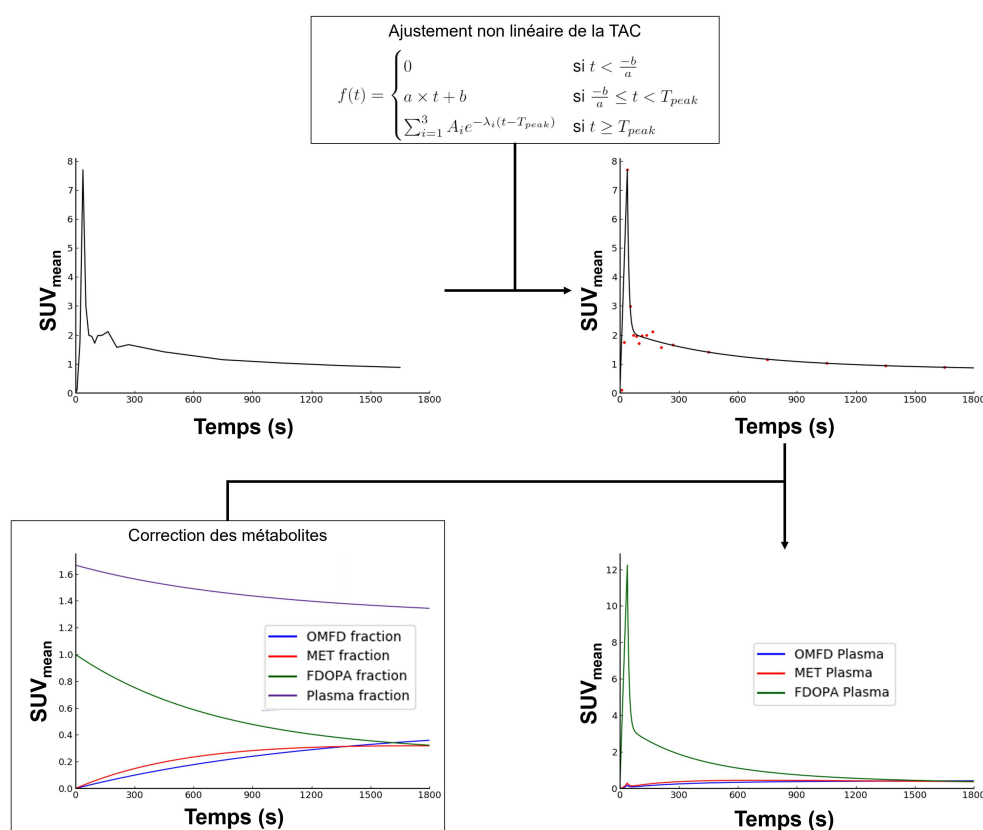


FIGURE 1.7 – Illustration des étapes de prétraitement nécessaires pour une fonction d'entrée artérielle extraite de l'image. L'exemple est donné ici pour la ^{18}F -FDOPA avec les fractions de métabolites extraits de la publication de Huang et al. (1991b) et la fraction plasmatique calculée selon la méthode de Wardak et al. (2014).

Modèles compartimentaux Grâce aux compartiments, il est possible de décrire les transformations qui vont affecter la distribution d'un radiotracteur par le biais de constantes d'échange entre les compartiments. Ces constantes d'échange, notées k et exprimées en min^{-1} , vont décrire la proportion de radiotracteur qui passe d'un compartiment à un autre par minute (Figure 1.8). L'interprétation physiologique de la relation entre les compartiments d'origine et d'arrivée permet de donner un sens à la constante d'échange qui les relie faisant ainsi de l'analyse compartimentale une analyse quantitative.

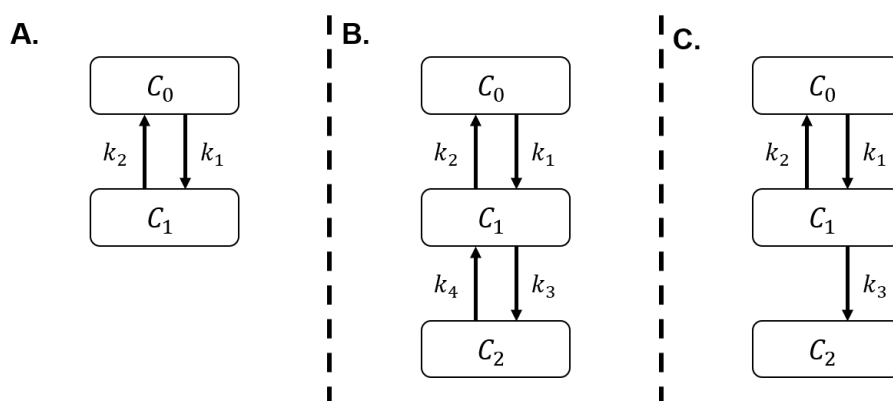


FIGURE 1.8 – Exemple de modèles compartimentaux à 1 compartiment tissulaire réversible (A.), 2 compartiments tissulaires réversibles (B.) et 2 compartiments tissulaires irréversibles (C.).

Les interactions entre les compartiments peuvent être représentées sous forme d'équations différentielles dont la résolution permet d'exprimer l'évolution dans le temps de la concentration en radiotracteur dans chacun des compartiments en fonction des constantes d'échange. À titre d'exemple, le modèle pour le 2-désoxy-2-(^{18}F)fluoro-D-glucose (^{18}F -FDG) développé par Phelps et al. (1979), et visible en Figure 1.9, est un modèle à trois compartiments réversibles dont deux tissulaires. Il diffère du modèle initial proposé par Sokoloff et al. (1977) en incorporant une constante d'échange supplémentaire k_4 représentant l'hydrolyse de ^{18}F -FDG-6-PO en ^{18}F -FDG qui, bien que faible, n'est pas totalement négligeable.

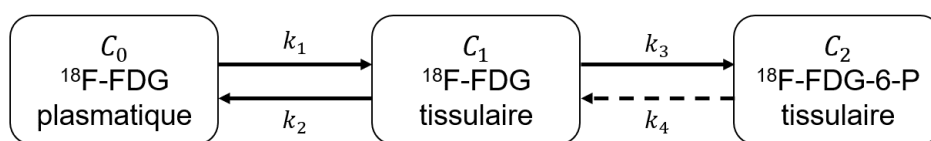


FIGURE 1.9 – Modèle compartimental du ^{18}F -FDG selon Phelps et al. (1979). La flèche en pointillée représente l'ajout fait sur le modèle initial proposé par Sokoloff et al. (1977).

Les équations différentielles dérivées de ce modèle sont montrées en Équation 1.4 et leurs solutions en Équation 1.5. Ces solutions font ressortir que la concentration dans un compartiment $C_i(t)$ peut s'écrire comme la convolution de la concentration plasmatique $C_p(t)$ par la réponse impulsionnelle du compartiment $h_i(t)$ qui est fonction des constantes d'échange du modèle : $C_i(t) = C_p(t) \otimes h_i(t)$.

$$\begin{aligned} \frac{dC_1(t)}{dt} &= k_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) + k_4 C_2(t) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} &= k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t) \end{aligned} \quad (1.4)$$

$$C_1(t) = \frac{k_1}{\alpha_2 - \alpha_1} [(k_4 - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_4)e^{-\alpha_2 t}] \otimes C_p(t) \quad (1.5)$$

$$C_2(t) = \frac{k_1 k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} [e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}] \otimes C_p(t)$$

avec

$$\alpha_1 = \frac{k_2 + k_3 + k_4 - \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}}{2}$$

$$\alpha_2 = \frac{k_2 + k_3 + k_4 + \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}}{2}$$

Comme cela a été détaillé dans le paragraphe précédent, la fonction d'entrée peut être difficile d'accès ce qui a donné lieu au développement de modèles n'utilisant pas la concentration plasmatique de radio-traceur comme fonction d'entrée mais plutôt la TAC d'une région de référence pour laquelle il n'y a pas de fixation spécifique (Cunningham et al., 1991, Lammertsma and Hume, 1996). Ces modèles reposent cependant sur des hypothèses qui doivent être vérifiées avant leur utilisation et notamment que le ratio k_1/k_2 soit similaire dans toutes les régions étudiées, c'est-à-dire la région d'intérêt et la région de référence.

1.2.2.2 Analyse graphique

L'analyse graphique regroupe des méthodes qui sont indépendantes de la structure du modèle compartimental sous-jacent tout en permettant d'obtenir des paramètres quantitatifs. L'objectif est de transformer les données d'entrée d'un modèle compartimental classique, à savoir la fonction d'entrée et la TAC du tissu, afin de les combiner dans un graphique avec une seule courbe. Cette courbe pourra être considérée comme linéaire sous certaines conditions et sera ainsi ajustée par une régression linéaire pour obtenir la pente de cette courbe ainsi que son ordonnée à l'origine.

Patlak L'idée derrière l'analyse graphique Patlak était de créer une méthode indépendante du modèle en partant du principe qu'il y avait toujours au moins un changement de compartiment, physique ou chimique, irréversible, ou quasiment irréversible, et duquel le radiotraceur ne pourrait pas s'échapper comme c'est le cas pour le ^{18}F -FDG (Figure 1.10) (Patlak et al., 1983). Il est cependant nécessaire que l'équilibre soit atteint entre les compartiments réversibles et le plasma. En pratique, cet équilibre n'est atteint qu'après un certain temps t^* , une fois les forts gradients de concentrations passés lorsque la fonction d'entrée est dans une phase plus stable. À partir de ce moment, tout changement dans la concentration mesurée dans l'image représente les variations de concentration dans le compartiment irréversible.

Cela permet de se retrouver dans une approximation d'un modèle à deux compartiments : un compartiment réversible qui est matérialisé ici comme l'extension du plasma et un compartiment irréversible où le traceur rentre à une vitesse K_i . Il est ainsi possible de décrire la concentration d'activité mesurée dans le volume d'intérêt C_{PET} comme :

$$C_{PET}(t) = K_i \int_0^t C_p(\tau) d\tau + V_0 C_p(t) \quad (1.6)$$

où K_i correspond au taux d'afflux net dans le compartiment irréversible, C_p à la concentration plasmatique, $\int_0^t C_p(\tau) d\tau$ à la convolution avec celle-ci et V_0 à la fraction de volume sanguin et au volume de distribution du compartiment réversible. K_i peut aussi être exprimé en fonction des constantes d'échange du modèle sous-jacent. Par exemple pour un modèle à deux compartiments tissulaires, le taux d'afflux net va s'écrire $K_i = (k_1 \times k_3)/(k_2 + k_3)$ et peut s'interpréter comme la fraction $k_3/(k_2 + k_3)$ de la constante primaire k_1 finissant dans le compartiment irréversible. La représentation graphique de Patlak (Figure 1.11.A.) peut

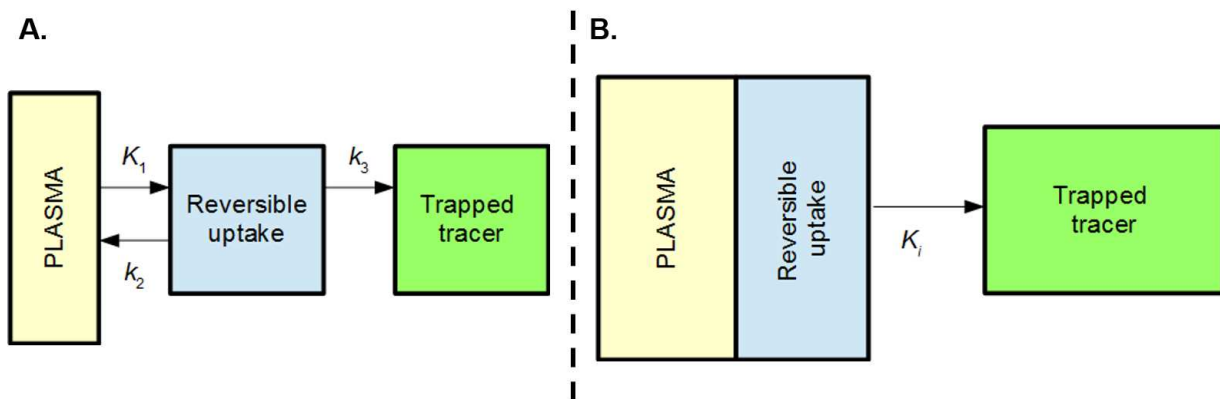


FIGURE 1.10 – Représentation d’un modèle avec un compartiment tissulaire irréversible (A.) et de la transformation effectuée pour l’analyse graphique Patlak lorsque le compartiment réversible est en équilibre avec le plasma et peut être considéré comme son extension (B.). Extrait de Jødal (2014).

être obtenue simplement depuis l’Équation 1.6 en divisant les deux côtés par la concentration $C_p(t)$:

$$\frac{C_{PET}(t)}{C_p(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + V_0 \tag{1.7}$$

avec $V_0 = cte$ si $t > t^*$

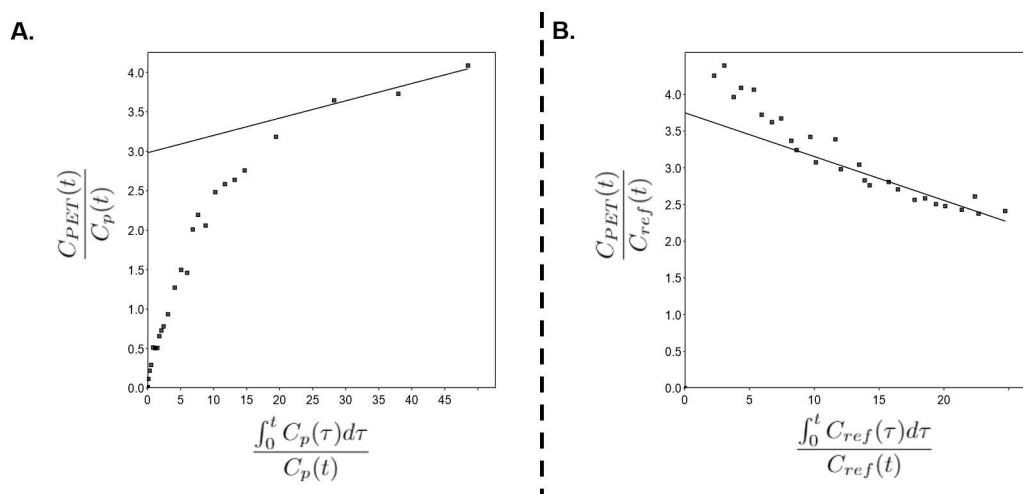


FIGURE 1.11 – Exemple d’une analyse graphique de Patlak avec fonction d’entrée plasmatique (A.) et avec région de référence (B.).

Patlak and Blasberg (1985) ont ensuite décrit une généralisation de cette analyse avec notamment une extension pour l’utilisation de la TAC d’une région présentant une fixation non spécifique comme fonction d’entrée à la place de la concentration plasmatique (Figure 1.11.B.). Cette généralisation permet une analyse graphique même lorsque la fonction d’entrée n’est pas disponible mais elle n’est pas utilisable avec tous les radiotraceurs. En effet, pour des études cérébrales, il est possible de trouver des régions où la fixation de ^{18}F -FDOPA n’est pas spécifique comme le cervelet, alors que le ^{18}F -FDG ne va pas présenter de région avec une absence de fixation spécifique. L’utilisation d’une TAC tissulaire comme fonction d’entrée change cependant l’interprétation physiologique des constantes avec par exemple $K_i^{ref} = (k_2 \times k_3)/(k_2 + k_3)$.

Logan L'analyse graphique de Logan et al. (1990) est le pendant de celle de Patlak pour les modèles ne possédant pas de compartiment irréversible. Ces deux modèles partagent cependant leur capacité à transformer les TACs du volume d'intérêt et plasmatique afin de créer une relation linéaire en étant indépendant de la configuration du modèle. De même que précédemment, cette relation linéaire ne sera valable qu'après un certain temps t^* correspondant au temps pour atteindre un état d'équilibre entre le compartiment plasmatique et les compartiments réversibles (Patlak et al., 1983).

Après le développement détaillé par Logan et al. (1990), il est possible d'obtenir une relation linéaire, présentée en Équation 1.8 et montrée en Figure 1.12.A., mettant en valeur le volume de distribution à l'équilibre V_{ed} .

$$\frac{\int_0^t C_{PET}(\tau)d\tau}{C_{PET}(t)} = V_{ed} \frac{\int_0^t C_p(\tau)d\tau}{C_{PET}(t)} + Int \quad (1.8)$$

$$\text{avec } Int = cte \text{ si } t > t^* \quad (1.9)$$

V_{ed} représente le volume de distribution total incluant donc la fraction de volume sanguin. L'interprétation de ce volume est différente de celle utilisée en pharmacologie et ne correspond pas à un volume. Le volume de distribution va décrire le ratio de la concentration en radiotraceur dans la région cible C_t par rapport à celle du plasma C_p : $V_{ed} = C_t/C_p$ (Oikonen, 2019b). Il peut aussi être calculé grâce aux constantes d'échange du modèle compartimental avec par exemple pour un modèle à deux compartiments tissulaires :

$$V_{ed} = \frac{k_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right)$$

Une utilisation de l'analyse de Logan est aussi possible en utilisant une TAC d'une région de référence comme fonction d'entrée (Logan, 2000) (Figure 1.12.B.). La pente de la courbe représente alors le ratio des volumes de distribution $DVR = V_{ed}/V_{ed}^{ref}$ et la négation de l'ordonnée à l'origine, le temps de résidence relatif RRT qui peut s'interpréter comme le temps que le radiotraceur réside dans la région cible par rapport à la région de référence (Shoghi-Jadid et al., 2002).

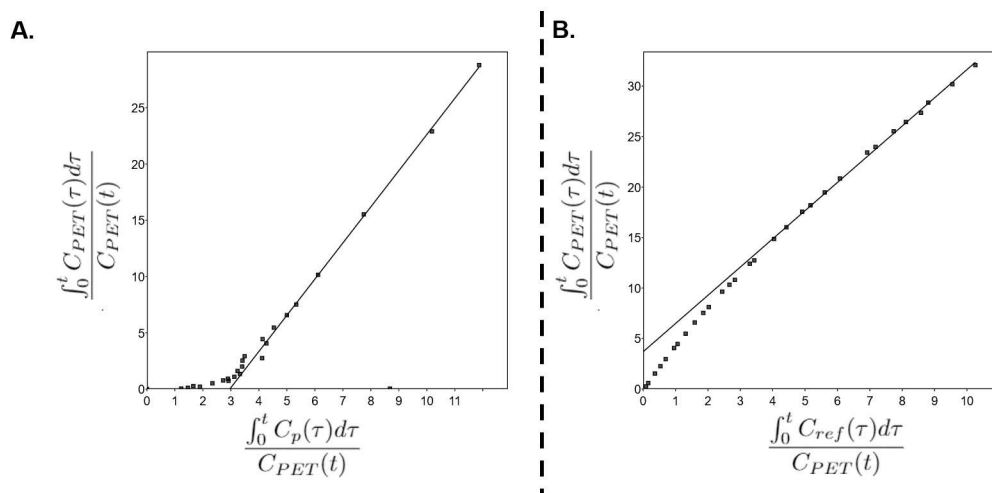


FIGURE 1.12 – Exemple d'une analyse graphique de Logan avec fonction d'entrée plasmatique (A.) et avec région de référence (B.).

1.2.2.3 Analyse semi-quantitative

L'analyse semi-quantitative fait référence à l'extraction de paramètres directement depuis la TAC sans modélisation au préalable. Elle est dite semi-quantitative car elle ne va pas représenter directement une caractéristique biologique de la cinétique de fixation comme c'est le cas lorsque l'extraction repose sur un modèle décrivant la cinétique du métabolisme. Elle est similaire à ce qui est réalisé en IRM avec les séquences *Dynamic contrast enhanced* ou en échographie où des images sont acquises à différents temps après l'injection d'un produit de contraste afin de suivre le rehaussement de contraste dans les tissus. En TEP, ce type d'analyse est beaucoup utilisé pour l'analyse de données dynamiques de TEP aux acides aminés pour les gliomes et prend sa source avec l'étude de Pöpperl et al. (2006).

Les paramètres extraits depuis cette courbe vont dépendre des caractéristiques de la modalité d'imagerie. Le temps au pic (*time-to-peak*, TTP) est un paramètre qui est utilisé aussi bien en IRM (Ikeda et al., 1999), qu'en échographie (Correas et al., 2000) ou en TEP (Pöpperl et al., 2006). Il va mesurer le temps écoulé entre l'injection du produit de contraste ou du radiotracer et le temps du maximum d'intensité sur la courbe. En IRM et en échographie, des paramètres comme le maximum d'intensité ainsi que l'aire sous la courbe vont aussi être extraits (Jones et al., 2018, Lassau et al., 2011). Ces derniers paramètres sont cependant de moindre importance en TEP où ils sont très corrélés à des paramètres classiquement extraits de l'image statique qui accompagnent les images dynamiques. De plus, l'analyse semi-quantitative peut permettre de mesurer une cinétique de fixation à l'aide d'une régression linéaire des données. En TEP pour la neuro-oncologie, l'intérêt est surtout porté sur la phase tardive de la courbe (Galldiks et al., 2012) alors que l'IRM, l'échographie, ou le TEP pour le cancer de la prostate et du sein vont plutôt s'intéresser à la phase initiale de la courbe. En effet, ces derniers cherchent à caractériser la perfusion tumorale et donc le *wash-in* de la tumeur alors que la cinétique mesurée en TEP pour la neuro-oncologie est moins corrélée à la perfusion et va donc porter son intérêt sur la vitesse à laquelle le radiotracer sort de la tumeur, c'est-à-dire le *wash-out*.

Les TACs brutes étant bruitées il est possible d'extraire ces paramètres après un ajustement de la courbe par une fonction adaptée à la forme de la TAC en question. Ces fonctions d'ajustement peuvent être une simple somme de fonctions exponentielles (Sarrut et al., 2017) ou des fonctions plus complexes comme celle développée par Lassau et al. (2012). Cette dernière, définie en Équation 1.10, a l'avantage de posséder des paramètres ayant une signification physique comme a_0 l'intensité avant l'arrivée du produit de contraste, q un coefficient lié à la décroissance après le pic, p un coefficient lié à la croissance de la courbe, a_1 lié à l'intensité maximale observée et a_2 lié au temps pour atteindre ce maximum. Cette méthode d'ajustement s'est montrée particulièrement efficace pour ajuster les courbes d'échographie (Elie et al., 2008) en comparaison des modèles de Thompson et al. (1964) et Postert et al. (2000).

$$I(t) = a_0 + (a_1 - a_0) \times \left(\frac{A + \left(\frac{t}{a_2}\right)^p}{B + \left(\frac{t}{a_2}\right)^q} \right) \quad (1.10)$$

L'ajustement des données avec les méthodes précédemment citées nécessite un ajustement non linéaire qui peut être coûteux en temps. De ce fait, Lerche et al. (2021) ont fait le choix d'appliquer une transformation des données en passant sur une échelle logarithmique avant l'ajustement par une fonction qui a la propriété d'être linéaire dans cet espace. Pour sélectionner le meilleur modèle, Glatting et al. (2007) ont montré qu'il est possible d'utiliser une méthode basée sur la version non biaisée de l'*Akaike information criterion* (Sugiura, 1978).

Des exemples d'analyses dynamiques semi-quantitatives réalisées dans différentes modalités d'imagerie sont présentées en Figure 1.13.

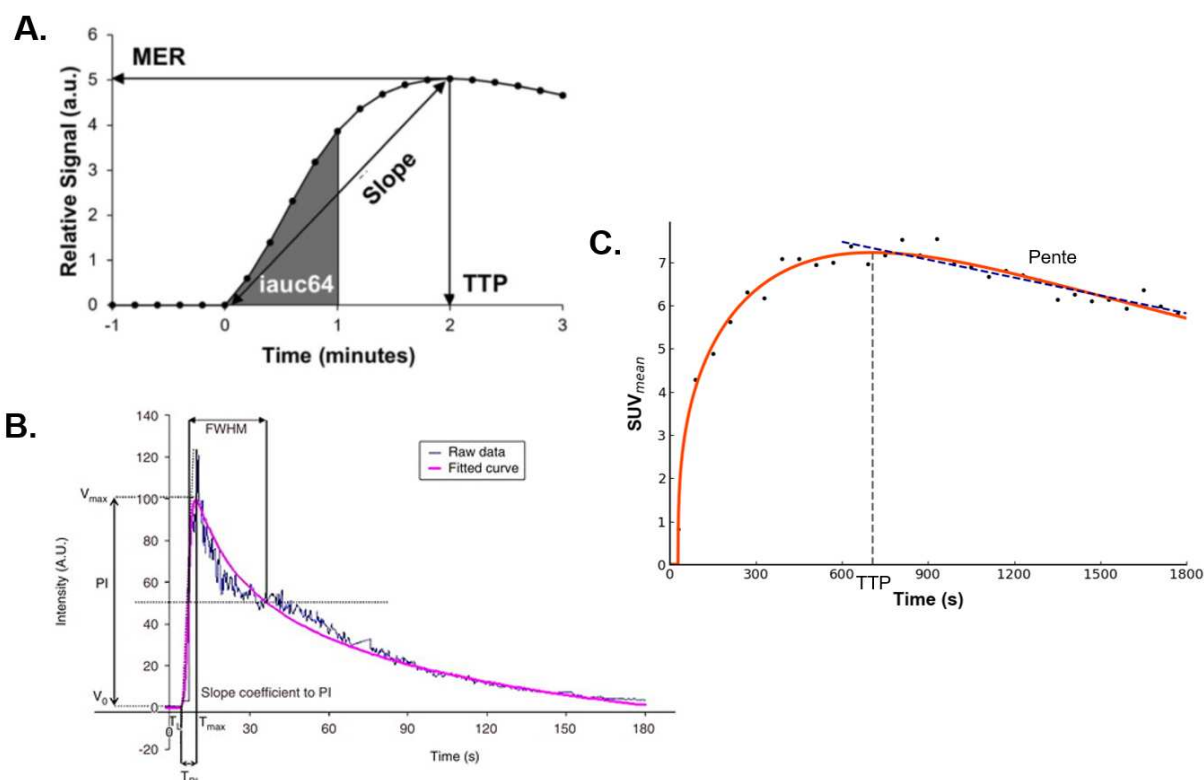


FIGURE 1.13 – Exemple d’une analyse semi-quantitative réalisée en IRM par Jones et al. (2018) (A.), en échographie par Lassau et al. (2011) (B.) et en TEP (C.), images locales.

1.2.3 Limitations de l’analyse dynamique

Bien qu’étant reconnue comme une information complémentaire de l’analyse de l’image statique, l’analyse dynamique n’est pourtant que très peu utilisée en routine clinique. Cela est notamment dû à la difficulté de réaliser une telle analyse requérant un long temps d’acquisition pour les examens les plus fréquents en imagerie TEP qui utilisent du ^{18}F -FDG et notamment les examens prescrits dans le cadre d’un suivi oncologique et nécessitant une acquisition corps entier. De manière plus globale, au delà de ces considérations organisationnelles qui restent difficilement résolubles, les autres limitations de l’analyse dynamique sont (1) le faible rapport signal sur bruit des images dynamiques dû à la faible statistique de comptage et (2) les mouvements du patient pendant l’acquisition.

1.2.3.1 Cas du ^{18}F -FDG

Sur le plan organisationnel, l’analyse dynamique requiert d’obtenir la cinétique du radiotracer depuis son injection entraînant ainsi des temps d’acquisition plus longs que ce qui est actuellement utilisé en routine clinique. En effet, pour un examen corps entier au ^{18}F -FDG, l’examen le plus courant, l’acquisition a lieu soixante minutes après injection et dure environ une vingtaine de minutes. Afin d’obtenir la cinétique complète du radiotracer, cela nécessiterait des acquisitions de plus d’une heure pour chaque patient, réduisant ainsi le nombre de patients qu’il est possible d’imager au cours d’une journée. Il existe néanmoins des méthodes permettant d’estimer les paramètres cinétiques en effectuant une modélisation à partir de deux points aux phases initiale et tardive de la plage de temps à couvrir (den Hoff et al., 2013, Lopes Alves

et al., 2017) avec cependant le désavantage de devoir installer et désinstaller le patient deux fois.

Pour les explorations corps entier, la faible taille du champ de vue axial des imageurs utilisés en routine clinique est une limitation majeure. En effet, il est ainsi impossible d'imager l'ensemble de la zone à explorer en un seul pas empêchant ainsi d'avoir accès à la cinétique complète du radiotracer en tout point. Les protocoles utilisés pour l'analyse dynamique corps entier vont ainsi effectuer plusieurs passages sur l'ensemble du corps comme présenté dans la Figure 1.14. Les développements technologiques récents permettent cependant de répondre à ces problèmes notamment par la création d'imageurs TEP avec un champ de vue plus long voire permettant d'imager le corps entier en un seul pas (Vandenberghe et al., 2020, Aide et al., 2021). C'est notamment le cas des travaux pionniers de l'équipe de Simon Cherry et Ramsey Badawi avec le développement de l'Xplorer, premier TEP corps entier (Cherry et al., 2018, Badawi et al., 2019).

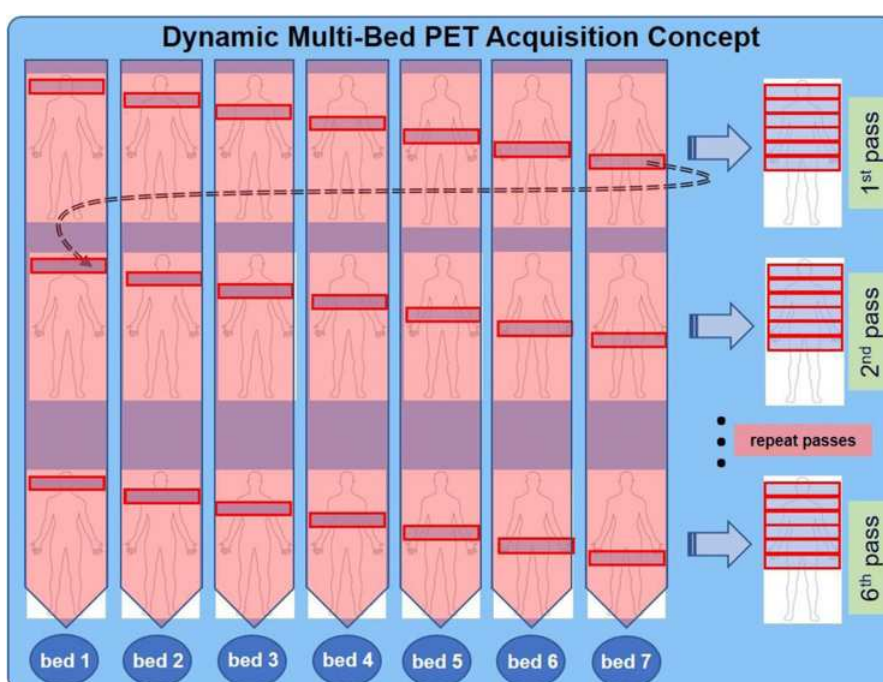


FIGURE 1.14 – Protocole d'acquisition pour réaliser une acquisition dynamique d'un examen corps entier au ^{18}F -FDG. Extrait de Rahmim et al. (2019).

1.2.3.2 Bruit

Les images dynamiques sont de courtes durées, généralement comprises entre 5 s et 300 s, et ont ainsi la caractéristique de présenter un faible rapport signal sur bruit. En effet, le signal TEP suit une loi de Poisson en première approximation dans les données brutes et donc un rapport signal sur bruit proportionnel à \sqrt{N} avec N la statistique de comptage. Au-delà de l'optimisation des différents paramètres et des méthodes de pré-traitement qui seront abordés dans cette section, l'augmentation de la qualité d'image peut passer par une augmentation de la statistique de comptage notamment grâce à une augmentation de la sensibilité de l'imageur *via* un plus grand champ de vue axial avec la commercialisation de TEP à grand champ de vue voire corps entier (Cherry et al., 2018, Badawi et al., 2019, Vandenberghe et al., 2020, Aide et al., 2021).

Échantillonnage temporel Le compromis entre l'échantillonnage temporel des images et le bruit est crucial en analyse dynamique. L'échantillonnage temporel doit être suffisamment court afin d'avoir assez de points pour décrire correctement la courbe, notamment en cas de récupération de la fonction d'entrée depuis l'image. Cependant, l'utilisation de plus de points implique des images d'une durée plus courte et donc plus bruitées. Cet échantillonnage doit donc être adapté et optimisé en fonction de la forme de la TAC sous-jacente et de la modélisation choisie.

Une solution classiquement utilisée pour toute modélisation requérant une fonction d'entrée artérielle est d'utiliser un échantillonnage irrégulier avec des images d'une durée très courte au début de l'acquisition pour capter les fortes variations dans la concentration plasmatique puis d'utiliser des images d'une durée de plus en plus longue pour avoir un meilleur rapport signal sur bruit au fur et à mesure que les variations sont moins soudaines.

Des optimisations plus poussées peuvent être réalisées à l'aide de simulations et en comparant l'effet de différents échantillonnages temporels sur les résultats de l'analyse dynamique. Girard et al. (2020) ont par exemple effectué des simulations de TACs bruitées en rajoutant du bruit tiré d'une distribution de Poisson par méthode Monte-Carlo sur une TAC de référence et en mesurant le biais induit sur leurs paramètres cinétiques avec différents échantillonnage. De leur côté, Häggström et al. (2016) ont fait le choix de simuler l'entièreté de la chaîne d'acquisition grâce au code de calcul Monte-Carlo GATE (Jan et al., 2004, 2011, Sarrut et al., 2021) afin d'avoir un bruit plus réaliste et tenir compte des effets de l'imageur sur leurs TACs. Une approche différente a été choisie par Martens et al. (2021) qui utilisent des images se chevauchant dans le temps permettant, pour une acquisition de 30 min, d'obtenir 906 points basés sur une image de 20 s et espacés chacun de 2 s.

Reconstruction des images dynamiques Comme évoqué dans la Partie 1.2.1, les méthodes de reconstruction spatio-temporelles 4D permettent de modéliser la corrélation temporelle dans les données. Les fonctions de base temporelles utilisées dans ce cas nécessitent moins de paramètres à estimer comparé à la méthode conventionnelle où des fonctions portes décalées dans le temps sont utilisées. Dans cette configuration, chaque fonction porte couvre un intervalle temporel unique et non chevauchant donnant lieu à un nombre de paramètres égal au nombre de reconstructions indépendantes à réaliser. La réduction du nombre de paramètres à estimer et les contraintes imposées par les modèles temporels sur les TACs pendant la reconstruction des images permettent une réduction notable du bruit dans les séries temporelles d'images 3D obtenues (Rahmim et al., 2009, Reader and Verhaeghe, 2014). Le modèle temporel choisi lors de la paramétrisation de l'image peut aussi être un de ceux présentés dans la Partie 1.2.2 permettant une modélisation de l'analyse dynamique pendant la reconstruction plutôt qu'après la reconstruction. Ainsi, cela permet d'estimer les paramètres dynamiques directement depuis les données brutes où le modèle de bruit est connu et peut être modélisé avec une loi de Poisson. Dans leur revue, Rahmim et al. (2009) et Reader and Verhaeghe (2014) présentent de nombreux articles démontrant une réduction du biais et de la variance dans l'estimation des paramètres dynamiques en utilisant une reconstruction 4D plutôt que des reconstructions 3D suivi d'une modélisation post-reconstruction. Cependant, ces algorithmes restent marginalement disponibles en routine clinique ou sous des formes ne permettant pas une grande liberté d'utilisation.

De plus, avec la méthode de reconstruction 3D conventionnelle, il est possible que l'algorithme OSEM introduise un biais positif dans les paramètres cinétiques, à minimiser, dû à la contrainte de non-négativité dans l'algorithme OSEM comme montré par Boellaard et al. (2001) et Reilhac et al. (2008). Ce résultat n'a pas été retrouvé dans une étude plus récente réalisée par Jian et al. (2015) où les auteurs suggèrent que ces différences de résultats pourraient être dues à des détails dans l'implémentation de certaines corrections,

comme celle des coïncidences diffusées, et à des différences entre un algorithme de reconstruction depuis le mode liste (Carson et al., 2004) et depuis les sinogrammes notamment dans leur prise en compte de la réponse impulsionnelle du système.

Quelque soit la méthode de reconstruction choisie, les paramètres de reconstruction utilisés pour les images dynamiques doivent être optimisés indépendamment de ceux utilisés pour la reconstruction de l'image statique notamment à cause de la différence dans la statistique de comptage entre les deux types images. Parmi les paramètres de reconstruction disponibles, la taille de voxel ne fait généralement pas partie des paramètres à optimiser. Cependant, des voxels de taille plus faible deviennent disponibles avec l'émergence d'une nouvelle génération d'imageur TEP. Les imageurs TEP numériques de dernière génération offre par exemple la possibilité de reconstruire des images avec des voxels isotropiques de 1 mm. Diminuer la taille de voxel doit cependant être réalisé avec précaution car cela diminue la statistique de comptage disponible par voxel et ainsi augmente le bruit dans les images dynamiques.

De leur côté, le nombre d'itérations et de sous-ensembles doivent être choisis avec attention pour obtenir une quantification correcte tout en limitant le niveau de bruit dans les images. Reilhac et al. (2008) ont optimisé le nombre d'itérations et de sous-ensembles sur des images réalistes simulées grâce à la méthode Monte-Carlo PET-SORTEO (Reilhac et al., 2005). Une des difficultés de l'optimisation de ces paramètres dans le cadre de l'analyse dynamique réside dans le choix d'une métrique représentative de l'ensemble des images dynamiques. Reilhac et al. (2008) ont choisi de regarder les variations d'un des paramètres de leur analyse dynamique, le potentiel de liaison, en fonction des paramètres de reconstruction et ont déterminé les meilleurs paramètres lorsque la variation du potentiel de liaison entre deux itérations successives était inférieure à 0,2%. Les auteurs ont aussi montré qu'un nombre d'itérations moins important était nécessaire quand la statistique de comptage était plus faible.

En termes de post-traitement des images couramment utilisé en routine clinique, les méthodes permettant de corriger l'effet de volume partiel sont particulièrement importantes pour les modélisations basées sur la fonction d'entrée artérielle. Certaines méthodes de correction comme la déconvolution de la réponse impulsionnelle ont la propriété d'augmenter le bruit et doivent donc aussi être utilisées avec précaution (Boussion et al., 2009). À l'inverse, l'application d'un filtre gaussien va permettre de réduire l'influence du bruit au prix d'une augmentation de l'effet de volume partiel et peut donc influencer fortement la fonction d'entrée artérielle et à travers elle, les paramètres cinétiques.

Débruitage Plusieurs méthodes de débruitage ont été développées pour les images dynamiques, ouvrant ainsi la voie à des paramètres de reconstruction plus permissifs au niveau du bruit.

Comme le bruit est moins impactant pour une TAC extraite depuis un volume d'intérêt, où la valeur de chaque point temporel correspond à la moyenne de plusieurs voxels, un ajustement de la courbe peut être suffisant pour limiter l'impact du bruit comme par exemple montré dans la Partie 1.2.2.3.

Concernant des méthodes de débruitage plus complexes, le début des années 2000 a fait la part belle aux méthodes de débruitage basées sur des transformations aux ondelettes et dérivées (Turkheimer et al., 1999). La transformée en ondelettes permet de représenter le signal en termes d'espace (ou de temps) et de fréquences spatiales (ou temporelles) contrairement à la transformée de Fourier où la représentation est uniquement fréquentielle. La transformée en ondelettes permet ainsi un débruitage efficace tout en préservant la résolution spatiale (ou temporelle), ces deux caractéristiques étant représentées par de hautes fréquences (Millet et al., 2000). Alpert et al. (2006) ont par exemple montré une augmentation du rapport signal sur bruit tout en maintenant une bonne précision sur l'estimation des paramètres cinétiques. Pour Shidahara et al. (2007), la limitation de la transformée en ondelettes est son manque d'application directement sur l'image 4D, avec des études disponibles pour chaque voxel indépendamment (Millet et al.,

2000) sans tenir compte des dimensions spatiales ou indépendamment sur chaque image 3D (Turkheimer et al., 1999) sans tenir compte de la dimension temporelle.

Des études plus récentes se sont concentrées sur des méthodes de débruitage par patch où la similarité de la cinétique d'un voxel et de ses voisins, regroupés dans un patch, va être comparée à celle de patches de voxels un peu plus distants dans une fenêtre de recherche. La nouvelle valeur attribuée au voxel i va être une somme des valeurs des différents voxels j dans la fenêtre de recherche pondérée par la similarité mesurée entre le patch du voxel i et celui du voxel j (Figure 1.15.A.). La méthode proposée par Dutta et al. (2013), basée sur l'algorithme des moyennes non locales de Buades et al. (2005), a montré sa supériorité en termes de biais et de variance face à d'autres méthodes de débruitage classiques bien qu'appliquée seulement sur 2 dimensions spatiales ainsi que la dimension temporelle pour des raisons de temps de calcul.

Un certain nombre d'autres études ont utilisé l'algorithme *Highly constrained back Projection*. Comme illustré par la Figure 1.15.B., cet algorithme va chercher à construire une image composite contenant une information de haute résolution spatiale et avec un haut rapport signal sur bruit et de multiplier ensuite cette image composite à l'image 4D originelle précédemment filtrée par un filtre passe bas. Cela permet à l'image 4D résultante d'obtenir un signal sur bruit proche de celui de l'image composite comme montré par Christian et al. (2010). Cette méthode a aussi été utilisée avec succès en combinaison d'une correction de l'effet de volume partiel par déconvolution afin de compenser l'augmentation de bruit induite par cette correction Golla et al. (2017). Cheng et al. (2021) ont récemment proposé d'intégrer cette méthode de débruitage à chaque itération de l'algorithme OSEM permettant d'améliorer encore les résultats.

L'arrivée de l'apprentissage profond permet d'entrevoir d'autres perspectives pour les méthodes de débruitage avec par exemple l'étude de Angelis et al. (2020). Cette étude est basée sur un réseau de neurones simple avec une seule couche cachée et débruite les TACs une à une. Hashimoto et al. (2021) ont fait le choix de travailler directement avec les images dynamiques et des CNNs entraînés de manière non-supervisée. Alors que la plupart des méthodes de débruitage par apprentissage profond s'appliquent à des images statiques où les paires échantillons-étiquettes s'obtiennent en faisant varier le temps d'acquisition, l'obtention de telles paires est un véritable challenge pour les images dynamiques. Ainsi, Hashimoto et al. (2021) utilisent l'approche *deep image prior* (Ulyanov et al., 2018) permettant de s'affranchir de la préparation d'un jeu de données d'entraînement en se servant uniquement des données TEP originale. Contrairement à la méthode d'origine (Ulyanov et al., 2018) qui se sert d'une image avec un bruit aléatoire comme données d'entrée, celle de Hashimoto et al. (2021) se sert de l'image statique comme données d'entrée permettant de donner un *a priori* avec une information sur les structures du patient et leur contraste. Les futurs développements pourraient se baser sur des CNNs récurrents permettant d'intégrer les informations temporelle et spatiale.

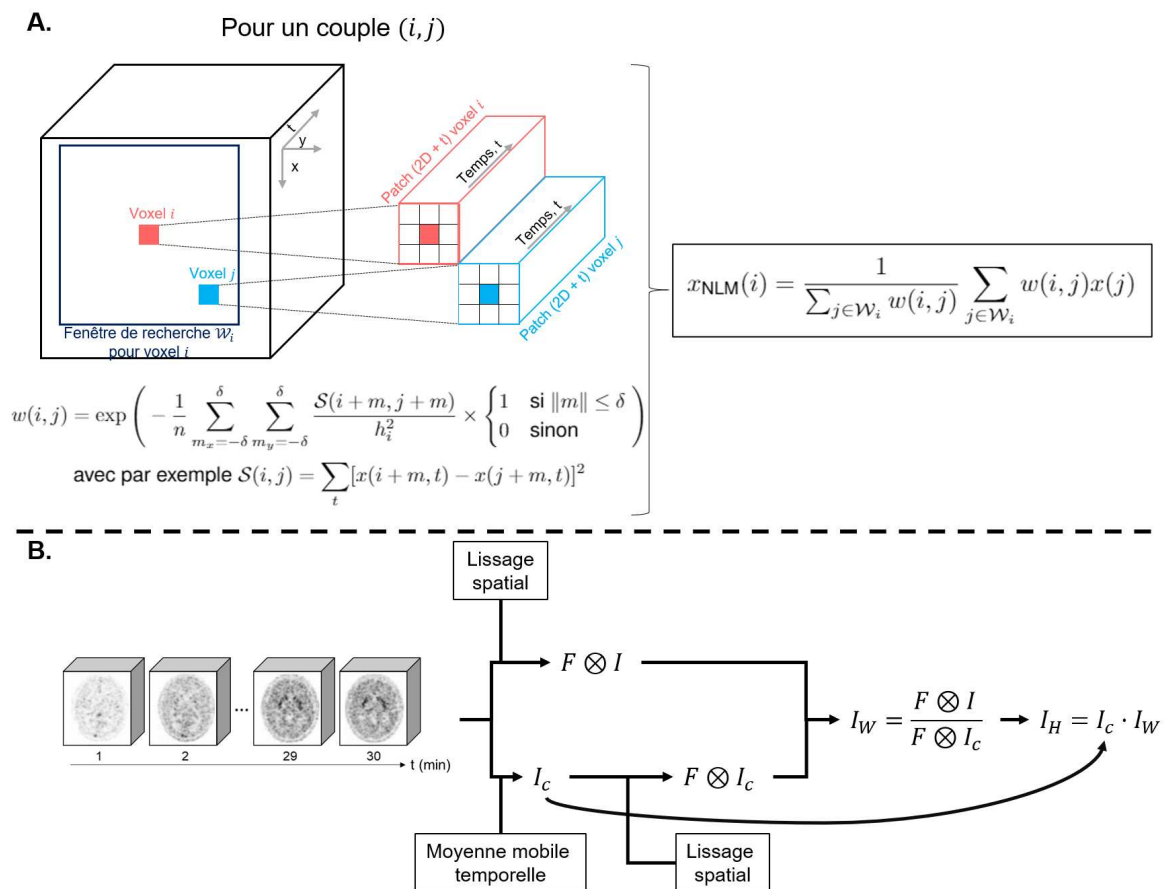


FIGURE 1.15 – Illustration de deux algorithmes de débruitage des images dynamiques. **A.** Débruitage par moyennes non locales de [Dutta et al. \(2013\)](#) où le débruitage s’effectue par la moyenne pondérée de voxels dans une fenêtre de recherche \mathcal{W}_i en assignant un poids plus important $w(i, j)$ aux patches de voxels j présentant une similarité élevée avec le patch d’un voxel donné i . **B.** Débruitage par la méthode *HighLY constrained back PROjection* de [Christian et al. \(2010\)](#) pour laquelle l’image débruitée est obtenue grâce à la multiplication d’une image composite I_c à haute résolution spatiale et haut rapport signal sur bruit et d’une image à haute résolution temporelle I_W préalablement filtrée avec un filtre passe bas F .

1.2.3.3 Mouvement

Les acquisitions dynamiques sont généralement des acquisitions de longue durée dépassant régulièrement la demi-heure et pouvant même durer une heure ou plus. Dans ces conditions, le patient ne peut rester immobile tout au long de l’acquisition et ses mouvements involontaires vont s’ajouter aux mouvements physiologiques comme la respiration, les battements cardiaques ou le péristaltisme.

L’analyse dynamique part du principe que l’évolution de la concentration suivie au cours du temps correspond à une même zone anatomique. Le principe même de l’analyse dynamique est donc remis en question lorsque les mouvements du patient ne sont pas corrigés. En effet, en cas de mouvements, la TAC résultante aura un signal composite venant de plusieurs zones anatomiques. Ces mouvements vont entraîner une erreur sur l’estimation des paramètres de manière directe mais aussi de manière indirecte avec par exemple une mauvaise estimation de la fonction d’entrée artérielle comme montré respectivement par [Mourik et al. \(2011\)](#) et [Wardak et al. \(2010\)](#). Une autre conséquence des mouvements du patient au cours de l’acquisition est le problème d’alignement entre la carte d’atténuation et certaines des images dy-

namiques entraînant des erreurs dans les corrections d'atténuation et de diffusion lors de la reconstruction. Il est donc nécessaire de s'assurer de l'alignement des différentes images dynamiques entre elles avant de réaliser l'alignement de celles-ci avec la carte d'atténuation.

Afin de corriger les mouvements du patient il est donc nécessaire de procéder à une étape de recalage des images dynamiques avant de procéder à l'étape de modélisation. Lorsque l'acquisition concerne le cerveau, les mouvements enregistrés peuvent être estimés à l'aide de translations et de rotations permettant ainsi une correction avec l'utilisation d'un algorithme de recalage rigide. Pour des explorations thoraciques ou abdominale, le mouvement interne des organes est plus complexe et requiert l'utilisation d'algorithme de recalage élastique où un champ de déformation entre deux images va être calculé (Merlin et al., 2018b).

La reconstruction de chaque image dynamique étant très souvent indépendante, le problème d'alignement peut être résolu en effectuant une reconstruction en deux temps comme proposé par Costes et al. (2009) et Ye et al. (2014). Dans un premier temps, les images dynamiques sont reconstruites sans correction d'atténuation et servir d'images de référence pour un recalage avec la carte d'atténuation donnant ainsi une carte d'atténuation pour chaque image dynamique. Les images dynamiques sont ensuite chacune reconstruite avec correction d'atténuation en utilisant leur propre carte d'atténuation recalée.

Cependant, le recalage d'images dynamiques n'est pas un problème trivial car ces images sont affectées par un bruit important et subissent des changements importants dans la distribution spatiale du radiotracer entre chaque point temporel. Ainsi, l'échantillonnage temporel va aussi avoir un impact sur le recalage notamment si des images de très courte durée sont utilisées en début d'acquisition où il y a souvent une statistique de comptage faible. Pour pallier ce problème, les méthodes de débruitage précédemment évoquées peuvent être utilisées. Une approche différente publiée par Shiyam Sundar et al. (2020) cherche à estimer, à l'aide d'un GAN conditionnel, une transformation \mathcal{T} entre une image à faible taux de comptage vers une image à haut taux de comptage permettant ainsi un recalage plus facile.

Une réflexion importante doit donc être effectuée sur le choix de l'image qui servira de référence pour le recalage. Le choix de l'image de référence est très discuté et reste très lié à l'allure des images produites pour chaque radiotracer. Costes et al. (2009) a montré que l'utilisation d'une image moyenne de toutes les images dynamiques de ^{11}C -raclopride comme image de référence présentait la meilleure précision de recalage. Une image moyennée présente cependant le désavantage d'être affectée par le flou de mouvement et de ne pas tenir compte de l'évolution au cours du temps de la distribution. L'utilisation d'une des images dynamiques comme référence aurait l'avantage d'être moins affectée par le flou de mouvement (Ye et al., 2014) mais ne tient pas compte de l'évolution au cours du temps de la distribution. Afin de minimiser l'impact du changement temporel dans la distribution, Andersson (1998) a travaillé sur une méthode permettant le recalage de chaque image dynamique sur sa voisine dans le domaine temporel. Pour aligner l'ensemble des images sur la première, les transformations calculées des images précédentes sont ensuite multipliées à celle de l'image en cours, avec cependant le désavantage de propager les erreurs. Enfin, l'utilisation d'une image anatomique apparaît être aussi une solution envisageable comme montré dans les études corrigeant l'alignement carte d'atténuation/images dynamiques (Costes et al., 2009, Ye et al., 2014). La carte d'atténuation comme image de référence apparaît être un bon compromis lorsque celle-ci repose sur une image TDM car l'acquisition de l'image est quasi instantanée, empêchant ainsi l'introduction de flou de mouvement, et l'image possède un bon rapport signal sur bruit. De plus, bien qu'inter-modalité, le recalage sur une image anatomique apparaît plus fiable que sur une image fonctionnelle avec des structures plus faciles à identifier.

1.3 Analyse radiomique en TEP

1.3.1 Généralités

Depuis l'introduction du terme radiomique dans le domaine de l'imagerie médicale pour la première fois en 2010 (Gillies et al., 2010) et une formalisation de l'utilisation de l'analyse en 2012 (Lambin et al., 2012), le nombre de publications s'intéressant à ce champ de recherche est en augmentation exponentielle (Figure 1.16) soulignant l'intérêt de la communauté.

L'analyse radiomique repose sur l'extraction de grandes quantités de caractéristiques depuis des images médicales à l'aide d'une analyse d'image avancée. Elle constitue une approche similaire à celle adoptée dans d'autres domaines comme la génomique ou la protéomique pour des données provenant respectivement de gènes et de protéines. L'idée sous-jacente est que différents génotypes tumoraux vont s'exprimer par des motifs différents dans les images médicales, certains étant non visibles à l'oeil nu. Une analyse avancée de ces images pourrait permettre de trouver un motif dans l'image représentatif de l'expression d'un génotype, par exemple, une tumeur plus hétérogène sur l'image liée à un génotype de tumeur de moins bon pronostic pour le patient.

Actuellement, la méthode de référence pour la caractérisation tumorale est basée sur l'analyse anatomopathologique d'échantillons prélevés lors de biopsie ou de chirurgie. Cependant, en plus du caractère invasif de la technique, le résultat de l'analyse ne va représenter que la région du prélèvement et non la tumeur dans son ensemble, l'exérèse de tumeur cérébrale par exemple étant de plus très souvent partielle. L'imagerie médicale apparaît alors comme un outil prometteur pour l'aide à la prise de décision des cliniciens en permettant d'obtenir des informations de façon non-invasive, représentatives de la tumeur dans sa globalité. À cet effet, la TEP, en tant qu'imagerie métabolique, est particulièrement pertinente car elle reflète directement l'expression de ce génotype.

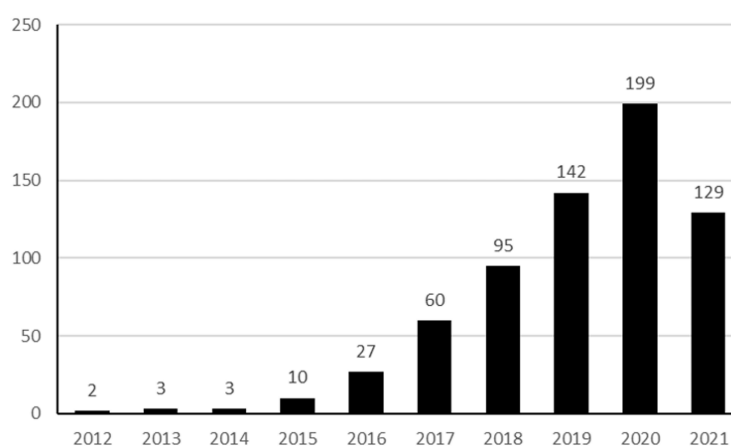


FIGURE 1.16 – Évolution du nombre de publications pour la recherche ((radiomics OR radiomic) AND (PET OR PET/CT OR positron emission tomography)) effectuée le 22 Juin 2021 sur PubMed.

1.3.2 Extraction de caractéristiques

Les caractéristiques utilisées pour l'analyse radiomique peuvent être extraites de l'image de différentes façons :

1. Caractéristiques analytiques : elles reposent sur des expressions mathématiques qui seront appli-

quées sur un volume d'intérêt de l'image. De cette façon, il est parfois possible de remonter au motif qu'elles représentent dans l'image, leur définition étant connue. Ce type de caractéristique est utilisé dans le pipeline radiomique classique ou en combinaison avec des algorithmes d'apprentissage automatique classiques comme décrit sur la Figure 1.17 ;

2. Caractéristiques apprises : elles sont générées par un réseau de neurones et optimisées durant l'entraînement du réseau. Elles sont donc adaptées au jeu de données et à la question clinique posée. Cependant, il est plus difficile de visualiser le motif qu'elles représentent dans l'image. Elles sont aussi difficilement transposables à un autre jeu de données ou une autre question clinique. Ces caractéristiques sont utilisées dans les pipelines avec apprentissage profond avec en entrée, comme décrit dans la Figure 1.17, les images pré-traitées directement.

Par la suite, seul le pipeline de caractéristiques extraites analytiquement sera utilisé dans cette thèse. Celui-ci fait l'objet d'une présentation détaillée dans le reste du chapitre.

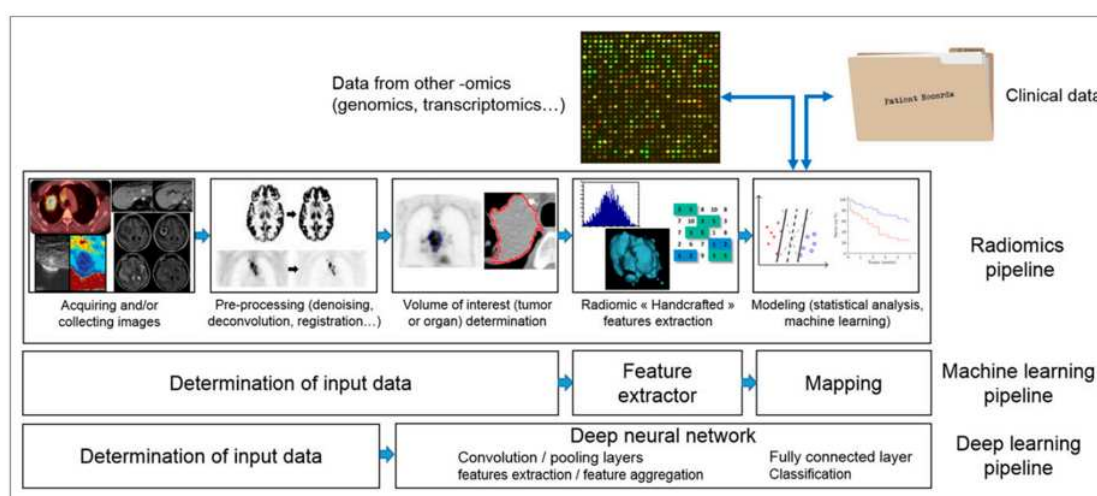


FIGURE 1.17 – Pipelines d'analyse radiomique. Extrait de Hatt et al. (2019).

Malgré l'essor de l'analyse radiomique, les procédures d'extraction ont longtemps manqué d'harmonisation et de reproductibilité entre les équipes (Buvat et al., 2015). Ce manque d'harmonisation concernait à la fois :

- des caractéristiques calculées de la même manière mais portant des noms différents. Ainsi, trois noms différents sont utilisés pour une même caractéristique dans Tixier et al. (2011), Tixier et al. (2012) et Willaime et al. (2013) ;
- des caractéristiques portant le même nom mais calculées différemment. Par exemple, la caractéristique *Homogeneity* n'est pas définie de la même façon dans l'étude de El Naqa et al. (2009) et de Tixier et al. (2011) ;
- la méthodologie utilisée pour l'extraction de caractéristiques et notamment la méthode de discrétisation de l'image comme relevé par Leijenaar et al. (2015). Cette discrétisation peut être relative (Orlhac et al., 2014) ou absolue (Leijenaar et al., 2013).

Cette hétérogénéité rendait difficile le travail d'interprétation et de comparaison des différentes études. Afin de pallier cela, l'*Image Biomarker Standardization Initiative* (IBSI) (Zwanenburg et al., 2016, 2020), une initiative multi-centrique et multi-modalité, a été lancée avec pour objectifs : (1) d'établir une nomenclature et des définitions pour les caractéristiques couramment utilisées, (2) de fournir un jeu de données et les valeurs de références associées pour la vérification et l'étalonnage des logiciels d'extraction des caractéris-

tiques et (3) de fournir un rapport permettant de résumer les spécificités de l'analyse radiomique conduite. Ainsi, le pipeline d'extraction des caractéristiques pour l'analyse radiomique se divise en deux étapes : le pré-traitement des images et le calcul des caractéristiques (Figure 1.18).

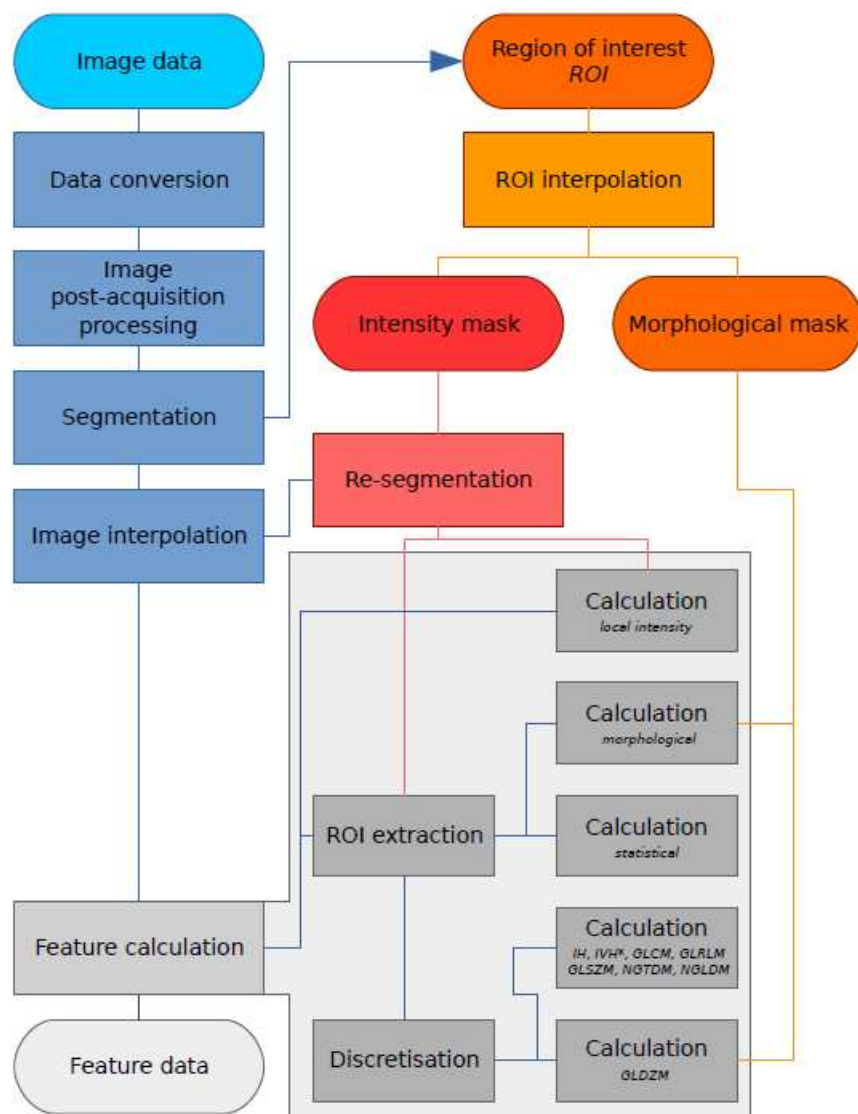


FIGURE 1.18 – Ensemble des étapes nécessaires à l'extraction des caractéristiques selon IBSI. Extrait de Zwanenburg et al. (2016).

1.3.2.1 Pré-traitement des images

Le pré-traitement des images regroupe toutes les étapes permettant de préparer les images à l'extraction des caractéristiques (Figure 1.19). L'objectif de cette partie est de détailler ces étapes ainsi que les recommandations d'IBSI pour chacune d'entre elles.

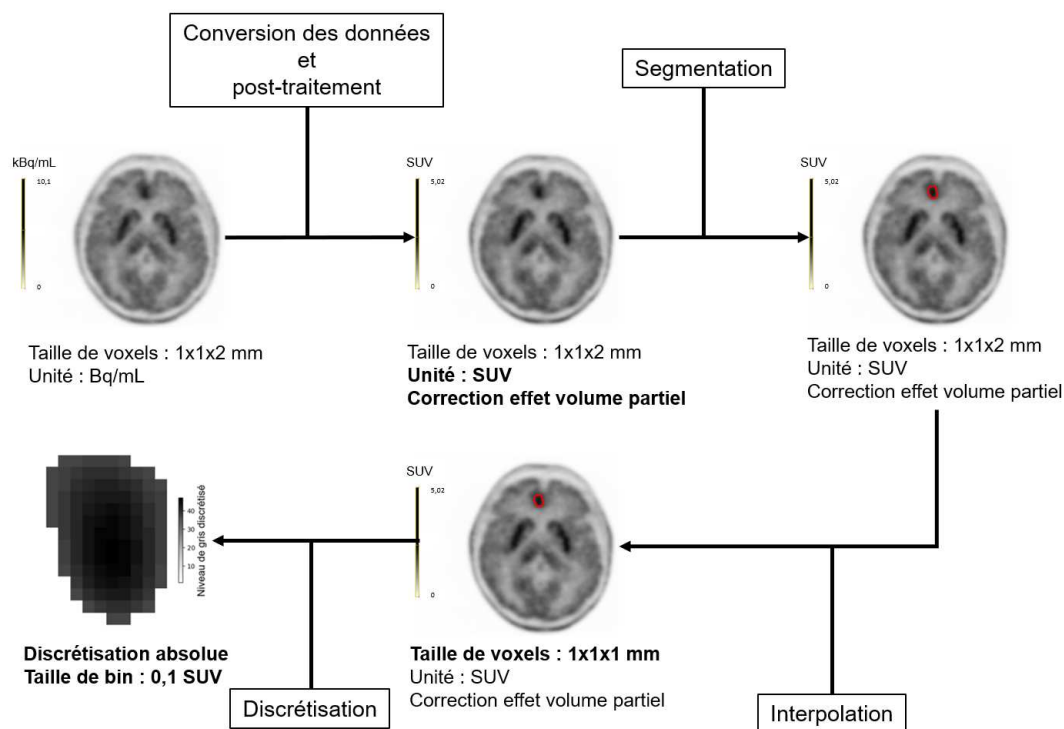


FIGURE 1.19 – Schéma des étapes de pré-traitement possibles en analyse radiomique en TEP.

Conversion des données et post-traitement Les étapes de conversion des données et de post-traitement des images dépendent fortement de la modalité d'imagerie voire même, au sein d'une même modalité, de l'examen réalisé et ne sont ainsi pas harmonisées et évaluées par IBSI.

Dans le cas des images TEP, la conversion des données consiste simplement à transformer les images de $\text{Bq}\cdot\text{mL}^{-1}$ en SUV (Équation 1.2). Le post-traitement peut être très varié et inclure des étapes de correction de l'effet de volume partiel (Soret et al., 2007) ou du bruit (Le Pogam et al., 2013).

Segmentation La segmentation est l'étape permettant de délimiter le volume d'intérêt utilisé pour l'analyse radiomique. Là encore, IBSI ne donne pas de ligne de conduite sur la méthode à utiliser mais plutôt sur la façon dont doit être stocké et construit ce volume d'intérêt.

Bien que soumise à de fortes variabilités inter- et intra-opérateur en plus d'être chronophage (Hofheinz et al., 2011), la segmentation manuelle réalisée par un expert reste très utilisée. Cependant, une segmentation semi-automatique est souvent préférée pour l'analyse radiomique afin d'assurer une certaine reproductibilité des résultats. Il existe de nombreuses méthodes de segmentation semi-automatiques voire automatiques en imagerie TEP sans qu'aucune ne fasse consensus. Un grand nombre de ces méthodes peut être retrouvé dans les revues de la littérature de Vauclin et al. (2010) et Hatt et al. (2017a).

La méthode de prédilection en imagerie TEP consiste à définir un seuil à partir duquel la fixation de radiotracer est jugée suffisante pour être considérée comme anormale et appartenir au volume d'intérêt. Ce seuil peut être fixé de manière absolue, relative ou encore adaptative. Les seuillages absolus et relatifs présentent une forte dépendance au bruit, au contraste de la lésion ainsi qu'à son hétérogénéité (Hatt et al., 2011). Les méthodes de seuillage adaptatives ont l'avantage de tenir compte de la fixation dans le volume d'intérêt ainsi que de son volume ou de son contraste local par exemple (Jentzen et al., 2007, Nestle et al., 2005).

D'autres méthodes plus élaborées peuvent être utilisées dans une optique de recherche mais restent

rarement disponibles en routine clinique. Parmi ces méthodes se trouvent notamment des segmentations basées sur le gradient de l'image permettant de détecter les contours du volume d'intérêt (Shen et al., 2007) ou des approches statistiques permettant de mesurer la probabilité d'appartenance des voxels à différentes classes (Hatt et al., 2009). Plus récemment, le développement de méthodes de segmentation basées sur des réseaux de neurones convolutionnels semble prometteur (Blanc-Durand et al., 2018b, 2020).

Interpolation L'étape d'interpolation consiste à transformer la grille image originale en une nouvelle grille pour laquelle le nombre de voxels, leur taille et leur espacement seront différents. Dans l'espace, les voxels sont représentés par une valeur en leur centre. Ainsi, lors du passage à la nouvelle grille les valeurs de l'image devront être redéfinies aux emplacements des voxels dans la nouvelle grille à l'aide d'un algorithme d'interpolation.

Cette étape est nécessaire lorsque les voxels ne sont pas isotropiques, c'est-à-dire avec une taille inégale selon les axes. En effet, les voxels doivent être invariants à la rotation afin qu'une certaine distance en voxel ait la même signification pour toutes les directions dans le calcul des caractéristiques. Lorsque les voxels ne sont pas isotropiques, il est possible soit de sous-échantillonner l'image au risque de perdre de l'information, soit de sur-échantillonner l'image, au risque d'introduire de l'information artificielle. Il n'existe pas d'étude permettant de statuer sur la meilleure des deux solutions.

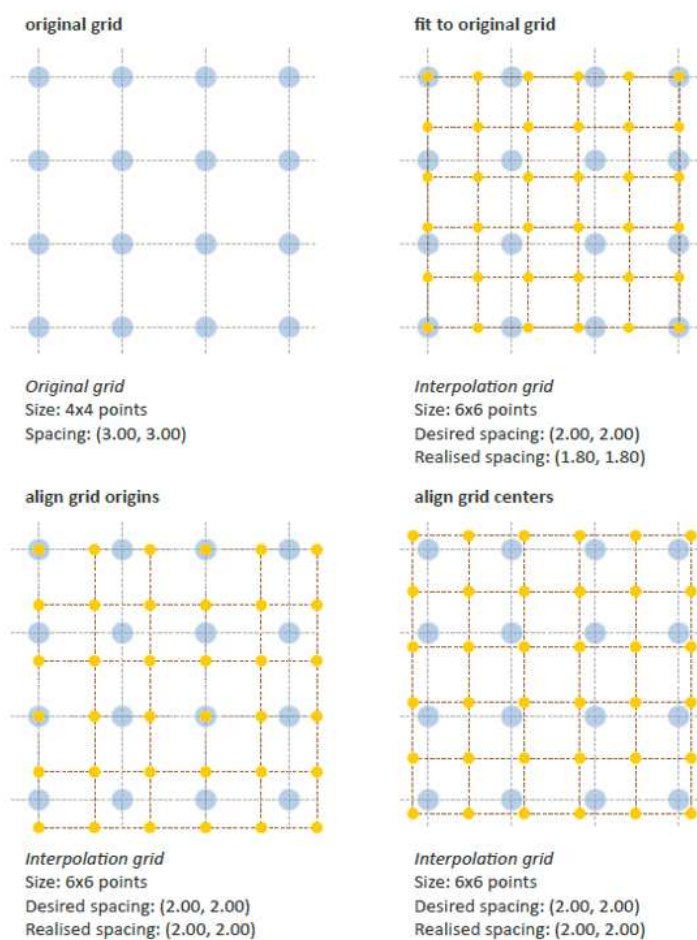


FIGURE 1.20 – Exemple de méthodes d'interpolation des grilles images pour une grille image originale de 4x4 voxels avec un espacement de 3mm dans chaque direction. L'espacement visé est de 2mm dans chaque direction. Extrait de Zwanenburg et al. (2016).

Concernant l'algorithme d'interpolation, IBSI recommande d'utiliser une interpolation trilineaire qui est la plus conservatrice évitant à la fois la création de blocs biaisant la texture dans l'image typique d'une interpolation du plus proche voisin, ou la création de valeurs impossibles (ex. négative) avec une interpolation tricubique. Cependant, cette dernière permet de mieux retenir le contraste (Thévenaz et al., 2000).

Enfin, lors de la constitution de la nouvelle grille image, il est nécessaire de savoir comment cette dernière va être alignée avec la grille image originale. Parmi les différentes méthodes évoquées, IBSI recommande d'aligner les grilles sur leur centre pour procéder à l'interpolation des valeurs dans la nouvelle grille. Cette méthode a l'avantage d'obtenir l'espacement des voxels demandés comme c'est le cas pour la méthode alignant les origines des grilles (Figure 1.20). Cette dernière est implantée par défaut dans certains logiciels très répandus pour le traitement d'image (ex. SimpleITK (Beare et al., 2018)) mais rend l'interpolation dépendante de la définition de l'origine de l'image et de ce fait plus difficilement harmonisable.

Discrétisation Afin de rendre le calcul de certaines caractéristiques plus facile et de réduire en partie l'impact du bruit, les valeurs d'intensité sont discrétisées. De cette façon, des voxels avec des valeurs d'intensité similaires sont regroupés dans un même niveau de gris discrétisé ou *bin*. Deux types de discrétisation peuvent être effectués :

- Nombre de *bins* fixe ou discrétisation relative : le niveau de gris discrétisé $X_{d,k}$ d'un voxel k avec l'intensité $X_{gl,k}$ est attribué relativement à la position de cette valeur dans l'intervalle de valeurs du volume d'intérêt $[X_{gl,min}; X_{gl,max}]$ puis multiplié par le nombre de bins fbn choisi (Équation 1.11). Cela conduit à avoir des *bins* de tailles différentes d'un patient à l'autre.

$$X_{d,k} = \begin{cases} 1 + \left\lfloor fbn \frac{X_{gl,k} - X_{gl,min}}{X_{gl,max} - X_{gl,min}} \right\rfloor & \text{si } X_{gl,k} < X_{gl,max} \\ fbn & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.11)$$

- Taille de *bin* fixe ou discrétisation absolue : le niveau de gris discrétisé $X_{d,k}$ d'un voxel k avec l'intensité $X_{gl,k}$ est attribué relativement au minimum $X_{gl,min}$ dans la région d'intérêt puis en divisant cette différence par la taille de *bin* fb_s choisie (Équation 1.12). Contrairement à la discrétisation relative, le nombre de *bins* sera différent d'un patient à l'autre.

$$X_{d,k} = 1 + \left\lfloor \frac{X_{gl,k} - X_{gl,min}}{fb_s} \right\rfloor \quad (1.12)$$

La discrétisation absolue a l'avantage de garder la relation entre l'intensité dans l'image et la signification physiologique de cette intensité. Ainsi, c'est la méthode de discrétisation recommandée par IBSI pour l'imagerie TEP avec une borne minimale $X_{gl,min}$ fixée à 0 pour tous les patients afin de maintenir une certaine cohérence.

1.3.2.2 Caractéristiques des images

La définition et le rôle des différentes familles de caractéristiques utilisées dans l'analyse radiomique selon IBSI sont présentés dans cette partie. Pour les caractéristiques de texture en particulier, la formation des matrices à l'origine de leur calcul sera explicitée.

Morphologie La description de la géométrie du volume d'intérêt se fait au moyen des caractéristiques de morphologie.

Ces caractéristiques regroupent des mesures de volume, d'aire, de périmètre ou de diamètre ainsi que des mesures permettant de comparer la géométrie du volume d'intérêt à une sphère.

L'étude de la géométrie du volume d'intérêt se fait aussi au moyen d'une analyse en composantes principales (*principal component analysis*, PCA), détaillée dans la Partie 1.4.2.2, utilisant les coordonnées physiques des voxels composant le volume. La représentation résultante est une ellipsoïde à trois axes avec trois vecteurs propres et leurs trois valeurs propres permettant de décrire l'orientation et la longueur de l'ellipsoïde selon ses axes.

Intensité Les caractéristiques d'intensité sont basées sur des statistiques du premier ordre dont l'objectif est de décrire la distribution des intensités dans le volume d'intérêt sans tenir compte de leur position spatiale. Ces caractéristiques sont divisées en plusieurs familles de caractéristiques selon la nomenclature IBSI :

- *Local intensity* : inspirée du SUV_{peak} en TEP (Wahl et al., 2009), cette famille va permettre d'explorer l'intensité d'un voxel en tenant compte de ses voisins, définis comme appartenant à une sphère de volume 1 cm^3 centrée sur le voxel cible. Ces caractéristiques sont plus fiables que le maximum, car moins sensibles au bruit, et que la moyenne, car moins sensibles à la segmentation utilisée. Les deux caractéristiques de cette famille, *local intensity peak* et *global intensity peak*, vont chercher à mettre en valeur les zones de fortes intensités dans le volume soit de manière locale, en se centrant sur le voxel d'intensité maximale, soit de manière globale, en explorant le voisinage de chaque voxel et en repérant la zone où la moyenne du voxel central et ses voisins est maximale ;
- *Intensity-based statistics* : ces caractéristiques vont décrire la distribution continue des intensités au sein du volume. Les moments statistiques, la moyenne, la variance, l'asymétrie et l'aplatissement, de la distribution vont être notamment étudiés aux côtés de caractéristiques mesurant l'étalement de la distribution, l'écart à la moyenne ou à la médiane ou encore l'énergie de la distribution ;
- *Intensity histogram* : l'extraction des caractéristiques de cette famille va nécessiter au préalable une discrétisation des intensités afin de générer l'histogramme de la distribution. Certaines caractéristiques extraites de l'histogramme seront simplement le penchant discrétisé de caractéristiques de la famille *Intensity-based statistics*. Cependant, la génération de l'histogramme permet d'avoir accès à des informations supplémentaires comme le premier mode de l'histogramme, son entropie ou son uniformité ainsi que son gradient maximum et l'intensité qui y est reliée ;
- *Intensity-volume histogram* : cette approche est basée sur l'histogramme de la distribution et nécessite ainsi une étape de discrétisation. Le concept d'histogramme d'intensité-volume est un analogue des histogrammes dose-volume utilisés en radiothérapie pour l'évaluation des plans de traitement (Drzymala et al., 1991). Il a été adapté en premier lieu pour l'analyse d'images TEP par El Naqa et al. (2009) pour représenter le pourcentage du volume d'intérêt en fonction de l'intensité. Depuis la courbe résultante, il est possible d'accéder à V_x , le pourcentage de volume avec un pourcentage de l'intensité maximale d'au moins $x\%$, et I_x , l'intensité discrétisée minimale présente dans au moins $x\%$ du volume, x étant généralement fixé à 10 et 90. El Naqa et al. (2009) définissent ensuite les caractéristiques comme $V_{10} - V_{90}$ et $I_{10} - I_{90}$. La dernière caractéristique de cette famille définie par IBSI est l'aire sous la courbe de l'histogramme intensité-volume introduite par van Velden et al. (2011). Un exemple d'histogramme intensité-volume est disponible en Figure 1.21.

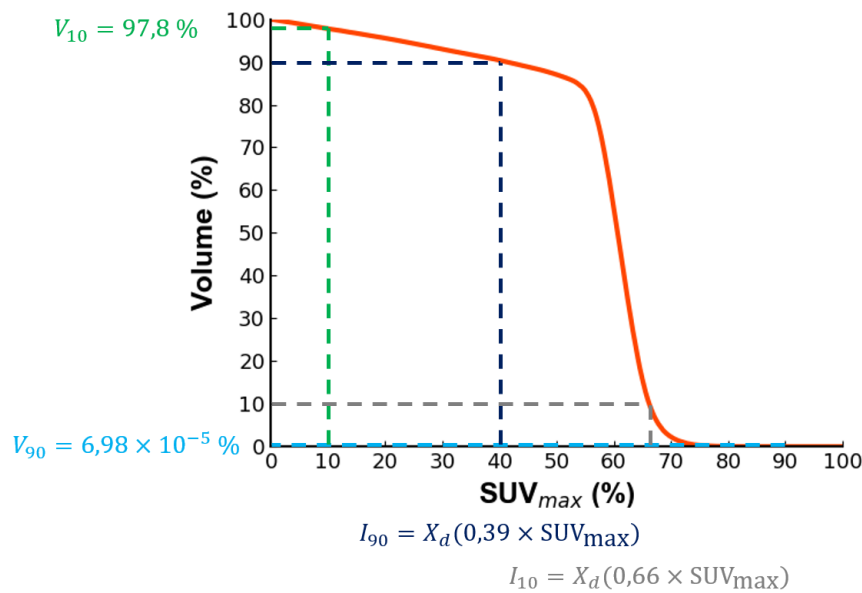


FIGURE 1.21 – Exemple d’histogramme intensité-volume avec les caractéristiques V_{10} , V_{90} , I_{10} , I_{90} . $X_d(X)$ est le niveau de gris discrétisé correspondant à l’intensité X .

Caractéristiques de texture Les caractéristiques de texture, capables de quantifier l’hétérogénéité dans une image, sont quant à elles des caractéristiques du second ordre ou d’ordre supérieur. En effet, elles ne s’intéressent plus seulement à la distribution des intensités dans le volume d’intérêt mais aussi à l’arrangement spatial de ces intensités. Ces caractéristiques ne sont pas obtenues directement depuis l’image mais sont calculées depuis des matrices de texture dont le rôle est précisément de décrire ces relations spatiales d’intensités précédemment discrétisées.

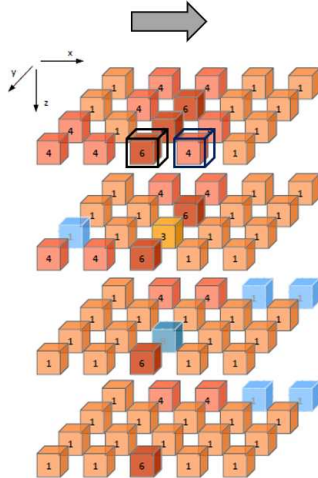
Au-delà des éléments déjà abordés comme la discrétisation, le calcul des matrices est affecté par d’autres paramètres. Le premier de ces paramètres est la distance à laquelle deux voxels vont être considérés comme voisins. Dans la suite de ce travail, deux voxels seront considérés comme voisins s’ils sont distants de $\delta = 1$, avec la distance δ calculée en utilisant la norme infinie $\|m\|_{\infty} = \max(|m_x|, |m_y|, |m_z|)$ du vecteur $m = (m_x, m_y, m_z)$ les séparant.

De même, certaines matrices reposent sur le calcul de matrices directionnelles sous-jacentes afin d’améliorer leur invariance à la rotation et il est nécessaire de définir la façon dont elles sont agrégées. Dans cette thèse, chaque élément (i, j) de la matrice agrégée M sera calculé depuis les m matrices directionnelles M_{θ_n} comme $M(i, j) = \sum_{n=0}^m M_{\theta_n}(i, j)$ (Depeursinge and Fageot, 2017).

Parmi les matrices de texture définies par IBSI, en considérant une image avec N_g niveaux de gris discrétisés, les caractéristiques utilisées dans cette thèse seront extraites des matrices suivantes :

- *grey level co-occurrence matrix* (GLCM) est une matrice de taille $N_g \times N_g$ qui décrit la probabilité $p_{i,j}$ d’observer les différents couples de valeurs $(i, j) \in ([0; N_g], [0; N_g])$ pour deux voxels séparés d’une distance δ et selon une direction θ . En 3D, chaque voxel est connecté à 26 voisins donnant donc 13 directions uniques avec chacune 2 voisins pour le δ considéré ;
- *grey level run length matrix* (GLRLM) quantifie le nombre de voxels successifs avec le même niveau de gris discrétisé selon une direction θ . Elle est de taille $N_g \times N_r$ avec N_r la longueur de série maximale dans le volume d’intérêt. De la même manière que pour la GLCM, 13 directions sont considérées pour une image 3D. Un élément $r_{i,j}$, $(i, j) \in ([0; N_g], [0; N_r])$ de la matrice est ainsi le nombre de séries de longueur j observé pour le niveau de gris discrétisé i ;

A. Sens de la matrice directionnelle



$\theta = (1,0,0)$		Niveau de gris j					
		1	2	3	4	5	6
Niveau de gris i	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	6				+1		

B.

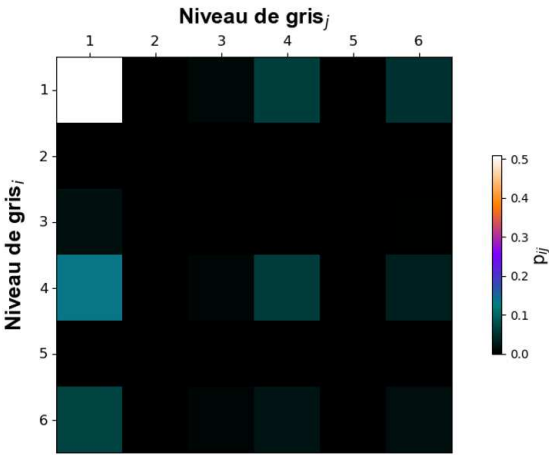


FIGURE 1.22 – Exemple de remplissage de la GLCM avant normalisation par le nombre de voxels dans le volume d’intérêt pour une direction $\theta = (1, 0, 0)$ (A.) ainsi que la matrice complète (B.) pour le fantôme numérique IBSI (Zwanenburg et al., 2020).

- *grey level size zone matrix* (GLSZM) compte la taille des zones de voxels liés ayant le même niveau de gris discrétisé, chaque voxel pouvant être lié avec ses 26 voisins sur une image 3D. Ainsi la matrice est de taille $N_g \times N_z$ avec N_z la longueur de zone maximale dans le volume d’intérêt et un élément de la matrice $s_{i,j}$, $(i, j) \in ([0; N_g], [0; N_z])$ de la matrice est ainsi le nombre de zones de longueur j observé pour le niveau de gris discrétisé i ;

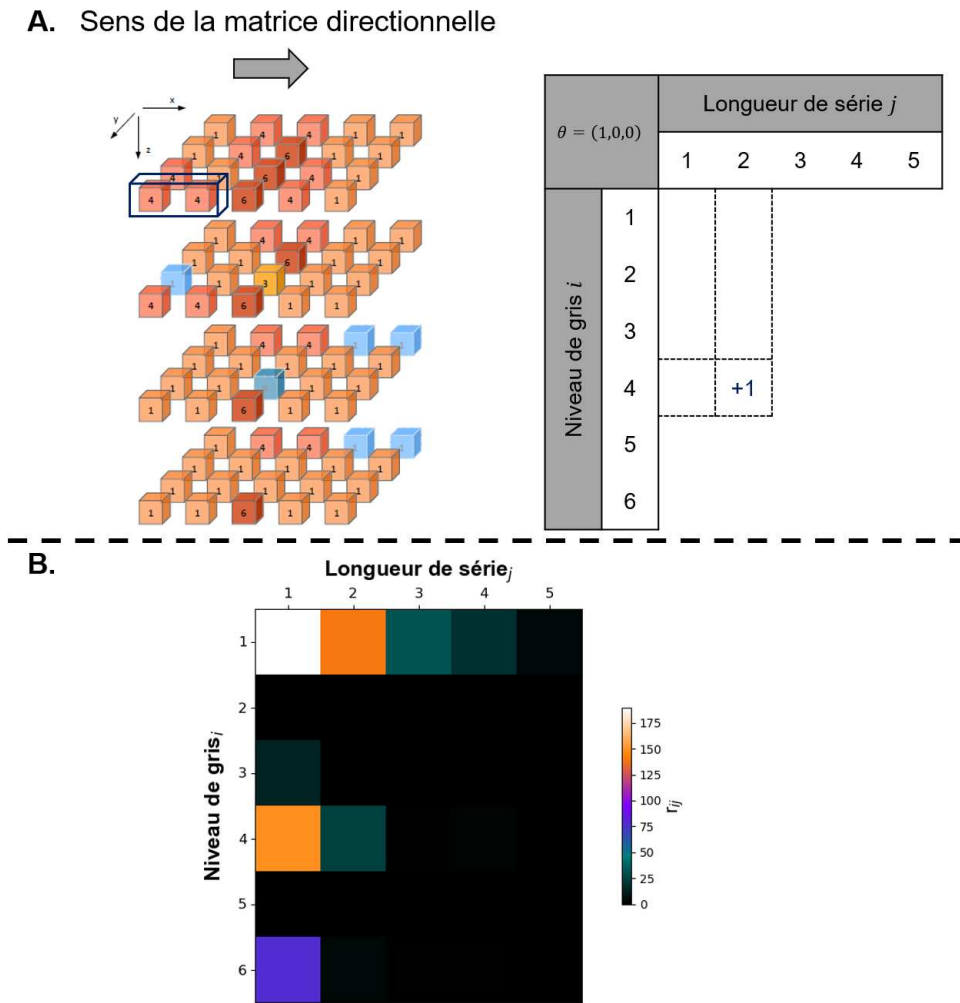


FIGURE 1.23 – Exemple de remplissage de la GLRLM pour une direction $\theta = (1, 0, 0)$ (A.) ainsi que la matrice complète (B.) pour le fantôme numérique IBSI (Zwanenburg et al., 2020).

— *neighbourhood grey tone difference matrix* (NGTDM) est un analogue de la GLCM et va aussi s'intéresser à la relation d'intensité entre un voxel central et ses voisins distants de δ . Cependant, à la différence de GLCM, NGTDM ne repose pas sur des matrices directionnelles. La matrice est de taille $N_g \times 2$ avec la première colonne p_i , $i \in [0; N_g]$ décrivant la probabilité d'occurrence du niveau de gris discrétisé i et la deuxième colonne s_i , $i \in [0; N_g]$ quantifiant la somme des différences de niveau de gris des voxels ayant un niveau de gris discrétisé i et le niveau de gris discrétisé moyen \bar{X}_k observé pour les voxels voisins. La première étape consiste donc à calculer cette moyenne pour l'ensemble de voxels V du volume d'intérêt. Ainsi, pour un voxel central $k \in V$ à la position $k = (k_x, k_y, k_z)$:

$$\bar{X}_k = \frac{1}{W_k} \sum_{m_x=-\delta}^{\delta} \sum_{m_y=-\delta}^{\delta} \sum_{m_z=-\delta}^{\delta} X_d(k+m) \times \begin{cases} 1 & \text{si } \|m\| \leq \delta \text{ et } m \neq 0 \text{ et } k+m \in V \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.13)$$

avec $W_k = \sum_{m_x=-\delta}^{\delta} \sum_{m_y=-\delta}^{\delta} \sum_{m_z=-\delta}^{\delta} \begin{cases} 1 & \text{si } \|m\| \leq \delta \text{ et } m \neq 0 \text{ et } k+m \in V \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$

et $X_d(j)$ l'intensité discrétisée du voxel à la position $j = (j_x, j_y, j_z)$

En utilisant l'Équation 1.13, il est ensuite possible de calculer s_i pour chaque niveau de gris i :

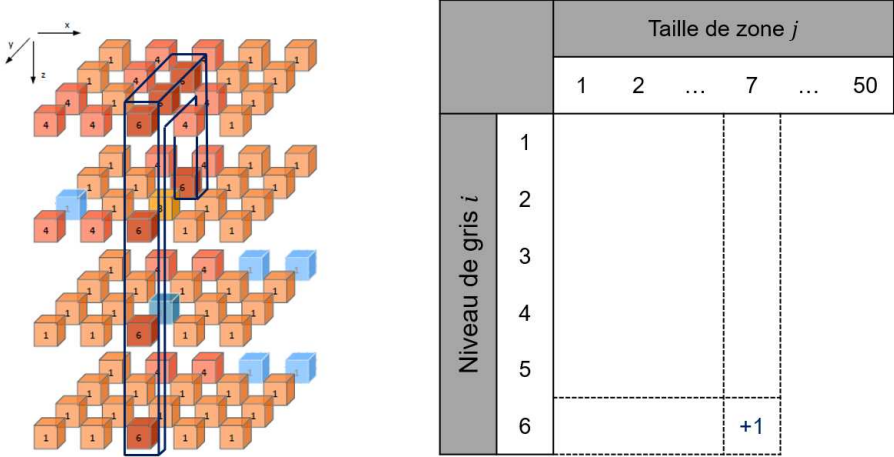
$$s_i = \sum_{k \in V} \begin{cases} |i - \bar{X}_k| & \text{si } X_d(k) = i \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \tag{1.14}$$

avec \bar{X}_k la moyenne du voxel k avec ses voisins

et $X_d(j)$ l'intensité discrétisée du voxel à la position $j = (j_x, j_y, j_z)$

La définition originale de cette matrice par Amadasun and King (1989) fait intervenir la notion de voisins valides qui nécessite que tous les voisins d'un voxel central doivent se situer dans le volume d'intérêt pour être pris en compte. Dans le cas des images médicales où les formes des volumes peuvent être très irrégulières, cela peut aboutir à n'avoir aucun voxel valide. Ainsi, IBSI recommande de plutôt baser le calcul de la moyenne seulement sur les voxels appartenant au volume d'intérêt comme cela est visible dans l'Équation 1.13 avec la condition $k + m \in V$;

A.



B.

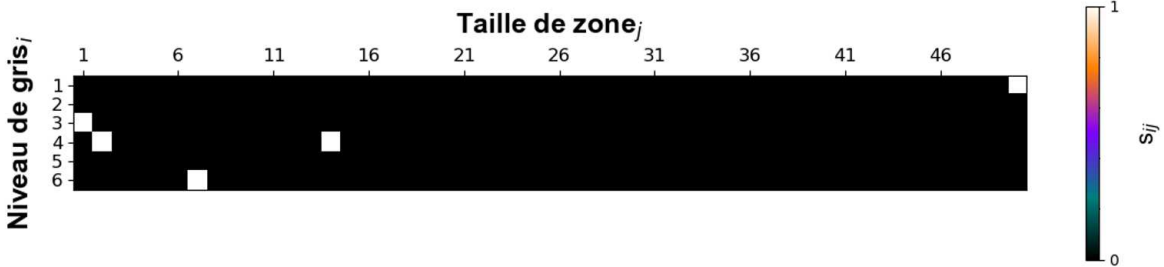


FIGURE 1.24 – Exemple de remplissage de la GLSZM (A.) ainsi que la matrice complète (B.) pour le fantôme numérique IBSI (Zwanenburg et al., 2020).

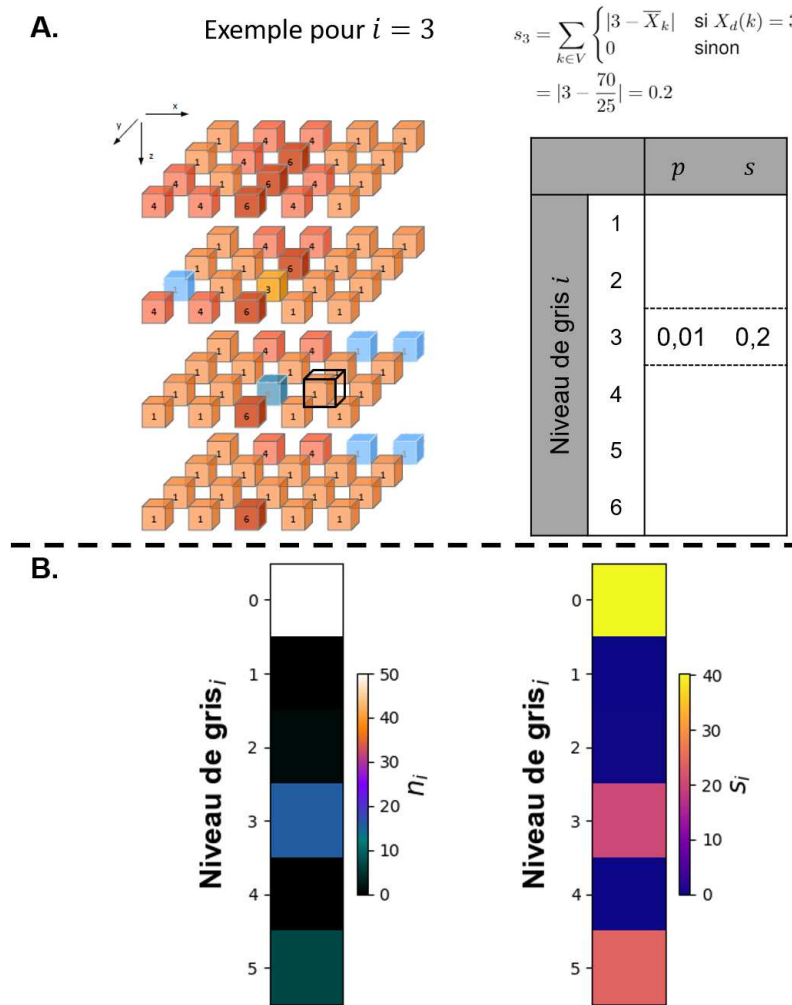


FIGURE 1.25 – Exemple de remplissage de la NGTDM pour le niveau de gris discrétisé $i = 3$ (A.) ainsi que la matrice complète (B.) pour le fantôme numérique IBSI (Zwanenburg et al., 2020).

— *neighbouring grey level dependence matrix* (NGDLM) est une autre alternative à la GLCM qui a l'avantage d'être invariante à la rotation et a pour objectif de capturer le caractère "rugueux" de la texture, en opposition à la finesse de la texture (Sun and Wee, 1983). La NGDLM repose sur le concept de dépendance d'un voxel avec ses voisins : un voxel central k avec un niveau de gris discrétisé i et un voxel voisin avec un niveau de gris discrétisé j distant d'un vecteur m , avec $\|m\| \leq \delta$, sont dits dépendants si $|i - j| \leq \alpha$, α étant appelé coefficient de rugosité. Ainsi, avec $\alpha = 0$ comme dans ce travail, deux voxels sont considérés comme dépendants si ils possèdent le même niveau de gris discrétisé. Cela permet de calculer le nombre de voxels dépendants j_k pour chaque voxel k de l'ensemble de voxels V du volume d'intérêt :

$$j_k = \sum_{m_x=-\delta}^{\delta} \sum_{m_y=-\delta}^{\delta} \sum_{m_z=-\delta}^{\delta} \begin{cases} 1 & \text{si } \|m\| \leq \delta \text{ et } |X_d(k) - X_d(k+m)| \leq \alpha \text{ et } k+m \in V \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.15)$$

De la même manière que pour la NGTDM, pour calculer le nombre de voxels dépendants j_k , la définition d'IBSI diffère un peu de l'originale par Sun and Wee (1983) et ne va considérer que les voxels voisins appartenant au volume d'intérêt. La matrice résultante est de taille $N_g \times N_n$ avec

N_n le nombre de voxels dépendants maximal dans le volume d'intérêt. Un élément $s_{i,j}$, $(i, j) \in ([0; N_g], [0; N_n])$ de la matrice décrit le nombre de fois où un voxel avec un niveau de gris i a j voxels dépendants parmi ses voisins.

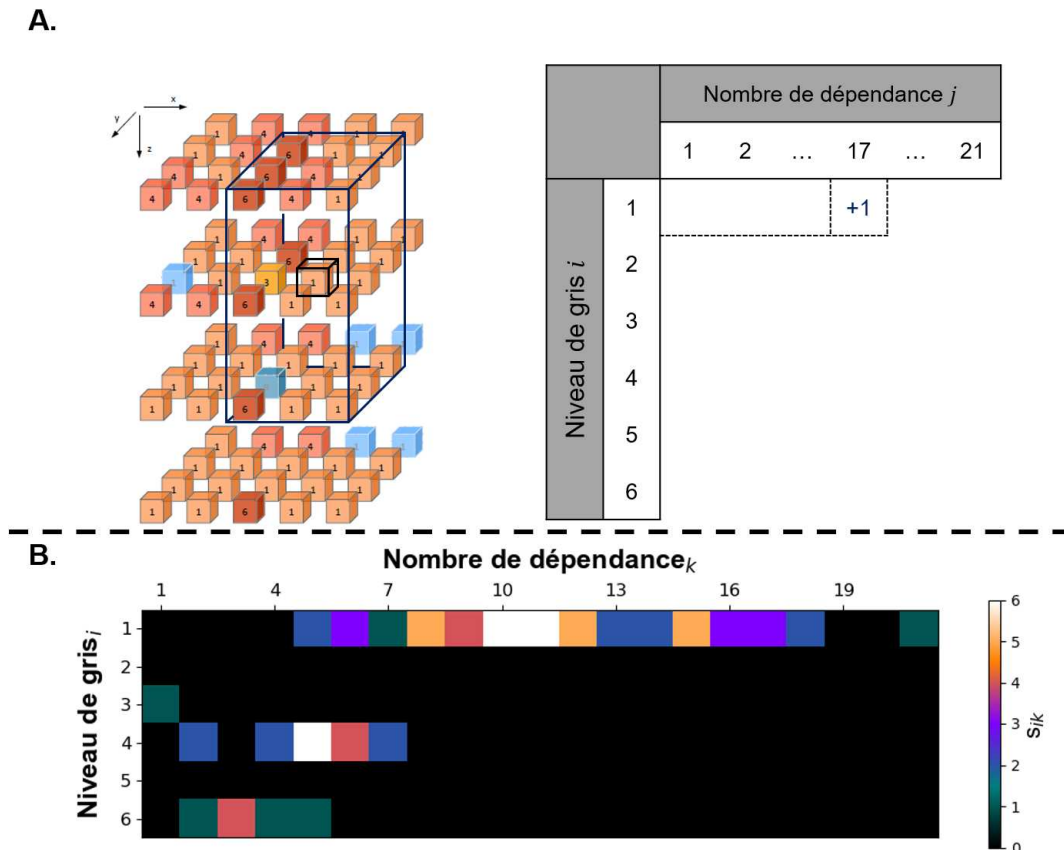


FIGURE 1.26 – Exemple de remplissage de la NGDLM (A.) ainsi que la matrice complète (B.) pour le fantôme numérique IBSI (Zwanenburg et al., 2020).

1.3.3 Paramètres influençant l’analyse radiomique en TEP

La complexité de l’analyse radiomique, et notamment les caractéristiques de texture, la rend sensible à de nombreux paramètres. Les équipes de recherche ont très tôt travaillé à l’identification de ces paramètres et la compréhension de leur influence sur l’analyse radiomique. Cette étape essentielle est nécessaire non seulement pour interpréter convenablement les caractéristiques et ne pas tirer de fausses conclusions, dont le nombre pourrait être assez élevé dans la littérature selon Chalkidou et al. (2015), mais aussi pour identifier les caractéristiques robustes à ces paramètres d’influence. Une revue récente exhaustive de l’ensemble des facteurs d’influence a été effectuée par Lovinfosse et al. (2018) et Yip and Aerts (2016). Les principaux paramètres influant sur les caractéristiques seront abordés ici en deux parties : d’un côté les paramètres ayant trait à la formation des images et de l’autre les paramètres étant purement reliés à l’analyse radiomique.

1.3.3.1 Paramètres liés à la formation des images

Dû aux processus d'acquisition et de reconstruction des images TEP, deux effets majeurs vont biaiser la quantification de l'image et introduire une corrélation locale entre les voxels.

Le premier de ces effets est l'effet de volume partiel : dû à la faible résolution des imageurs TEP, influencée par de nombreux paramètres (Moses, 2011) dont certains sont intrinsèques à la modalité d'imagerie, une source ponctuelle apparaîtra plus large sur son image avec une intensité se répartissant sur un volume plus grand. Mathématiquement parlant, l'intensité en un point du champ de vue est convoluée par la réponse impulsionnelle du système en ce point. Cela résulte en un débordement de l'intensité de chaque voxel sur les voxels voisins, introduisant ainsi une corrélation locale entre les voxels et biaisant la texture réelle de l'image. Il existe de nombreuses méthodes permettant de corriger cet effet, comme évoqué par Soret et al. (2007) et Erlandsson et al. (2012), mais très peu sont encore disponibles en routine clinique à l'heure actuelle.

Le second effet est la texture supplémentaire liée au bruit dans l'image (Buvat et al., 2015). Initialement le bruit est lié à la désintégration du radiotracteur dont la probabilité va suivre une loi de Poisson introduisant un bruit suivant cette distribution dans les données brutes. Bien que censé être indépendant entre chaque point de l'espace, une première corrélation locale dans le bruit est introduite à cause de l'effet de volume partiel présenté ci-dessus. De plus, la reconstruction des images à l'aide de l'algorithme OSEM va, selon Barrett et al. (1994), introduire une corrélation locale du bruit entre les voxels voisins tout en modifiant sa distribution qui pourra être approximée par une loi log-normale dans les images reconstruites. Cette corrélation locale va introduire une texture supplémentaire qui n'est pas d'origine biologique et va influencer les résultats.

Ces deux effets sont grandement impactés par les paramètres utilisés lors de la reconstruction des images. Galavis et al. (2010) a montré qu'une grande majorité des 50 caractéristiques étudiées présentaient une variation supérieure à 30% à ces paramètres. Dans cette étude, les paramètres testés étaient le mode d'acquisition (2D ou 3D), le nombre d'itérations de l'algorithme OSEM, la taille de la grille et à travers elle la taille des voxels ainsi que la taille d'un filtre gaussien appliqué en post-reconstruction. Pour une taille de voxel donnée, le nombre d'itérations de l'algorithme OSEM conditionne le compromis effet de volume partiel/bruit dans les images alors que la taille des voxels va rendre la texture de l'image beaucoup plus grossière et accroître l'effet de volume partiel en augmentant. Cette étude a ensuite été complétée par celle de Yan et al. (2015) qui ont étudié des facteurs supplémentaires comme la prise en compte de l'information TOF ou la modélisation de la réponse impulsionnelle dans l'algorithme OSEM. Ils relèvent des variations d'ampleurs moins importantes que Galavis et al. (2010) avec 58/61 caractéristiques présentant une variation inférieure à 20% avec la taille de la grille comme effet le plus influant. Cette influence est aussi confirmée par Orhac et al. (2017) par le biais de simulation, et donc dans un environnement permettant d'isoler plus facilement l'effet des paramètres testés, même si certaines caractéristiques issues notamment de la GLRLM ou GLSZM semblent peu affectées.

1.3.3.2 Paramètres intrinsèques à l'analyse radiomique

Indépendamment des paramètres utilisés, certaines étapes de l'analyse radiomique peuvent introduire une grande variabilité sur les caractéristiques extraites. Parmi les étapes décrites dans la Partie 1.3.2.1, la discrétisation des niveaux de gris et la segmentation des volumes d'intérêt sont les étapes ayant été les plus étudiées dans la littérature, certaines de ces études ayant menées aux recommandations faites par IBSI.

Concernant la discrétisation des niveaux de gris, Leijenaar et al. (2015), dans une volonté d'harmoniser

les pratiques, a cherché à comprendre l'impact de la méthode de discrétisation (relative ou absolue) sur les caractéristiques et notamment les caractéristiques de texture. Ils montrent que les valeurs des caractéristiques sont très dépendantes de la taille de *bin* utilisée avec des corrélations intra-classe inférieures à 0,85 pour toutes les caractéristiques de textures entre différentes tailles de *bin*. Ainsi, en utilisant la discrétisation relative où la taille de *bin* est différente d'une image à une autre car dépendante de l'intervalle d'intensité, les caractéristiques extraites de deux examens d'un même patient acquis avant et après traitement ne seraient pas comparables car ne disposant pas d'une taille de *bin* similaire. De ce fait, ils recommandent l'utilisation de la discrétisation absolue mais soulignent que les études disposant d'une taille de *bin* différente doivent être comparées avec prudence. De leur côté, [Orlhac et al. \(2015\)](#) ont analysé la corrélation d'index TEP classiques, comme le SUV_{max} et le volume métabolique, avec des caractéristiques extraites en utilisant différentes méthodes de discrétisation. Les résultats de cette étude montrent que la discrétisation relative a pour impact d'avoir des caractéristiques plutôt corrélées avec le volume métabolique. Ce biais envers le volume métabolique n'est pas présent en utilisant la discrétisation absolue mais cette dernière entraîne plutôt une corrélation des caractéristiques avec le SUV_{max} .

L'étape de segmentation est également très étudiée, notamment à cause du manque de consensus dans ce domaine en TEP. [Hatt et al. \(2013\)](#) a comparé une méthode de segmentation à seuil relatif fixe à des méthodes plus robustes comme une définition du seuil de manière adaptative, en prenant en compte la fixation dans une région autour de la région cible ([Nestle et al., 2005](#)), et une méthode de classification des voxels avec l'algorithme *Fuzzy Locally Adaptive Bayesian* ([Hatt et al., 2009](#)). Ils montrent une forte dépendance à la méthode de segmentation de certaines caractéristiques comme celles d'hétérogénéité locale. Cette dépendance pourrait être liée totalement ou en partie à la méthode de discrétisation utilisée. Comme explicité précédemment, certaines caractéristiques sont impactées par le volume métabolique lorsque une discrétisation relative est appliquée ([Orlhac et al., 2015](#)), bien qu'aucune information ne soit disponible sur la méthode de discrétisation utilisée dans cette étude. Il est intéressant de noter que certaines caractéristiques étaient statistiquement moins prédictives en utilisant un seuil fixe. Des résultats similaires ont été décrits par [Orlhac et al. \(2014\)](#) qui utilisent une méthode de discrétisation relative en comparant une segmentation par seuillage relatif fixe et adaptatif ([Nestle et al., 2005](#)) avec là aussi une différence de volume métabolique entre les segmentations. [Lu et al. \(2016\)](#) ont pour leur part étudié un grand nombre de méthodes de segmentation avec une discrétisation absolue. Seulement 50% des caractéristiques sur les 88 extraites sur les images au ^{18}F -FDG présentaient une corrélation intra-classe supérieure à 0,8 montrant ainsi que de nombreuses caractéristiques sont influencées par la méthode de segmentation indépendamment du choix de la discrétisation.

Enfin, l'extraction des caractéristiques en elle-même peut également être source de variabilité. Avant l'arrivée des recommandations IBSI, il n'existait pas de consensus dans les formules à utiliser pour calculer les caractéristiques. Une même caractéristique pouvait ainsi être calculée selon plusieurs définitions mathématiques résultant en des valeurs différentes. Cette variabilité est notamment visible en étudiant l'évolution au cours du temps du consensus des différentes équipes responsables d'IBSI sur les valeurs des caractéristiques ([Zwanenburg et al., 2020](#)). Au début, alors qu'aucune harmonisation n'était présente, la proportion de caractéristiques avec un faible consensus était de 76.8% (232/302) pour la phase 1 sur un fantôme numérique simple. Ce nombre a chuté pour atteindre 0.4% (2/487) des caractéristiques avec un consensus faible lors de l'analyse finale montrant l'importance de standardiser le calcul des caractéristiques.

1.3.4 Harmonisation des caractéristiques en TEP

Dû à l'influence de tous les facteurs précédemment décrits dans la Partie 1.3.3.1, les caractéristiques extraites sont difficilement transposables d'un imageur TEP à l'autre même en adoptant un pipeline d'analyse radiomique similaire.

Cela complique le travail de recherche où l'identification de caractéristiques prédictives dans une étude n'est pas directement utilisable par une autre équipe comme montré par Reuzé et al. (2017). Or la pertinence clinique de ces résultats va reposer sur leur validation externe, qui est encore rarement réalisée en pratique comme soulevé par Zwanenburg and Löck (2018). Cette validation externe peut intervenir dans le cadre d'études multicentriques qui sont mises en place afin d'obtenir un nombre de patients plus important et des patients plus variés permettant ainsi d'identifier des caractéristiques prédictives de manière plus fiable (Hatt et al., 2017b).

Il est donc nécessaire de procéder à une harmonisation des caractéristiques afin que ces résultats puissent se diffuser plus facilement en routine clinique. Cette harmonisation peut intervenir à plusieurs niveaux de l'analyse radiomique (Da-Ano et al., 2020, Papadimitroulas et al., 2021) : dès l'acquisition des images, dans l'espace des images mais aussi dans l'espace des caractéristiques après extraction de ces dernières (Figure 1.27).

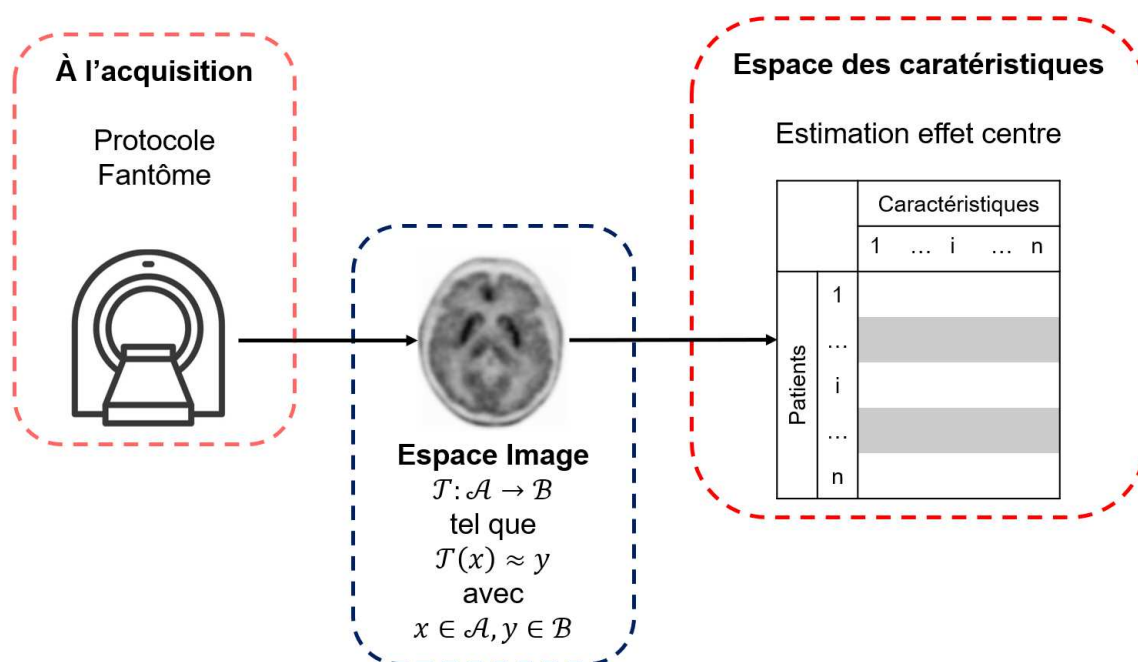


FIGURE 1.27 – Schéma présentant les différents types d'harmonisation.

1.3.4.1 Harmonisation à l'acquisition

Le travail d'harmonisation va commencer dès l'acquisition des images avec l'utilisation de protocoles similaires pour un même examen. Cet effort d'harmonisation repose notamment sur des groupes de travaux constitués d'experts internationaux, issus des associations de médecine nucléaire européennes ou américaines par exemple, qui vont éditer des directives concernant un examen en particulier (Boellaard et al., 2015, Law et al., 2019). Ces directives vont concerner aussi bien le temps d'acquisition ou l'activité injectée que la façon d'analyser les images en routine clinique. Celles-ci se concentrent cependant sur des

métriques quantitatives simples dérivées du SUV et ne sont pas adaptées à l'analyse radiomique.

D'autres lignes directrices ont été publiées dans le but d'harmoniser la qualité des images entre différents imageurs TEP. C'est notamment le cas du programme *European Association of Nuclear Medicine Research Limited* (EARL) (Boellaard et al., 2015) qui définit à la fois un ensemble de contrôles qualité ainsi qu'un objectif à atteindre en termes de qualité d'image sur les images reconstruites. Cependant, au vu de la diversité présente dans le parc d'imageurs TEP, cet objectif reste difficile à fixer. En effet, certaines préconisations conduisent à dégrader grandement la qualité d'image pour les appareils les plus récents. Néanmoins, comme montré par Kaalep et al. (2018), le programme EARL pourrait malgré tout permettre d'harmoniser des imageurs récents, au prix d'une mise à jour de l'objectif à la hausse afin de s'adapter à l'augmentation de la qualité d'image observée grâce aux nouvelles technologies. L'équipe de Pfaehler et al. (2020) a cherché à évaluer la pertinence d'une harmonisation *via* le programme EARL pour l'analyse radiomique en évaluant directement la répétabilité des caractéristiques de texture. Afin de pouvoir mesurer ces caractéristiques de manière pertinente, les auteurs ont créé par impression 3D des fantômes avec des inserts modélisés à partir de tumeurs réelles permettant ainsi d'obtenir des formes et des hétérogénéités réalistes. La reconstruction selon le programme EARL permettait d'obtenir jusqu'à 60% des caractéristiques avec une corrélation intra-classe supérieure à 0,75 contre seulement 21% en utilisant les protocoles de reconstruction de routine clinique.

Malgré ces efforts d'harmonisation un grand nombre de caractéristiques restent difficilement utilisables. Cependant, l'harmonisation en termes de protocole et de qualité d'image peut être un bon point de départ afin d'aider un autre type d'harmonisation qui serait mis en échec avec des images trop différentes comme l'harmonisation dans l'espace des images ou l'espace des caractéristiques.

1.3.4.2 Harmonisation dans l'espace des images

L'harmonisation dans l'espace des images est un domaine très actif et cherche à apporter une solution aux problèmes des autres types d'harmonisation à savoir (1) les résultats insuffisants obtenus par l'harmonisation à l'acquisition vu précédemment et (2) l'impact de l'effet centre sur l'extraction des paramètres qui est difficile à estimer et peut ne pas être complètement corrigé par une harmonisation dans l'espace des caractéristiques qui sera abordé dans la partie suivante. Le paradigme derrière l'harmonisation dans l'espace image consiste à estimer une transformation \mathcal{T} permettant de passer d'une image appartenant à un domaine source \mathcal{A} dans un domaine cible \mathcal{B} tel que $\mathcal{T} : \mathcal{A} \rightarrow \mathcal{B}$ tout en conservant les spécificités cliniques et biologiques de cette image. Ainsi, la transformation \mathcal{T} doit être telle que l'image obtenue $\hat{y} = \mathcal{T}(x)$, $x \in \mathcal{A}$ est impossible à distinguer de l'image $y \in \mathcal{B}$.

Avec le développement récent et prometteur de l'apprentissage profond, l'harmonisation dans l'espace image semble s'orienter vers l'utilisation de réseaux de neurones convolutionnels (*convolutional neural networks*, CNNs) bien qu'encore marginalement utilisés en TEP par rapport à d'autres modalités d'imagerie comme l'IRM. Par exemple, l'équipe de Choe et al. (2019) a ainsi développé un CNN permettant d'harmoniser des images de TDM d'un même imageur, reconstruites avec des protocoles différents. L'architecture proposée est entraînée à estimer la différence résiduelle entre les images de deux protocoles. La différence résiduelle obtenue en sortie du CNN est ensuite ajoutée à l'image d'entrée afin d'obtenir l'image modifiée et harmonisée avec le protocole cible. La conversion des images a permis d'atteindre 57,4% de caractéristiques reproductibles contre 15,2% avant conversion. Néanmoins, cette méthode ne semble pas adaptée à l'harmonisation d'images issues de différents imageurs à moins de posséder un sous-ensemble de patients communs à tous les imageurs dans le jeu de données.

Parmi les CNNs, les réseaux antagonistes génératifs (*generative adversarial networks*, GANs) (Good-

fellow et al., 2014) semblent particulièrement efficaces pour l'harmonisation des images. Le fonctionnement général de ces réseaux de neurones est détaillé dans la Figure 1.28.A. La compétition entre le générateur et le discriminateur va amener les deux réseaux à améliorer leur performance jusqu'à ce que la contrefaçon produite par le générateur ne soit plus différenciable des échantillons originaux. Il existe cependant une multitude d'architectures GAN différentes dont la plupart sont évoquées dans la revue de Yi et al. (2019), la plus utilisée dans le contexte d'harmonisation étant l'architecture CycleGAN (Figure 1.28.B.) (Zhu et al., 2017). Cette architecture se base sur le GAN conditionnel où le vecteur de bruit donné en entrée du générateur est remplacé par une image afin d'aider celui-ci à produire plus facilement des images réalistes comme proposé par Isola et al. (2018). Le CycleGAN quant à lui consiste à entraîner deux paires de générateur/discriminateur, $(\mathcal{G}_1, \mathcal{D}_1)$ et $(\mathcal{G}_2, \mathcal{D}_2)$, pour obtenir deux transformations $\mathcal{T}_1 : \mathcal{A} \rightarrow \mathcal{B}$ et $\mathcal{T}_2 : \mathcal{B} \rightarrow \mathcal{A}$. Mathématiquement, la transformation \mathcal{T}_1 devrait être l'inverse de la transformation \mathcal{T}_2 permettant ainsi d'avoir $\mathcal{T}_2(\mathcal{T}_1(x)) \approx x$, $x \in \mathcal{A}$ et $\mathcal{T}_1(\mathcal{T}_2(y)) \approx y$, $y \in \mathcal{B}$. Pendant l'entraînement du réseau, cela permet d'introduire une fonction de coût supplémentaire qui va comparer l'image produite par les générateurs $\mathcal{T}_2(\mathcal{T}_1(x)) \approx x$ et l'image originale x pour contraindre le réseau à obtenir une similarité entre les deux. Un certain nombre d'études ont utilisé cette architecture pour harmoniser leurs images et ont montré qu'elle permettait de corriger la différence entre les domaines tout en conservant la variabilité intra-domaine (Dai et al., 2020, Hognon et al., 2019, Modanwal et al., 2020). Cependant, aucune étude n'a pour l'instant évaluée la capacité de cette méthode à harmoniser les caractéristiques extraites ensuite grâce à une analyse radiomique.

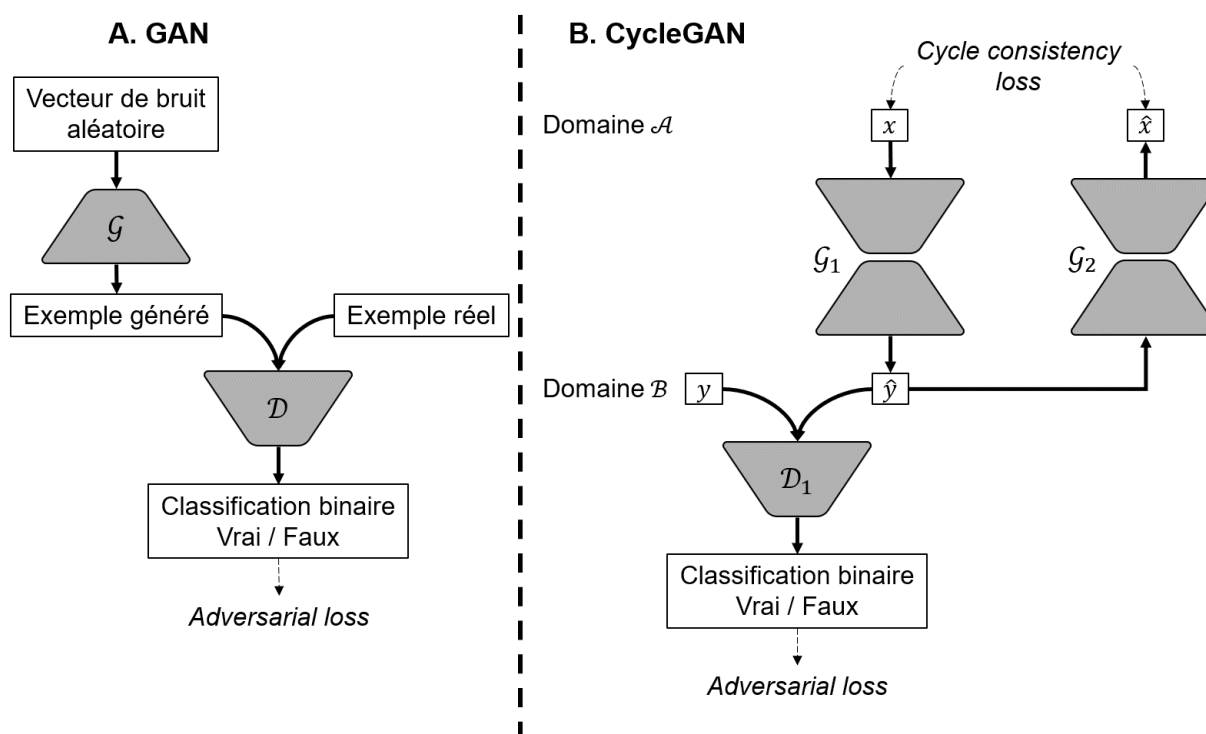


FIGURE 1.28 – Schéma présentant l'architecture du GAN (A.) et du CycleGAN (B.) où \mathcal{G} dénote les générateurs et \mathcal{D} les discriminateurs. x et y sont des images appartenant respectivement aux domaines \mathcal{A} et \mathcal{B} et, \hat{x} et \hat{y} sont des estimations de x et y .

Cependant, ce paradigme peut aussi être appliqué avec des méthodes ne reposant pas sur l'apprentissage profond dans le but de trouver une relation non linéaire permettant de relier la distribution des intensités d'un imageur à celle d'un autre imageur. C'est notamment le cas de la méthode développée en IRM par Wrobel et al. (2020) qui va harmoniser les images par alignement des fonctions de répartition des différents imageurs grâce à des transformations non linéaires en supposant que les variations entre les imageurs pour un même patient sont seulement dues à des effets non biologiques. Cette méthode nécessite toutefois que plusieurs patients aient des images venant des différents imageurs afin de pouvoir satisfaire la condition de variations non biologiques et calculer les transformations ce qui n'est pas toujours le cas notamment dans le cadre d'études multicentriques.

Les limitations des méthodes évoquées ci-dessus, et notamment celles impliquant de l'apprentissage profond, sont principalement leur difficulté d'accès et le temps de développement nécessaire pour effectuer l'harmonisation. De plus, les infrastructures informatiques nécessaires à ces méthodes peuvent être un frein à l'utilisation de ces méthodes et à leur transposition du domaine de la recherche vers la clinique.

1.3.4.3 Harmonisation dans l'espace des caractéristiques

Le dernier type d'harmonisation intervient directement dans l'espace des caractéristiques. Les méthodes travaillant dans cet espace trouvent leur origine en génomique où la différence en termes de laboratoire, de techniciens ou d'appareils produisent des effets similaires à l'effet centre en analyse radiomique. Elles vont chercher à modéliser l'effet sur les variables de chaque imageur tout en retenant l'information biologique sous-jacente. L'objectif est donc de corriger cet effet centre pour aligner les distributions entre les différents imageurs.

Parmi les méthodes développées et évoquées, par exemple, par Da-Ano et al. (2020), la méthode ComBat (Johnson et al., 2007) a su montrer sa supériorité notamment de par sa capacité à produire des résultats satisfaisants à partir de petits échantillons de données (Chen et al., 2011). Celle-ci s'est popularisée dans le domaine de la génomique et s'est aussi imposée comme la méthode de référence en imagerie après les études de Fortin et al. (2017) et Orhac et al. (2021) en IRM, Orhac et al. (2019) en CT et Orhac et al. (2018) en TEP qui ont montré sa capacité d'harmonisation tout en restant relativement facile à utiliser car accessible en ligne (<https://github.com/Jfortin1/ComBatHarmonization/>) et avec un faible temps de calcul.

La méthode ComBat consiste à estimer et corriger l'effet additif δ et multiplicatif γ de chaque imageur sur chaque caractéristique tout en prenant en compte les co-variables biologiques ayant une influence sur les caractéristiques. Ainsi, la caractéristique Y_{ij} d'un patient j pour un imageur i est modélisée par :

$$Y_{ij} = \alpha + \mathbf{X}_{ij}\beta + \gamma_i + \delta_i\epsilon_{ij} \quad (1.16)$$

avec α la valeur moyenne de la caractéristique, \mathbf{X} la matrice des co-variables d'intérêt, β le vecteur avec les coefficients de régression associés aux co-variables, γ_i et δ_i respectivement les effets additifs et multiplicatifs de l'imageur i et ϵ_{ij} un terme d'erreur pour lequel il est supposé qu'il suive une distribution normale $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$. Le modèle va produire des estimations $\hat{\alpha}$, $\hat{\beta}$, $\hat{\gamma}_i^*$, $\hat{\delta}_i^*$ des variables α , β , γ_i , δ_i . Les estimations de $\hat{\gamma}_i^*$ et $\hat{\delta}_i^*$ sont des estimations bayésiennes empiriques, c'est-à-dire une estimation de la distribution *a priori* des données à partir de celles-ci contrairement aux méthodes bayésiennes standards où la distribution *a priori* est fixée sans les données. La caractéristique harmonisée est finalement obtenue à l'aide de l'Équation 1.18 après normalisation des données avec l'Équation 1.17 où $\hat{\sigma}$ est l'estimation de l'écart type de la

caractéristique.

$$Z_{ij} = \frac{Y_{ij} - \hat{\alpha} - \mathbf{X}_{ij}\hat{\beta}}{\hat{\sigma}} \quad (1.17)$$

$$\text{où } \hat{\sigma} = \frac{1}{N} \sum_{ij} Y_{ij} - \hat{\alpha} - \mathbf{X}_{ij}\hat{\beta} - \hat{\gamma}_i^*$$

$$Y_{ij}^* = \frac{\hat{\sigma}}{\hat{\delta}_i^*} (Z_{ij} - \hat{\gamma}_i^*) + \hat{\alpha} + \mathbf{X}_{ij}\hat{\beta} \quad (1.18)$$

L'utilisation du formalisme bayésien permet d'obtenir des estimations robustes même avec de petits jeux de données comme montré par [Chen et al. \(2011\)](#). Pour ce faire, lors de l'estimation des paramètres, l'information va être partagée entre les différentes caractéristiques avec l'hypothèse sous-jacente que l'effet centre affecte de nombreuses caractéristiques de manière similaire. Afin d'aider à l'estimation des paramètres, l'algorithme utilise des *a priori* sur la distribution des paramètres δ_i et γ_i à estimer. Ces *a priori* peuvent être de nature paramétrique, avec γ_i suivant une loi normale et δ_i^2 suivant une loi gamma inverse, ou non-paramétrique, afin de rendre l'estimation plus flexible, et sont inférés depuis le jeu de données lui-même. L'étude de [Orlhac et al. \(2018\)](#) a montré que les distributions des caractéristiques étudiées n'étaient plus significativement différentes après harmonisation par la méthode ComBat à la fois dans un volume d'intérêt placé dans un tissu sain, le foie, et dans les lésions.

Un des inconvénients de la méthode ComBat est que les caractéristiques sont centrées sur la moyenne globale de tous les échantillons α et donc sur une position arbitraire ne correspondant à aucun des imageurs du jeu de données. Ainsi, les caractéristiques harmonisées vont perdre leur signification physique originale et peuvent même prendre des valeurs impossibles comme un SUV négatif. Cela rend compliqué l'interprétation des valeurs obtenues par des cliniciens. Une modification de la méthode originale, M-ComBat, a ainsi été proposée par [Stein et al. \(2015\)](#) afin de pallier cet inconvénient en amenant les données dans l'espace d'un imageur de référence plutôt que dans un espace arbitraire (Figure 1.29).

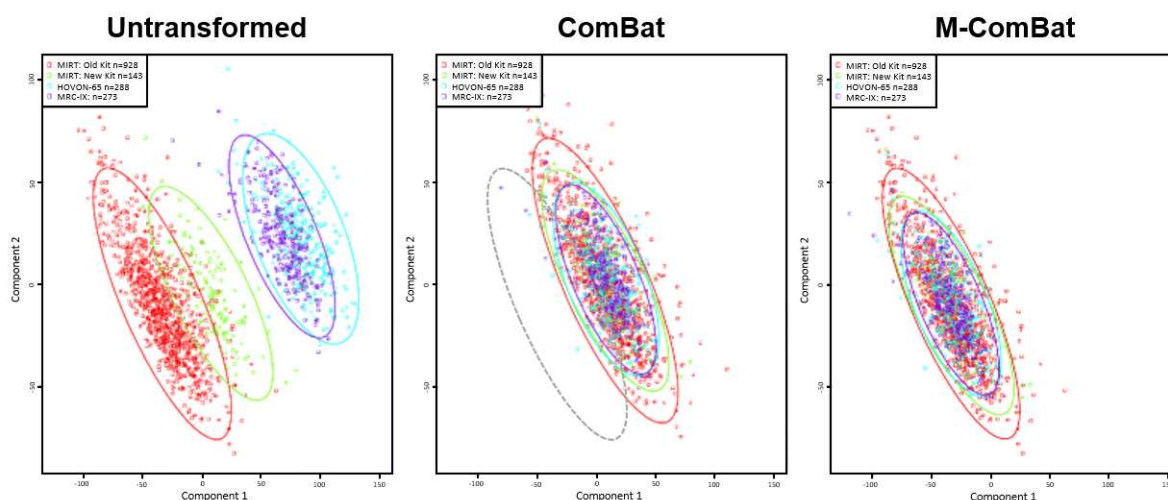


FIGURE 1.29 – Comparaison de la distribution des données, après réduction de dimension par PCA, sans harmonisation, avec une harmonisation par ComBat et avec une harmonisation par M-ComBat. L'harmonisation par ComBat transforme les données dans un espace arbitraire tandis que celle par M-ComBat transforme les données dans l'espace d'une référence. Extrait de [Stein et al. \(2015\)](#).

La modification consiste à normaliser les données non plus par une estimation globale de la moyenne $\hat{\alpha}$ et de l'écart type $\hat{\sigma}$ mais par une estimation $\hat{\alpha}_i$ et $\hat{\sigma}_i$ associée à chaque imageur (Équation 1.19). Enfin, la caractéristique harmonisée est transformée en utilisant l'estimation de la moyenne et de l'écart type de l'imageur de référence r (Équation 1.20).

$$Z_{ij} = \frac{Y_{ij} - \hat{\alpha}_i - \mathbf{X}_{ij}\hat{\beta}}{\hat{\sigma}_i} \quad (1.19)$$

$$Y_{ij}^* = \frac{\hat{\sigma}_{i=r}}{\hat{\delta}_i^*} (Z_{ij} - \hat{\gamma}_i^*) + \hat{\alpha}_{i=r} + \mathbf{X}_{ij}\hat{\beta} \quad (1.20)$$

La méthode M-ComBat a montré sa capacité à harmoniser les données tout en permettant l'utilisation de seuils de caractéristiques définis dans l'espace de référence (Stein et al., 2015). Une autre modification a été introduite par Da-ano et al. (2020) pour obtenir une estimation plus robuste des effets additifs et multiplicatifs par le biais du bootstrap.

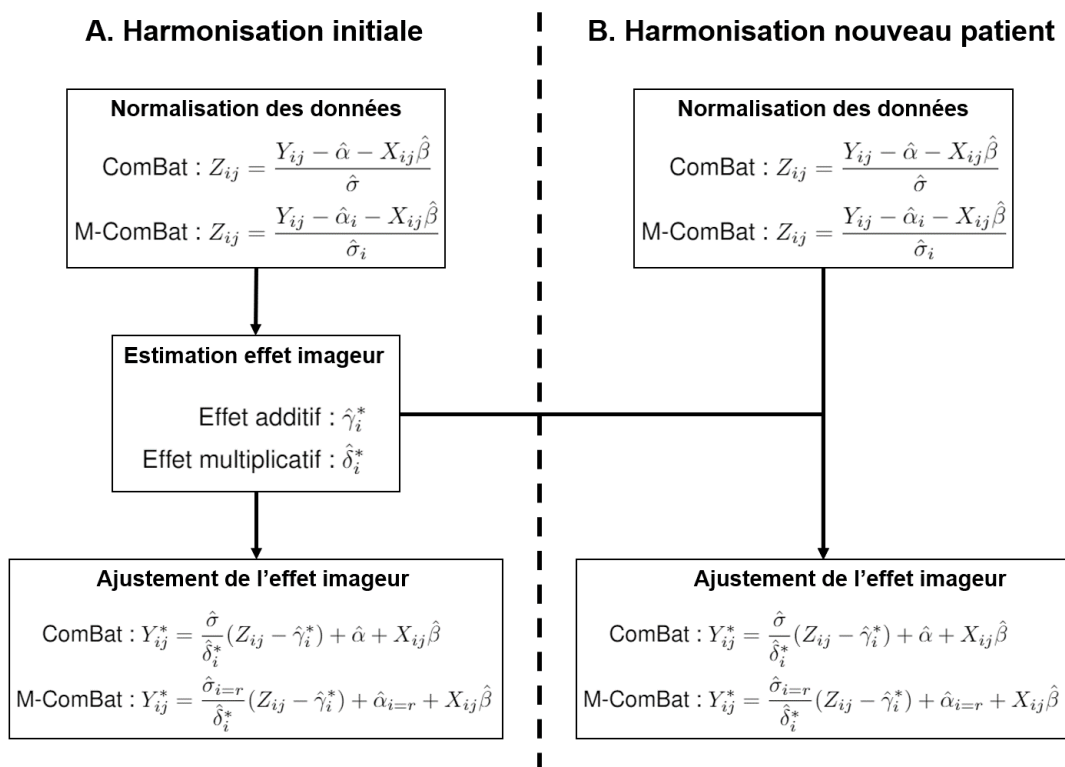


FIGURE 1.30 – Présentation de la méthode de Da-ano et al. (2021) pour l'harmonisation de nouveaux patients d'un imageur présent dans l'harmonisation initiale.

Pour l'application de l'harmonisation de manière prospective, une méthode d'apprentissage par transfert a été proposée par Da-ano et al. (2021) afin de rendre l'harmonisation de nouveaux patients d'un imageur existant plus directe, en évitant d'effectuer à nouveau le processus d'harmonisation complet. Comme détaillé sur la Figure 1.30, la méthode consiste à normaliser les données avec l'Équation 1.17 ou 1.19 puis utiliser les paramètres $\hat{\gamma}_i^*$ et $\hat{\delta}_i^*$ précédemment estimés pour harmoniser les caractéristiques avec l'Équation 1.18 ou 1.20 respectivement pour ComBat ou M-ComBat. Cette méthode fait cependant l'approximation que l'estimation sur le jeu de données original des différents paramètres est suffisamment robuste pour ne pas être modifiée par les nouvelles données. Cela nécessite que ces transformations soient calculées initiale-

ment sur un échantillon de taille suffisante avec un ensemble de patients représentatifs de la population. De plus, cette méthode n'est pas applicable pour de nouvelles données venant d'un imageur absent de l'harmonisation initiale où il sera nécessaire de refaire tout le processus.

1.4 Modélisation par des approches d'apprentissage automatique

1.4.1 Définitions

L'analyse radiomique va entraîner l'extraction de dizaines, centaines voire milliers de caractéristiques depuis l'image. Faire le lien entre toutes ces caractéristiques et la variable d'intérêt afin d'en tirer le maximum d'information est complexe. Cela nécessite de recourir à des algorithmes capables d'apprendre automatiquement à modéliser ces liens directement depuis les données.

L'apprentissage automatique (*machine learning*, ML), souvent considéré comme une sous-discipline de l'intelligence artificielle, regroupe les algorithmes capables de résoudre un problème à l'issue d'un processus d'apprentissage lors duquel il va définir lui-même et de manière automatique ses propres règles de résolution. Ces règles sont construites lors de la phase d'entraînement de l'algorithme où ce dernier va extraire les informations importantes pour le problème et établir des liens entre elles pour construire un modèle. Le modèle ainsi construit doit avoir pour objectif d'être tout aussi efficace lorsque, dans un second temps, il sera utilisé sur de nouvelles données.

La généralisation du modèle repose sur un équilibre de l'ajustement du dit modèle aux données. Par exemple, l'utilisation d'un nombre de caractéristiques trop important par rapport à la quantité d'information dans le jeu de données ou l'utilisation d'un algorithme trop complexe peut nuire à l'efficacité du modèle en capturant à la fois l'information utile mais aussi le bruit qui composent les données, sur-ajustant ainsi les données. Au contraire, un sous-ajustement des données peut également avoir lieu et nuire à la qualité du modèle, par exemple lorsqu'un jeu de données n'est pas assez riche pour bien représenter l'ensemble de la population ou que l'algorithme n'est pas assez complexe.

Lors de la phase d'apprentissage plusieurs possibilités existent permettant de séparer les algorithmes en deux grandes classes :

- les algorithmes d'apprentissage supervisé : ces algorithmes nécessitent que les données soient étiquetées, c'est-à-dire que pour chaque échantillon la réponse au problème donné est connue. Les étiquettes peuvent être discrètes ou continues donnant lieu respectivement à des problèmes de classification ou de régression. Dans le domaine de la santé, il existe aussi un problème de régression particulier où le but est de prédire le temps avant l'occurrence d'un évènement donné comme le décès du patient. Ces problèmes utilisent des algorithmes de régression spécifiques capables d'apprendre aussi des échantillons pour lesquels l'évènement n'a pas eu lieu mais pour lesquels des données de suivi existent. Les algorithmes d'apprentissage supervisé vont généralement apprendre de manière à minimiser l'erreur faite sur la prédiction des données servant à l'entraînement ;
- les algorithmes d'apprentissage non supervisé : lorsque les étiquettes ne sont pas disponibles, ou ne veulent/peuvent pas être pas utilisées, et que le nombre de classes et leur structure dans les données ne sont pas connus, l'apprentissage est dit non-supervisé. L'algorithme va de lui-même regrouper les échantillons qu'il juge similaires en *cluster* et ainsi découvrir par lui-même l'information sous-jacente dans les données. La similarité entre deux échantillons est généralement calculée en mesurant une distance eux dans l'espace des données, comme par exemple la distance euclidienne. Certains algorithmes n'attribuent pas les échantillons à un seul *cluster* mais calculent plutôt sa probabilité d'appartenance à chaque *cluster*.

Dans cette thèse, les problèmes de ML abordés seront essentiellement des problèmes de classification avec des algorithmes d'apprentissage supervisé.

En pratique, la modélisation des données ne va pas reposer que sur l'algorithme de ML mais aussi sur un ensemble d'étapes qui vont servir à préparer les données pour l'algorithme. En fonction de ce dernier et de l'objectif de modélisation, différentes étapes peuvent être envisagées. De plus, afin que le modèle soit généralisable, les phases de développement et de validation doivent être rigoureusement réalisées en utilisant des méthodes qui vont notamment dépendre de la taille du jeu de données. Enfin, la dernière phase, dite d'inspection du modèle, consiste à analyser le modèle pour avoir une meilleure compréhension de ses prédictions. Ainsi cette partie sera découpée en trois sous-parties présentant (1) le pipeline de modélisation, (2) le développement et la validation du modèle et (3) l'inspection du modèle.

1.4.2 Pipeline de modélisation

Le pipeline de modélisation peut être divisé en différentes étapes que sont la normalisation des données, la réduction de dimension du jeu de données, la sélection de caractéristiques et la modélisation en elle-même.

1.4.2.1 Normalisation

La normalisation des données est une étape permettant d'homogénéiser les valeurs des différentes caractéristiques du jeu de données. Cette étape est nécessaire dans beaucoup d'algorithmes de ML où les fonctions de coût vont être affectées par des données non normalisées. C'est le cas, par exemple, des fonctions de coût se basant sur des distances euclidiennes où l'influence d'une des caractéristiques dans le calcul de la distance peut devenir prépondérante lorsque sa valeur est très grande par rapport à celles des autres. De la même manière, la variance absolue de cette caractéristique sera bien plus élevée. Cela aura donc aussi un impact sur des algorithmes utilisant comme la PCA. De nombreux algorithmes de ML utilisent une optimisation à base de descente du gradient qui se trouvera aussi impactée lors de la mise à jour des poids de cette caractéristique. La normalisation peut aussi permettre d'améliorer la vitesse de convergence voire la performance du modèle (Shanker et al., 1996).

Il existe de nombreuses façons de normaliser ses données mais deux sont principalement utilisées dans la littérature :

- la normalisation minimum-maximum qui consiste à changer l'échelle de valeur d'une caractéristique pour la borner entre 0 et 1 en utilisant indépendamment pour chaque caractéristique x_i l'équation 1.21 ;

$$x'_i = \frac{x_i - \min(x_i)}{\max(x_i) - \min(x_i)} \quad (1.21)$$

- la normalisation z-score ou standardisation pour que la distribution de chaque caractéristique soit centrée et réduite de manière à avoir une moyenne \bar{x}_i égale à 0 et une variance σ_i égale à 1 (Équation 1.22) qui sera utilisée dans ce manuscrit.

$$x'_i = \frac{x_i - \bar{x}_i}{\sigma_i} \quad (1.22)$$

1.4.2.2 Réduction de dimension

Lorsque l'espace des caractéristiques est grand, notamment vis-à-vis du nombre d'échantillons, il est possible de réduire la dimension de cet espace afin de lutter contre le fléau de la dimension (Bellman, 1961). En effet, lorsque l'espace des caractéristiques est très grand, les échantillons disponibles pour

comblent cet espace deviennent très distants les uns des autres rendant difficile l'obtention de modélisations efficaces et généralisables. Il est ainsi nécessaire d'augmenter la densité des échantillons dans cet espace. Néanmoins, il est souvent très difficile d'ajouter de nouveaux échantillons car ceux-ci ne sont disponibles qu'en quantité limitée. Ainsi, le concept de réduction de dimension consiste à appliquer une transformation au jeu de données afin de réduire la taille de l'espace des caractéristiques tout en essayant de conserver au maximum l'information utile contenue dans le jeu de données. Il s'agit en quelque sorte de présenter l'information autrement dans un espace réduit.

La réduction de dimension est principalement utilisée pour (1) éviter le sur-ajustement des données lors de la modélisation, (2) permettre une visualisation plus claire de l'espace des données, (3) réduire le bruit dans les données, ou encore (4) réduire la redondance de certaines informations liée à la corrélation entre plusieurs caractéristiques (multi-colinéarité).

Projection des données Parmi les méthodes couramment utilisées pour la réduction de dimension, une classe d'algorithmes consiste à projeter l'espace des données original dans un nouvel espace à dimension réduite. Le candidat le plus populaire de cette classe d'algorithmes est la PCA, qui est une méthode linéaire dont l'objectif est de maximiser la variance dans les données de l'espace réduit. Pour un jeu de données X de n échantillons avec p caractéristiques, le jeu de données réduit X' à k composantes est obtenu par la somme de chacune des caractéristiques pondérée par la matrice des poids associés à chaque couple composante/caractéristique comme cela est visible dans l'Équation 1.23 pour le $i^{\text{ème}}$ échantillon.

$$X'_i = \mathbf{w} \cdot X_i \tag{1.23}$$

avec $\mathbf{w} = \begin{bmatrix} w_{11} & \dots & w_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{k1} & \dots & w_{kp} \end{bmatrix}$

Le prérequis à la PCA est que les moyennes des p caractéristiques soient égales à 0, il est donc nécessaire de soustraire la moyenne à chaque caractéristique indépendamment. Une fois ce prérequis rempli, la matrice des poids \mathbf{w} peut être obtenue grâce aux étapes suivantes :

1. Génération de la matrice de covariance M qui est une matrice carrée et symétrique où chaque élément (i, j) de la matrice correspond à la covariance entre la caractéristique X_i et la caractéristique X_j : $\text{Cov}(X_i, X_j) = \frac{1}{n-1} \sum_{l=1}^n (X_{i,l} - \bar{X}_i)(X_{j,l} - \bar{X}_j)$. La diagonale de la matrice correspond au cas où $i = j$ et ainsi $\text{Cov}(X_i, X_j) = \frac{1}{n-1} \sum_{l=1}^n (X_{i,l} - \bar{X}_i)^2 = \text{Var}(X_i)$;
2. Décomposition de la matrice de covariance en vecteurs propres \mathbf{V} et valeurs propres λ telle que :

$$M\mathbf{V} = \lambda \cdot \mathbf{V}$$

Les vecteurs propres vont représenter les coefficients de chacune des caractéristiques pour créer les k composantes et les valeurs propres associées représentent la variance expliquée par chacun des vecteurs propres ;

3. Tri des vecteurs propres par valeurs propres décroissantes, et donc variance expliquée décroissante, puis sélection des k premiers vecteurs propres. k peut être fixé en termes de nombre de composantes ou en termes de pourcentage de la variance totale expliquée ;
4. Utilisation des vecteurs propres pour projeter le jeu de données dans l'espace réduit avec $\mathbf{w} = \mathbf{V}^T$

La propriété des k composantes obtenues est qu'elles sont orthogonales dans l'espace réduit et donc non corrélées comme montré sur la Figure 1.31.A.

Clustering des données Un autre type de réduction de dimension utilise la méthode de *clustering* hiérarchique de manière ascendante où les caractéristiques démarrent seules dans leur propre *cluster* puis ces derniers sont fusionnés de manière itérative jusqu'à atteindre un unique *cluster*.

L'utilisation de cette méthode nécessite de disposer d'une mesure de dissimilarité entre les différentes caractéristiques. Cette mesure peut être la distance euclidienne entre deux points, comme classiquement utilisée dans les méthodes de *clustering*, mais elle peut être aussi basée sur la corrélation avec, par exemple $1 - |\text{Corr}(X_i, X_j)|$ pour deux caractéristiques X_i et X_j .

À chaque itération, deux *clusters* vont être fusionnés. Les *clusters* à fusionner sont ceux qui vont minimiser un critère de liaison. Ce critère va déterminer la distance entre deux *clusters* en utilisant la mesure de dissimilarité précédemment définie. Le critère de liaison d entre deux *clusters* C_1 et C_2 peut être calculé de différentes manières. Les méthodes les plus utilisées selon Hastie et al. (2009) sont les suivantes :

- Le saut minimum se base sur le minimum des dissimilarités entre les caractéristiques de chaque *cluster* :

$$d(C_1, C_2) = \min(\{dissim(a, b) : a \in C_1, b \in C_2\})$$

- Le saut maximum, utilisé dans cette thèse, est la dissimilarité entre les individus de C_1 et C_2 les plus éloignés :

$$d(C_1, C_2) = \max(\{dissim(a, b) : a \in C_1, b \in C_2\})$$

- le lien moyen où la moyenne des dissimilarités entre les caractéristiques de chaque *cluster* va être prise en compte avec N_1 et N_2 le nombre d'éléments respectivement dans les *clusters* C_1 et C_2 :

$$d(C_1, C_2) = \frac{1}{N_1 N_2} \sum_{a \in C_1} \sum_{b \in C_2} dissim(a, b)$$

L'arbre construit est ensuite coupé afin d'obtenir le nombre de *clusters* souhaités ou coupé à un seuil de valeur d souhaité correspondant à un nombre de *clusters* avec par exemple sur la Figure 1.31.B. un seuil de critère de liaison de 0,5 pour former les *clusters*. Chaque caractéristique se voit ainsi attribuer un *cluster* et la réduction de dimension peut s'opérer en combinant les variables d'un même *cluster*, par exemple en calculant le centroïde du *cluster* ou le médoïde du *cluster* d'une façon similaire à celle utilisée respectivement dans l'algorithme K-moyennes et l'algorithme K-médoïdes. Dans le cas de ce dernier, choisi comme méthode de réduction de dimension dans le Chapitre 4, la réduction de dimension ne retiendra pour chaque *cluster* que la caractéristique la plus proche du centre.

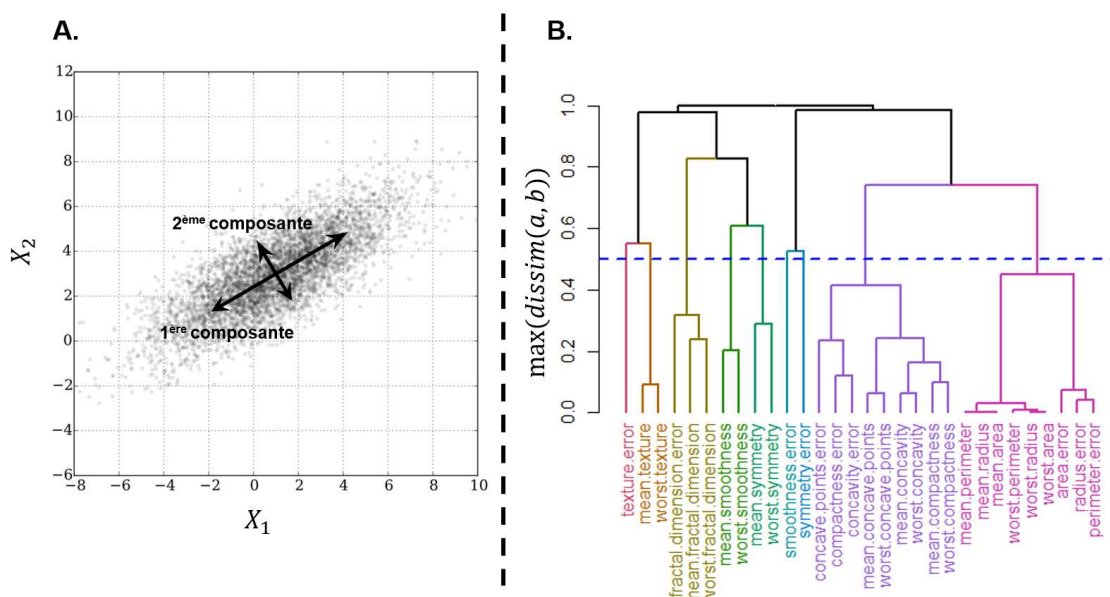


FIGURE 1.31 – Exemple de réduction de dimension par PCA (Wikipédia, 2021) (A.) où les flèches représentent les vecteurs propres et par *clustering* hiérarchique (B.) avec une dissimilarité basée sur la corrélation, le saut maximum comme critère de liaison et où chaque couleur représente un *cluster*.

1.4.2.3 Sélection de caractéristiques

L'étape de sélection de caractéristiques peut être vue comme une méthode de réduction de dimension. Elle est traitée séparément pour des raisons de clarté mais aussi pour la différencier des méthodes présentées dans la partie 1.4.2.2 qui fonctionnent de manière non supervisée, contrairement aux méthodes qui seront abordées dans cette partie.

Cette étape a aussi pour objectif de lutter contre le fléau de la dimension (Bellman, 1961) ainsi que le phénomène de Hughes (Hughes, 1968). Ce phénomène met en évidence que, pour un nombre fixe d'échantillons, l'erreur moyenne faite par un algorithme de ML diminue avec le nombre de caractéristiques utilisé dans le modèle jusqu'à atteindre un pic à partir duquel l'effet s'inverse et l'erreur augmente. Plusieurs études ont cherché à définir le nombre idéal de caractéristiques en fonction du nombre d'échantillons dans le jeu de données. L'étude de Vittinghoff and McCulloch (2007) a notamment montré que l'utilisation, communément admise, de 10 caractéristiques par échantillon, n'était pas si claire et que la situation devait plutôt être étudiée au cas par cas. Hua et al. (2005) ont étudié la distribution de l'erreur en fonction du nombre de caractéristiques pour différentes tailles de jeu de données ainsi que différents algorithmes. Ils montrent aussi que ce principe doit être pris avec précaution et que cette distribution dépend largement de l'algorithme utilisé et de la distribution des caractéristiques au regard de l'étiquette.

Les méthodes de sélection de caractéristiques peuvent être séparées en trois approches : l'approche par filtrage, l'approche *wrapper* et l'approche intégrée (Guyon and Elisseeff, 2003, Saeys et al., 2007). Les paragraphes suivants présentent ces trois méthodes.

Approche par filtrage L'approche par filtrage se base sur un système de classement des caractéristiques selon leur pertinence pour le problème posé. Dans la plupart des cas, cette pertinence est évaluée à travers un score calculé pour chaque caractéristique à partir des valeurs de tous les échantillons pour cette caractéristique. Les caractéristiques sont ensuite filtrées selon un seuil de score ou selon un seuil portant

sur le nombre de caractéristiques. Cette approche est avantageuse car elle permet un faible coût en temps de calcul et s'adapte aisément à des jeux de données comprenant de nombreuses caractéristiques. De plus, il s'agit d'une approche générique présentant une indépendance vis-à-vis de l'algorithme de calcul utilisé (Figure 1.32.A.). Elle peut être vue ainsi comme une étape de pré-traitement sur laquelle peut être greffée n'importe quel algorithme de ML, permettant de l'effectuer une seule fois tout en testant différents algorithmes d'où son intégration dans le pipeline de modélisation décrit dans cette thèse. Cette indépendance vis-à-vis de l'algorithme est aussi un désavantage puisque l'approche par filtre ne sélectionne qu'un sous-ensemble de caractéristiques en ne prenant pas en compte les particularités de l'algorithme pouvant ainsi être moins efficace.

La plupart des méthodes utilisées dans cette approche attribuent un score à une caractéristique de manière univariée en utilisant le score du test t (Jafari and Azuaje, 2006) ou du test de la somme des rangs de Wilcoxon (Thomas, 2001) par exemple, respectivement pour des hypothèses paramétriques ou non paramétriques. Ces méthodes considèrent chaque caractéristique indépendamment et ignorent ainsi les interactions entre les caractéristiques, ce qui peut conduire à ne pas sélectionner le sous-ensemble de caractéristiques le plus pertinent. Afin de pallier ce problème, des méthodes de sélection multivariées ont été développées. Elles peuvent se baser sur la théorie de l'information dont les méthodes ont été unifiées dans l'article de Brown et al. (2012). Il est aussi possible de directement faire appel à un algorithme de ML pour faire cette sélection en entraînant le modèle à partir des données et en sélectionnant les caractéristiques en fonction de leur importance dans le modèle (Partie 1.4.4). Les méthodes multivariées sont cependant plus coûteuses en temps de calcul et s'adaptent moins à l'accroissement du nombre de caractéristiques dans les jeux de données.

Approche wrapper L'approche *wrapper* va inclure l'algorithme de ML dans l'étape de sélection des caractéristiques (Figure 1.32.B.). Des sous-ensembles de caractéristiques vont être créés et évalués. Cette évaluation est obtenue en entraînant l'algorithme avec le sous-ensemble de caractéristiques et en évaluant les capacités de prédictions du modèle généré. De ce fait, contrairement à l'approche par filtrage, cette approche prend en compte l'algorithme à entraîner et les interactions entre les caractéristiques. Cependant, cette approche présente plus de risque de sur-ajustement et est très coûteuse en temps de calcul notamment lorsque l'algorithme est long à entraîner. De plus, les sous-ensembles de caractéristiques à tester vont drastiquement augmenter avec le nombre de caractéristiques présentes dans le jeu de données. L'espace de sous-ensemble à explorer peut être soit sélectionné de manière déterministe, au risque de trouver une solution locale plutôt que globale, soit de manière aléatoire, avec le désavantage d'être plus coûteuse en temps de calcul car nécessitant suffisamment de sous-ensembles différents pour explorer correctement l'espace des possibilités.

Un exemple de méthode particulièrement utilisée dans la littérature est l'algorithme d'élimination récursive de caractéristiques. Cet algorithme consiste à entraîner l'algorithme avec l'ensemble des caractéristiques dans un premier temps, puis avec de nouveaux sous-ensembles de caractéristiques en éliminant de manière itérative celles qui sont évaluées comme étant les moins pertinentes pour le modèle. Cette procédure est répétée jusqu'à atteindre le nombre de caractéristiques spécifié par l'utilisateur.

Approche intégrée L'approche intégrée concerne les méthodes pour lesquelles le processus de sélection de caractéristiques est inclus dans l'algorithme de ML et est effectué lors de l'entraînement de celui-ci (Figure 1.32.C.). Les méthodes utilisées pour la sélection de caractéristiques sont spécifiques et inhérentes à l'algorithme utilisé. Cette approche a l'avantage de prendre en compte l'algorithme de ML utilisé pour la modélisation du problème, comme l'approche *wrapper*, tout en étant moins coûteuse en temps de calcul.

L'exemple le plus connu est l'algorithme *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* présenté par Tibshirani (1996). Cet algorithme est un algorithme de régression linéaire dont la nature de la définition mathématique va forcer certaines caractéristiques à avoir un coefficient nul. La fonction de coût des moindres carrés, classiquement utilisée pour une régression linéaire, est modifiée pour inclure une contrainte supplémentaire, appelée régularisation, sur la valeur des coefficients du modèle. Cette régularisation consiste à minimiser la norme l_1 des coefficients, c'est-à-dire la somme de la valeur absolue des coefficients. Contrairement à la régularisation sur la norme l_2 , la somme quadratique des coefficients, la régularisation l_1 permet à certains coefficients de valoir exactement 0. Le nombre de coefficients nuls dépend du poids de la régularisation par rapport à la fonction de coût principale et peut être réglé grâce à un paramètre λ .

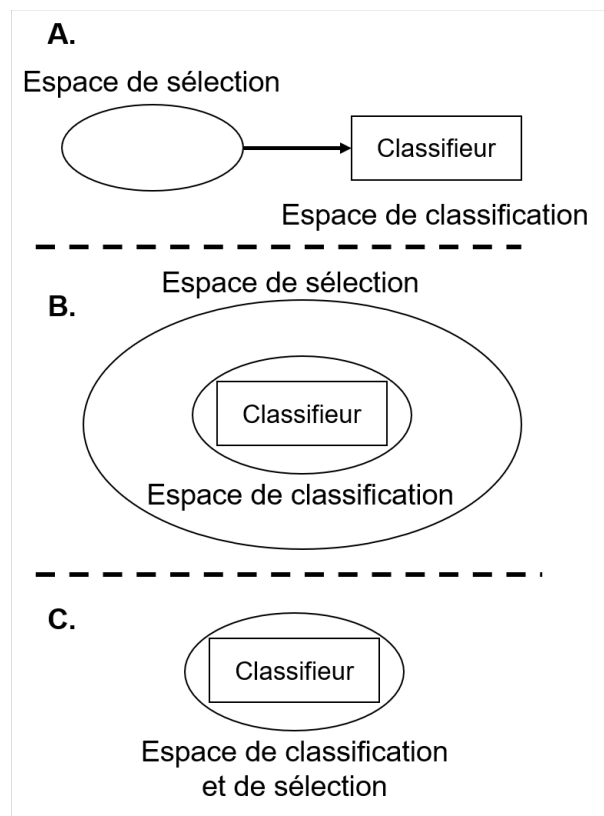


FIGURE 1.32 – Schéma présentant les différentes approches de sélection de caractéristiques avec A. l'approche par filtrage, B. l'approche *wrapper* et C. l'approche intégrée.

1.4.2.4 Modélisation

En considérant un jeu de données X avec n paires échantillons-étiquettes $\{X_i, y_i\}$, $i \in [1, n]$ et pour chacune p caractéristiques $X_{i,j}$, $j \in [1, p]$, le principe de modélisation consiste à trouver une fonction $f(\cdot)$ tel que $f(X_i) = \hat{y}_i$, $\hat{y}_i \approx y_i$ à partir des caractéristiques d'un échantillon X_i . Lors de sa phase d'entraînement, l'algorithme de ML est guidé par une fonction de coût $L(\hat{y}_i, y_i)$ permettant de calculer l'erreur faite par le modèle et d'essayer de trouver une correction permettant de réduire cette erreur.

Les algorithmes possèdent un certain nombre d'hyperparamètres, des paramètres ne pouvant être appris par l'algorithme durant le processus d'apprentissage, permettant de contrôler ce dernier et d'en affecter la rapidité et la qualité. Les hyperparamètres sont spécifiques de l'algorithme utilisé et peuvent

par exemple être la quantité de régularisation à appliquer à l'algorithme, le nombre d'itérations ou encore l'algorithme d'optimisation utilisé. Ainsi, la fonction de modélisation $f(\cdot)$ définie ci-dessus est paramétrée par un jeu d'hyperparamètres α et peut s'écrire $f(\cdot, \alpha)$. Ils sont à différencier des paramètres de l'algorithme, qui eux constituent ce qui va être appris depuis le jeu de données lors de la phase d'entraînement comme les coefficients dans une régression logistique ou le poids de chaque neurone dans un réseau de neurones.

Lors de la phase d'entraînement, pour les problèmes de classification, l'optimisation peut être sévèrement impactée par le déséquilibre des classes, lorsque la prévalence de celles-ci n'est pas égale dans le jeu de données. En effet, la plupart des algorithmes de ML se basent sur une fonction de coût cherchant à réduire au maximum l'erreur de classification lors du processus d'optimisation. Dans le cas d'un jeu de données très déséquilibré, une erreur très faible pourrait être obtenue simplement par l'algorithme en prédisant systématiquement la classe majoritaire, biaisant ainsi le processus d'optimisation. Comme suggéré par [King and Zeng \(2001\)](#), il est possible d'introduire des poids inversement proportionnels à la fréquence de la classe dans le calcul de la fonction de coût afin de donner plus d'importance à la classe minoritaire. Cependant, cette méthode n'est pas suffisante lorsque le déséquilibre est sévère car il y a peu d'exemples de la classe minoritaire et il est difficile pour le modèle d'apprendre des caractéristiques de cette classe. Il est ainsi possible de sur-échantillonner la classe minoritaire, soit en réutilisant des échantillons du jeu de données, soit en créant des échantillons synthétiques. Pour créer ces échantillons synthétiques, l'algorithme *synthetic minority over-sampling technique* (SMOTE) de [Chawla et al. \(2002\)](#) est particulièrement efficace et utilisé dans la littérature. Il consiste à sélectionner aléatoirement un échantillon de la classe minoritaire puis de générer un échantillon synthétique en choisissant une distance aléatoire sur une ligne reliant l'échantillon sélectionné et un de ses plus proches voisins dans l'espace des caractéristiques. Depuis 2002, de nombreuses variantes de cet algorithme ont été créées et sont comparées dans une revue de [Kovács \(2019\)](#).

Le choix de l'algorithme de ML en lui-même n'est pas aisé. Comme décrit dans le théorème du *No free lunch*, il n'existe pas de modèle ou d'algorithme qui soit adapté pour tous les problèmes ([Wolpert, 1996](#), [Wolpert and Macready, 1997](#)). Parmi les algorithmes de ML de classification disponibles, des études par [Fernández-Delgado et al. \(2014\)](#) et [Wainer \(2016\)](#) ont été menées pour évaluer les performances d'un grand nombre d'algorithmes sur un grand nombre de jeu de données différents et ont montré qu'il n'existait pas un algorithme qui performait le mieux sur tous les jeux de données mais que certaines classes d'algorithmes, comme les algorithmes de forêts aléatoires et de machines à vecteurs de support, étaient en moyenne plus efficaces. Ainsi, il est souvent nécessaire d'essayer plusieurs algorithmes, sélectionnés grâce à des connaissances *a priori* sur le problème et le jeu de données, dont quatre seront utilisés dans cette thèse :

- la régression logistique (*logistic regression*, LR) est un cas particulier de modèle linéaire généralisé auquel est appliqué une distribution binomiale. La LR peut être vue comme l'ajustement d'une fonction logit, réciproque d'une fonction sigmoïde, afin que les prédictions soient contraintes entre 0 et 1 avec la valeur prédite pouvant être assimilée à la probabilité d'appartenir à une classe.
- la machine à vecteur de support (*support vector machine*, SVM) est un algorithme de classification linéaire dont le but est de trouver l'hyperplan permettant au mieux de séparer les différentes classes dans l'espace des caractéristiques. Pour trouver cet hyperplan, le SVM utilise la notion de marge maximale qui représente la distance entre l'hyperplan et les échantillons les plus proches, les vecteurs de supports. Afin de pouvoir traiter des interactions non linéaires entre les caractéristiques, il est possible de transformer l'espace des caractéristiques en un espace de plus grande dimension, possiblement à dimension quasiment infinie, dans lequel il existe un hyperplan linéaire pour séparer les classes. Cette transformation est réalisée à l'aide d'une fonction noyau comme un noyau poly-

nomial ou un noyau gaussien. Le SVM a l'avantage d'être très efficace pour les jeux de données à grande dimension.

- la forêt aléatoire (*random forest*, RF) est une technique d'apprentissage d'ensemble basée sur le *bagging* (Breiman, 1996), consistant à entraîner de multiples modèles sur des échantillons créés par bootstrap puis de se servir de la moyenne de prédiction des modèles réduisant ainsi la variance dans la prédiction, utilisant comme algorithme de base l'arbre de décision. L'arbre de décision est un algorithme non linéaire qui se compose de noeuds correspondants chacun à une caractéristique d'entrée et les branches partant de ce noeud représentant un ensemble de valeur de cette caractéristique. Les branches mènent à d'autres noeuds jusqu'à arriver à une feuille contenant la probabilité de prédire une classe. Les arbres de décision ont le désavantage de sur-ajuster les données, avec un faible biais et une grande variance, ce qui a donné lieu à l'algorithme RF pour y remédier. En plus du *bagging*, le RF introduit une part d'aléatoire supplémentaire en considérant des sous-ensembles de caractéristiques différents pour entraîner chaque arbre de décision dans le but de réduire d'avantage la variance. Pour résumer, entraîner un algorithme de RF revient à entraîner B arbres de décision sur B nouveaux jeux de données "bootstrapés" pour lesquels p caractéristiques aléatoires seront utilisées, puis de calculer la prédiction de l'ensemble en moyennant les prédictions des différents arbres de décision.
- le réseau de neurone type perceptron multicouche (*multilayer perceptron*, MLP) est un algorithme capable de modéliser des relations non linéaires entre les données en se basant sur une ou plusieurs couches de neurones cachées, désignant ainsi les couches différentes de la couche d'entrée contenant les caractéristiques et la couche de sortie contenant les prédictions. Chaque neurone des couches cachées est composé d'un poids w , d'un biais b et d'une fonction d'activation σ , responsable de la non linéarité des relations entre les neurones, et est relié à la totalité des neurones des couches adjacentes. Ainsi, l'information reçue y_{i+1} par les n neurones de la couche $i + 1$ pour une couche cachée i avec m neurones peut s'écrire :

$$y_{i+1} = \sigma(\mathbf{w}y_i + \mathbf{B})$$

$$\text{avec } \mathbf{w} = \begin{bmatrix} w_{11} & \dots & w_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{m1} & \dots & w_{mn} \end{bmatrix} \text{ et } \mathbf{B} = \begin{pmatrix} b_1 \\ \vdots \\ b_m \end{pmatrix}$$

(1.24)

L'apprentissage des poids du réseau se fait par rétropropagation avec comme première étape le calcul de la fonction de coût, typiquement l'entropie croisée pour les problèmes de classification, qui représente l'erreur faite par le modèle et est utilisée pour corriger les poids des neurones. Cette correction s'effectue en calculant le gradient de l'erreur par rapport au vecteur de poids des neurones afin de modifier les poids proportionnellement à leur contribution dans l'erreur. Cette correction se propage de la dernière couche cachée à la première, d'où le terme rétropropagation, avec une mise à jour de l'erreur à chaque couche en fonction des corrections appliquées.

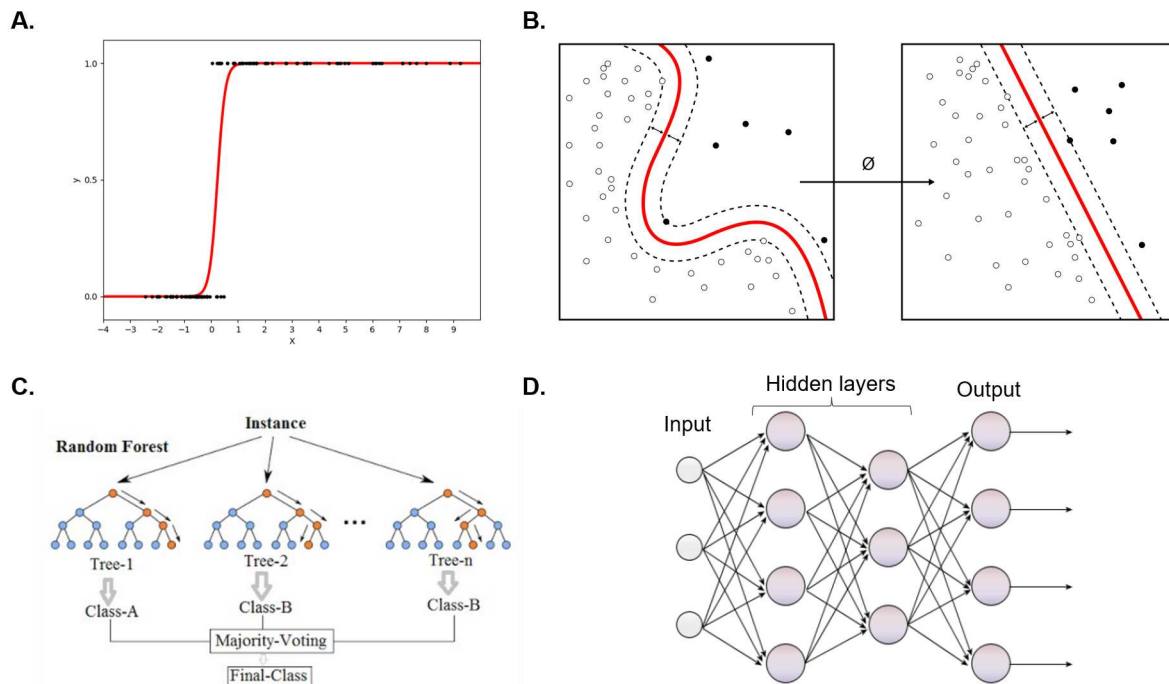


FIGURE 1.33 – Illustration de quatre algorithmes de ML. A. La LR avec, en rouge, la fonction décrivant la probabilité prédite en fonction des données. B. Le SVM non linéaire avec, en rouge, l'hyperplan séparant les deux classes, obtenu après transformation des données avec une fonction de noyau. C. Le RF où la prédiction finale est donnée par un vote majoritaire des différents arbres de décision. D. Le MLP avec deux couches cachées permettant de modéliser des relations non linéaires entre la couche d'entrée et celle de sortie.

1.4.3 Développement et validation du modèle

L'objectif de tout développement de modèle est que celui-ci soit performant et généralisable, c'est à dire capable de s'adapter et d'être aussi performant sur de nouvelles données. Mesurer cette performance de généralisation revient à mesurer sa capacité de prédiction sur un nouveau jeu de données, souvent appelé jeu de données de test. L'obtention de cette mesure de généralisation est très importante en pratique et guide la façon dont sera développé et validé le modèle.

1.4.3.1 Sélection du modèle et évaluation du modèle

D'après [Hastie et al. \(2009\)](#), la sélection de modèle consiste à estimer la performance de différents modèles dans le but de choisir le meilleur. Il est à noter ici qu'utiliser différents modèles signifie l'ajustement d'un algorithme en utilisant différents jeux d'hyperparamètres faisant partie d'un ensemble de combinaisons d'hyperparamètres à tester $\alpha = \{\alpha_1, \dots, \alpha_i, \dots, \alpha_n\}$. En effet, l'ajustement d'un même algorithme avec deux jeux d'hyperparamètres différents produit des coefficients différents sur un même jeu de caractéristiques et modélise ainsi différemment les interactions entre les caractéristiques. Une fois ce modèle final choisi, avec le meilleur jeu d'hyperparamètres $\hat{\alpha}$ par rapport à un critère d'erreur, l'évaluation du modèle consiste à estimer son erreur de prédiction sur de nouvelles données aussi appelée erreur de généralisation ([Hastie et al., 2009](#)). Alors que l'erreur de généralisation doit être la moins biaisée possible, l'erreur calculée pour la sélection de modèle est plus permissive. En effet, pour la sélection de modèle, il est seulement nécessaire de connaître les performances d'un modèle relativement à un autre, ainsi si toutes les erreurs de tous les

modèles sont biaisées de la même façon alors le classement des modèles ne sera pas affecté.

Il existe différentes méthodes afin de trouver le meilleur jeu d'hyperparamètres $\hat{\alpha}$. La méthode traditionnelle consiste à réaliser une recherche exhaustive en prenant toutes les combinaisons possibles entre les différentes valeurs des différents hyperparamètres à évaluer. Afin de réduire l'espace de recherche, [Fernández-Delgado et al. \(2014\)](#) et [Wainer \(2016\)](#) ont cherché des jeux d'hyperparamètres à explorer qui soient pertinents pour un grand nombre de jeux de données. Cependant, cette méthode devient rapidement très coûteuse en temps de calcul lorsque la dimension de l'espace à tester devient importante, soit par ajout de valeurs, soit par ajout d'hyperparamètres. Dans ce cas, il est possible de générer un nombre de combinaisons donné en tirant aléatoirement dans l'espace possible des valeurs ([Bergstra and Bengio, 2012](#)). Le nombre de combinaisons tiré doit cependant être suffisamment grand afin que la densité de combinaison dans l'espace des hyperparamètres soit assez élevée. D'autres méthodes se basant notamment sur les statistiques bayésiennes, reposent sur la construction d'un modèle probabiliste de l'erreur en fonction des hyperparamètres. À chaque itération, le modèle est mis à jour afin de déterminer le point le plus prometteur à explorer.

La définition de la métrique servant à mesurer l'erreur d'un modèle est cruciale. La mesure de cette erreur de classification ne doit pas nécessairement être la simple mesure du nombre de cas mal classifiés. En effet, cette métrique est très sensible au déséquilibre de classes ([Branco et al., 2015](#)). Il est préférable d'utiliser d'autres métriques moins sensibles comme l'aire sous la courbe ROC (*area under the receiver operating characteristic curve*, AUC), la moyenne géométrique de la précision dans chacune des classes ou encore le F-score ([Branco et al., 2015](#)).

1.4.3.2 Obtention de la performance d'un modèle

Lors de l'entraînement d'un algorithme de ML, le modèle créé est adapté aux données d'entraînement et ainsi, lorsque le même jeu de données est utilisé pour entraîner le modèle et prédire son erreur, l'erreur calculée sera plus faible que l'erreur de généralisation ou, autrement dit, cela introduit un biais optimiste dans l'erreur produite ([Hastie et al., 2009](#)).

De ce fait, il est nécessaire de garder un jeu de données séparé pour procéder à l'évaluation du modèle. Cette séparation concerne toutes les étapes de la modélisation, de la normalisation à l'ajustement de l'algorithme, afin d'éviter les biais optimistes. En effet, effectuer les étapes de normalisation ou de sélection de caractéristiques sur l'ensemble des données puis ajuster sur les données d'entraînement en utilisant les caractéristiques précédemment sélectionnées introduit un biais optimiste. Comme l'a montré [Hastie et al. \(2009\)](#), cela permet par exemple d'obtenir une erreur de 3% sur un problème dont l'erreur vraie, indépendamment du classifieur, est de 50%. Ce problème a aussi été mis en évidence dans l'étude de [Ambroise and McLachlan \(2002\)](#). En pratique, il existe plusieurs méthodes pour obtenir la performance d'un modèle notamment en fonction de la taille du jeu de données : la séparation du jeu de données pour les grands jeux de données, la validation croisée et le bootstrap pour les jeux de données de plus faible taille. Ces différentes méthodes sont présentées dans les paragraphes suivants et présentent toutes un compromis commun entre la nécessité de garder suffisamment de données pour que l'algorithme atteigne sa capacité maximale au cours de l'entraînement, au risque sinon d'avoir un biais pessimiste de la performance, et celle d'avoir suffisamment de données pour que l'évaluation du modèle soit robuste.

Séparation du jeu de données La méthode de séparation du jeu de données est la façon la plus simple d'obtenir une performance de généralisation du modèle. Il s'agit simplement de séparer le jeu de données en deux parties : une partie pour entraîner le modèle et une partie test sur laquelle les prédictions du modèle entraîné vont être récupérées (Figure 1.34.A.). Cette séparation est effectuée aléatoirement et le ratio

de données entre l'entraînement et la validation dépend largement du compromis évoqué ci-dessus avec des ratios entraînement/test de 66,6/33,3% ou 75%/25% classiquement reportés. La séparation aléatoire peut être stratifiée, c'est-à-dire effectuée pour chacune des classes indépendamment, pour conserver la même fréquence d'apparition des classes que dans le jeu de données original. Cela permet d'entraîner et tester l'algorithme dans les mêmes conditions que ce qui est attendu dans la population générale. Il est aussi possible d'effectuer cette séparation de multiples fois afin de réduire l'impact de l'aléatoire lors de la séparation de données mais aussi pour obtenir une performance plus robuste en réduisant l'impact de la variance sur cette performance (Kim, 2009).

Cette méthode est cependant utilisable seulement lorsque le jeu de données est assez grand et où chaque nouveau jeu de données doit être représentatif de la population même si la répétition permet de réduire l'impact de la taille de la population. Cependant, Kim (2009) a montré que cette méthode introduisait un biais significatif lorsque le nombre d'échantillons était faible. Molinaro et al. (2005) a aussi montré que cette méthode était sévèrement biaisée pour de petits jeux de données mais cette étude n'a pas utilisé de répétitions de la séparation.

Validation croisée La validation croisée (*cross-validation*, CV) est la méthode la plus répandue pour estimer l'erreur de prédiction. Le jeu de données va être séparé en K blocs de taille à peu près égale possiblement de manière stratifiée. Pour chaque bloc à tour de rôle, l'entraînement va être réalisé sur les $K - 1$ autres blocs et l'évaluation du modèle sur le bloc restant (Figure 1.34.B.). En combinant les différentes évaluations il est possible d'accéder théoriquement à l'erreur de généralisation (Hastie et al., 2009). Bien que les études utilisent souvent $K = 5$ ou $K = 10$ (Kohavi, 1995), il n'existe pas de valeurs de K idéale pour tous les jeux de données. Le nombre de blocs K doit être déterminé en fonction du compromis à faire entre le couple biais/variance et le nombre d'échantillons dans le jeu de données. Un nombre K élevé donnera lieu à un faible biais mais une variance élevée, avec le cas extrême de $K = n$ pour n échantillons dans le jeu de données appelé *leave-one-out cross validation* (LOOCV) qui est considéré comme un estimateur non biaisé de l'erreur de généralisation mais avec une variance élevée. Au contraire, un petit nombre de blocs va présenter une variance faible au prix d'un biais plus élevé. Il est à noter que le coût en temps de calcul augmente linéairement avec K .

De la même manière que pour la méthode de séparation, il est possible de répéter la CV plusieurs fois avec une composition de blocs différente afin de réduire la variance de l'estimateur (Kim, 2009, Beleites et al., 2005). Pour de petits échantillons, Beleites et al. (2005) ont montré que la variance dominait sur le biais notamment pour la LOOCV. Cette variance peut être cependant réduite en utilisant la répétition de la CV mais cette répétition n'est pas possible avec la LOOCV où il n'existe pas d'aléatoire dans la composition des blocs. Des résultats similaires ont été présentés par Kim (2009) et Krstajic et al. (2014).

Bootstrap Le bootstrap est une méthode générale permettant d'estimer les paramètres d'une distribution non connue. L'estimation d'un paramètre par bootstrap se base sur une méthodologie simple : créer B nouveaux jeux de données "bootstrapés" de même taille que le jeu de données original en effectuant un tirage aléatoire avec remise parmi les échantillons de ce dernier, permettant ainsi à un échantillon d'apparaître plusieurs fois. Dans le cas de l'obtention de la performance d'un modèle, l'utilisation de bootstrap consiste à entraîner l'algorithme sur chacun des B jeux de données "bootstrapés" et d'estimer l'erreur de chaque modèle entraîné en utilisant les échantillons absents du jeu de données "bootstrapé" correspondant puis de considérer la moyenne de ces erreurs comme l'erreur de généralisation $\widehat{\text{Err}}$ (Figure 1.34.C.).

Dans l'état, cet estimateur est biaisé car le nombre moyen d'échantillons différents dans chaque jeu de données "bootstrapé" tend vers 63,2% Hastie et al. (2009). Le ".632 estimator" permet de combler ce biais

pessimiste en prenant en compte en partie l'erreur sur le jeu d'entraînement $\overline{\text{err}}$ (Efron, 1983) :

$$\widehat{\text{Err}}^{.632} = 0,368 \cdot \overline{\text{err}} + 0,632 \cdot \widehat{\text{Err}} \quad (1.25)$$

Cependant, cet estimateur est sensible au risque de sur-ajustement et a été amélioré en estimant le montant de sur-ajustement dans le calcul de l'erreur. Ce nouvel estimateur, ".632+ estimator", définit le taux de non-information $\hat{\gamma}$ qui est calculé comme la performance du modèle si les caractéristiques et les étiquettes des n échantillons étaient indépendantes (Efron and Tibshirani, 1997) :

$$\hat{\gamma} = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^n \sum_{i'=1}^n L(y_i, f(X_{i'})) \quad (1.26)$$

Depuis ce taux de non-information, le risque relatif de sur-ajustement \hat{R} est calculé selon l'Équation 1.27 et pris en compte dans l'Équation 1.28 pour le calcul de l'erreur de généralisation.

$$\hat{R} = \frac{\widehat{\text{Err}} - \overline{\text{err}}}{\hat{\gamma} - \overline{\text{err}}} \quad (1.27)$$

$$\widehat{\text{Err}}^{.632+} = (1 - \hat{w}) \cdot \overline{\text{err}} + \hat{w} \cdot \widehat{\text{Err}} \quad (1.28)$$

$$\text{avec } \hat{w} = \frac{0,632}{1 - 0,368\hat{R}}$$

Kim (2009), dans son étude comparant les différentes méthodes pour estimer l'erreur de généralisation, conclut que le ".632+ estimator" est le meilleur choix sauf pour les petits jeux de données mais est dans la globalité moins stable que l'approche par CV. De leurs côtés, Beleites et al. (2005) confirment que l'estimateur non corrigé donne un résultat avec un biais pessimiste mais possède l'avantage d'avoir une faible variance. De plus, le ".632 estimator" permettait de réduire d'avantage la variance.

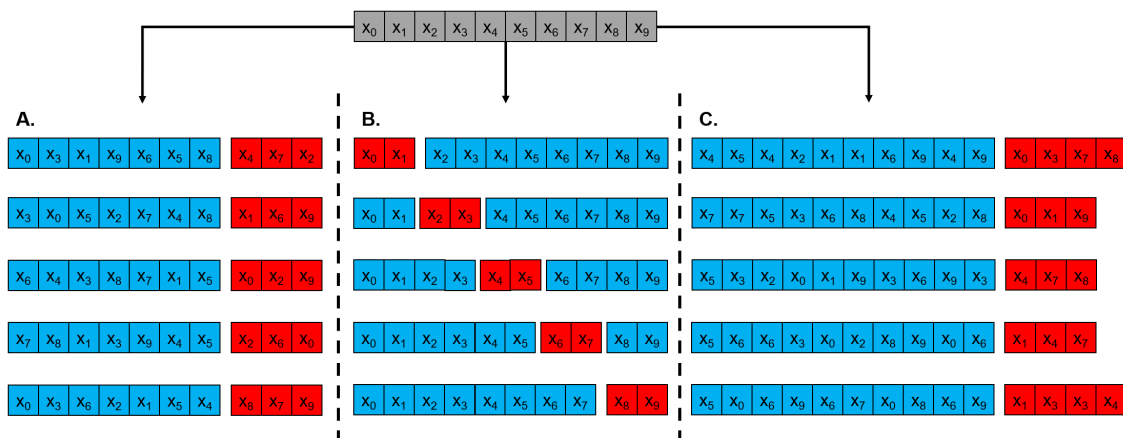


FIGURE 1.34 – Illustration des méthodes de développement et de validation des modèles où les échantillons utilisés pour l'entraînement sont en bleu et ceux utilisés pour l'obtention de la performance de généralisation en rouge. A. Par séparation répétée avec 70% d'échantillons pour l'entraînement et 30% pour la validation. B. Par CV à 5 blocs où chaque bloc est tour à tour considéré comme jeu de données de validation. C. Par bootstrap où le jeu de données de validation est composé des échantillons absents du jeu de données d'entraînement, constitué par tirage aléatoire avec remise.

1.4.3.3 Combiner sélection et évaluation

Les méthodes présentées précédemment dans la partie 1.4.3.2 permettent de calculer les performances de généralisation d'un modèle et peuvent servir à la fois pour la sélection et l'évaluation de modèle lorsque pris séparément. Or, la plupart des études cherchent à atteindre les performances de généralisation du meilleur modèle possible pour leur problème, c'est-à-dire celui obtenu après une optimisation de l'algorithme. Ainsi, il est nécessaire d'effectuer à la fois une sélection et une évaluation du modèle. Dans ce cas, les méthodes précédemment évoquées doivent être modifiées au risque de produire des résultats avec un biais optimiste. Ces modifications sont présentées en Figure 1.35.

L'évolution de l'approche par séparation consiste à effectuer une séparation supplémentaire du jeu de données d'entraînement en deux jeux de données : l'un dédié à l'entraînement et l'autre dédié à la validation. Dans cette configuration, le meilleur modèle est sélectionné en entraînant et en évaluant les différents jeux d'hyperparamètres α sur ces deux jeux de données. Une fois les meilleurs hyperparamètres $\hat{\alpha}$ déterminés, un nouveau modèle est créé en utilisant à la fois les données d'entraînement et de validation. L'évaluation de ce modèle final est effectuée sur les données de test qui ne sont ainsi utilisées qu'une seule fois et peuvent donner une performance de généralisation.

Dans le cas de la CV, l'utilisation de la performance servant à la sélection de modèle comme performance de généralisation, et donc l'évaluation du modèle, possède aussi un biais optimiste (Varma and Simon, 2006, Cawley and Talbot, 2010, Krstajic et al., 2014). L'évolution de la CV permettant de réaliser à la fois la sélection et l'évaluation du modèle consiste à effectuer deux CVs imbriquées, la boucle extérieure et la boucle intérieure. Pour chaque bloc de la boucle extérieure, la partie entraînement des données contenant $K - 1$ blocs est de nouveau divisée en blocs afin de réaliser la CV intérieure sur laquelle les jeux d'hyperparamètres α seront optimisés. Les hyperparamètres possédant la meilleure performance dans la boucle intérieure $\hat{\alpha}$ sont ensuite utilisés pour générer le modèle avec les données d'entraînement de la boucle extérieure qui sera ensuite évalué sur le bloc mis de côté. De cette manière, il est possible d'obtenir une estimation non biaisée de la performance de généralisation. Étant donné que l'optimisation des hyperparamètres est réalisée pour chaque bloc de la boucle extérieure, les hyperparamètres sélectionnés peuvent différer entre les différents blocs. Les résultats de la CV imbriquée doivent ainsi être vus comme une estimation de la performance globale du pipeline de modélisation duquel il est difficile de tirer un modèle unique exportable par la suite. Un autre désavantage de la CV imbriquée est son coût en temps de calcul élevé dû à la nécessité de réaliser une CV complète pour chaque bloc de la boucle extérieure; chaque boucle pouvant être basée sur une CV répétée augmentant encore le temps de calcul nécessaire pour permettre une réduction de la variance (Krstajic et al., 2014). Du fait de la rareté de la pathologie étudiée ici, induisant un faible nombre de patients, ainsi que de la nécessité d'effectuer une sélection de modèle et son évaluation, cette option sera préconisée dans cette thèse.

Enfin, pour l'approche par bootstrap, le même problème de biais optimiste se pose lorsque les résultats de sélection de modèle sont utilisés comme performance de généralisation. Cependant, aucune évolution n'a pour l'instant été proposée dans la littérature pour permettre d'effectuer les deux simultanément. Il reste néanmoins possible d'utiliser le bootstrap en complément d'une séparation du jeu de données ou à l'intérieur d'une CV.

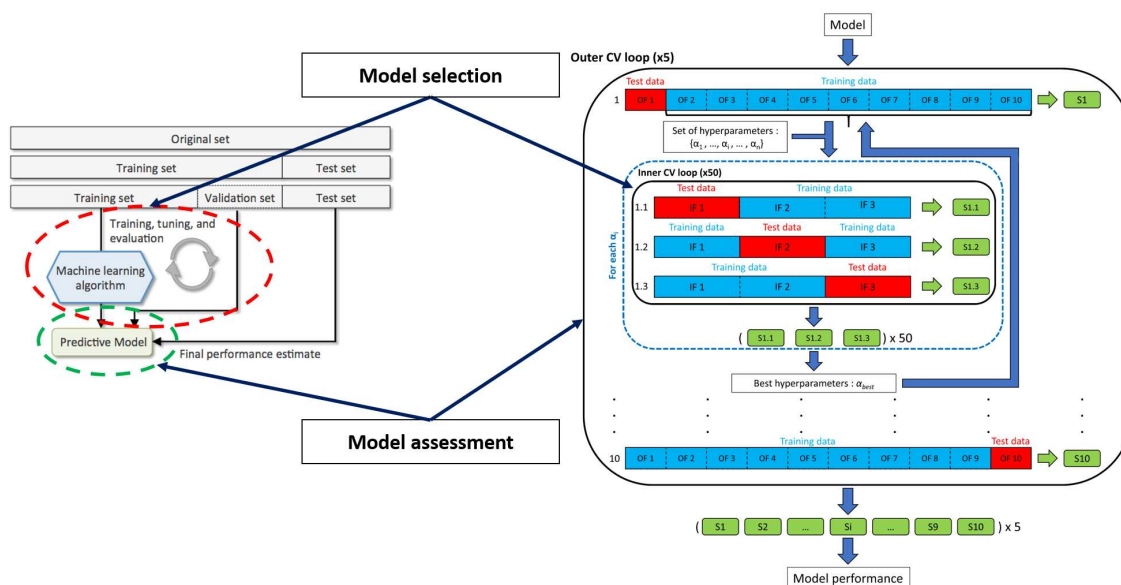


FIGURE 1.35 – Comparaison des différentes approches utilisées pour effectuer une sélection de modèle suivi d’une évaluation du modèle. L’utilisation d’une séparation en partie entraînement/validation/test est plutôt recommandée pour les situations avec un grand nombre d’échantillons (Figure extraite de Raschka (2018)). La CV imbriquée peut, elle, être utilisée avec un faible nombre d’échantillons (Figure extraite de Zagarori et al. (2021b)).

1.4.4 Inspection du modèle

L’inspection du modèle est une étape essentielle pour la compréhension des modèles entraînés. L’objectif est de comprendre les interactions modélisées par l’algorithme, notamment les caractéristiques sur lesquelles le modèle se repose pour élaborer ses prédictions. En effet, les modèles basés sur des algorithmes de ML sont souvent considérés comme des boîtes noires et de fait il existe une certaine réticence, notamment dans le monde médical, à se reposer sur les prédictions de ces modèles. Leur interprétabilité prend ainsi une grande importance (Reyes et al., 2020) pour donner de la confiance dans ces modèles mais aussi pour arriver à comprendre le lien entre les caractéristiques utilisées par le modèle et la biologie sous-jacente. L’inspection du modèle peut être faite de différentes façons (Reyes et al., 2020). Les méthodes détaillées ici se concentreront sur l’extraction de l’importance de chaque caractéristique dans les prédictions du modèle.

L’information sur l’importance de chaque caractéristique est accessible directement pour certains algorithmes. C’est le cas, par exemple, de la LR pour laquelle la valeur des coefficients attribués à chaque caractéristique joue le rôle d’importance relative de la caractéristique par rapport aux autres. Il est, cependant, nécessaire que l’échelle des caractéristiques soit similaire pour interpréter les coefficients de cette façon. Dans le cas d’un SVM avec une fonction de noyau linéaire, ces coefficients, et donc l’importance des caractéristiques, peuvent être dérivés des coefficients calculés pour les vecteurs de support. En fonction de la librairie utilisée, cette information est parfois directement disponible pour chaque caractéristique comme c’est le cas dans la librairie *scikit-learn* (Pedregosa et al., 2011). Cependant cette information n’est plus accessible lorsqu’une fonction de noyau non linéaire est utilisée car la fonction de noyau va introduire une transformation de l’espace des caractéristiques dans lequel les vecteurs de support vont être choisis et leurs coefficients associés calculés. Ainsi cette information n’est pas disponible dans l’espace original des caractéristiques. Enfin dans les algorithmes de RF, l’information de l’importance relative de chaque carac-

téristique est aussi disponible à travers la profondeur à laquelle interviennent les caractéristiques dans les arbres de décision, une caractéristique intervenant en haut de l'arbre impactant plus d'échantillons.

Certaines méthodes indépendantes ont été développées notamment pour les algorithmes pour lesquels l'information sur l'importance n'est pas directement disponible. Par exemple, la méthode de la permutation des caractéristiques introduite par Breiman (2001) calcule l'importance de chaque caractéristique en regardant la variation dans la performance du modèle quand cette caractéristique est mélangée aléatoirement, lui faisant perdre ainsi sa relation avec les étiquettes. Cependant, lorsque deux caractéristiques sont très corrélées, la permutation de seulement l'une d'entre elles va avoir très peu d'impact sur la performance du modèle et donnera l'impression que cette caractéristique est de faible importance alors qu'elle pourrait être essentielle ce qui constitue un inconvénient majeur.

Dans une volonté d'unification des méthodes d'interprétation de plus en plus nombreuses, Lundberg and Lee (2017) proposent la méthode *Shapley additive explanations* (SHAP) dont le paradigme est indépendant du modèle utilisé. Cette méthode se base sur les valeurs Shapley de la théorie des jeux coopératifs pour expliquer la prédiction de n'importe quel modèle pour un échantillon donné. Les valeurs Shapley cherchent à calculer l'effet de chacune des caractéristiques dans la prédiction d'un échantillon en regardant la moyenne des contributions marginales d'une caractéristique parmi toutes les combinaisons de variables possibles. Par analogie, cela revient à calculer la contribution moyenne de chacun des joueurs dans un jeu coopératif en regardant la moyenne de leur contribution marginale dans toutes les coalitions de joueurs possibles. Les caractéristiques sont introduites une à une en notant le changement dans la prédiction du modèle puis en moyennant ce processus sur l'ensemble des ordres possibles, car pour les modèles non linéaires l'ordre est important. Mathématiquement, la valeur Shapley ϕ_j d'une caractéristique j pour un échantillon i , avec pour vecteur de caractéristique X_i , se calcule selon l'Équation 1.29 où S désigne un sous-ensemble de caractéristiques sur les p du jeu de données ne contenant pas la caractéristique j , $|S|$ le nombre de caractéristiques dans S et $f_{X_i}(S) = E[f(X_i)|X_{i,S}]$ avec $X_{i,S}$ le vecteur de caractéristiques avec seulement les caractéristiques présentes dans S . $f_{X_i}(S)$ est obtenue en faisant la prédiction sur un jeu de données où les caractéristiques n'appartenant pas à S sont absentes. Cette prédiction ne peut être obtenue en donnant le jeu de données avec les caractéristiques absentes supprimées car la taille du vecteur ne serait pas adaptée au modèle. Cependant, il est possible de réajuster l'algorithme sur le jeu de données $X_{i,S}$ mais cela serait trop coûteux en temps de calcul au vu du nombre de sous-ensembles S à explorer. La solution proposée par Lundberg and Lee (2017) est de définir un vecteur d'entrée simplifié $z' \in \{0, 1\}^p$, dont les valeurs seront égales à 1 si la caractéristique est présente dans S et 0 sinon, ainsi qu'une fonction $h_{X_i} : \{0, 1\}^p \rightarrow \mathbb{R}^p$ qui va faire le lien entre z' et les valeurs originales avec par exemple $X_i = h_{X_i}(z')$ pour $z' = \{1\}^p$. h_{X_i} va transcrire les caractéristiques présentes, donc égale à 1 dans z' , par leur valeur dans l'échantillon X_i et les caractéristiques absentes, donc égale à 0 dans z' , par une valeur de remplacement. Dans le cas étudié ici, cette valeur de remplacement sera une valeur aléatoire de la caractéristique dans le jeu de données. Afin que le calcul de la contribution soit robuste, le processus est répété un certain nombre de fois.

$$\phi_j(f, X_i) = \sum_{S \subseteq X_i \setminus X_{i,j}} \frac{|S|!(p - |S| - 1)!}{p!} (f_{X_i}(S \cup X_{i,j}) - f_{X_i}(S)) \quad (1.29)$$

La méthode des valeurs Shapley est la seule qui permet de satisfaire 3 propriétés importantes tout en trouvant une solution unique :

- la précision locale qui veut que la somme de toutes les contributions des caractéristiques ϕ_j et de la valeur de base du modèle ϕ_0 , obtenue en moyennant l'ensemble des prédictions jeu de données

d'entraînement, soit égale à la prédiction du modèle $f(X_i)$:

$$f(X_i) = \phi_0 + \sum_{j=1}^p \phi_j(f, X_i)$$

- la consistance qui veut que si une caractéristique est plus importante dans un modèle f que dans un modèle f' alors l'importance attribuée à cette caractéristique dans f doit être plus grande pour tout sous-ensemble S :

$$\text{Si } f_{X_i}(S \cup X_{i,j}) - f_{X_i}(S) \geq f'_{X_i}(S \cup X_{i,j}) - f'_{X_i}(S) \text{ alors } \phi_j(f, X_i) \geq \phi_j(f', X_i)$$

- le manquement qui stipule que si une caractéristique n'a pas d'effet sur le modèle alors sa contribution doit être nulle :

$$\text{Si } f_{X_i}(S \cup X_{i,j}) = f_{X_i}(S) \text{ alors } \phi_j(f, X_i) = 0$$

L'importance relative globale de chaque caractéristique dans le modèle peut être obtenue en moyennant pour chaque caractéristique les $\phi_j(f, X_i)$ pour chaque X_i dans le jeu de données. L'inspection des modèles utilisée dans cette thèse reposera ainsi sur la méthode SHAP du fait de la présence de modèle sans accès direct à une information d'importance relative comme le SVM non-linéaire.

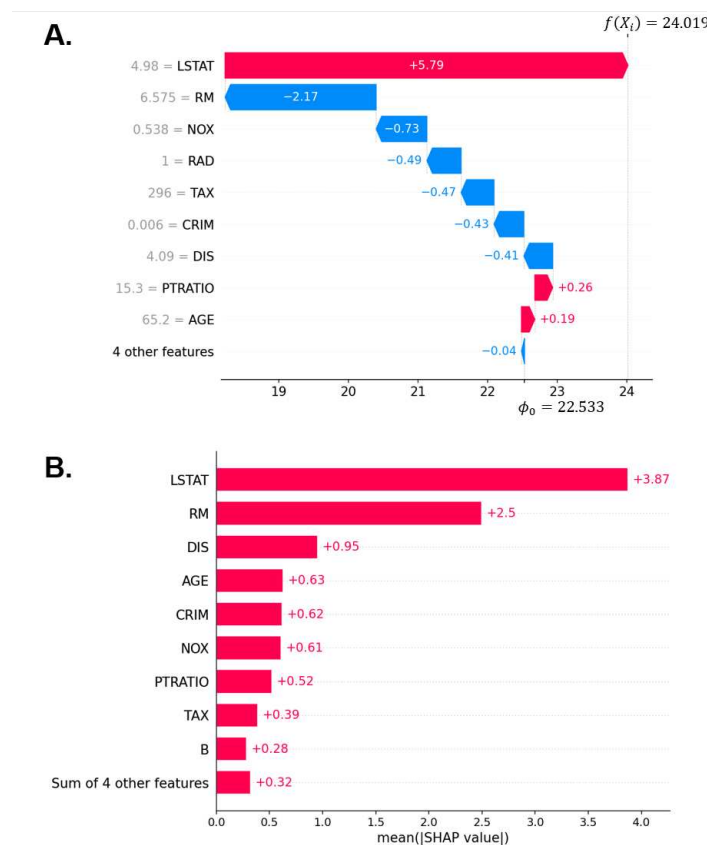


FIGURE 1.36 – A. Exemple des $\phi_j(f, X_i)$ obtenus pour chaque caractéristique pour un échantillon X_i . ϕ_0 représente la valeur de base du modèle et $f(X_i)$ représente la prédiction pour l'échantillon X_i . B. Moyenne sur l'ensemble des échantillons des $|\phi_j|$ obtenus pour chaque caractéristique. Cette valeur peut être interprétée comme l'importance relative des caractéristiques.

1.5 TEP à la ^{18}F -FDOPA pour les gliomes

1.5.1 Gliomes : épidémiologie et pronostic

Les cellules gliales sont les cellules les plus abondantes du système nerveux central et ont un rôle de soutien indispensable à la survie des neurones. Elles sont en effet impliquées dans le fonctionnement neuronal en participant à la réparation des liaisons synaptiques, à la nutrition et à la conduction nerveuse. Les cellules gliales peuvent être divisées en 4 types :

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

Les gliomes sont les tumeurs primitives du système nerveux central développées aux dépens des cellules gliales.

Avec une incidence annuelle globale de 5 à 6 pour 100 000 habitants (Ostrom et al., 2020), les gliomes représentent 80% des tumeurs malignes du système nerveux central (Law et al., 2019), elles-mêmes étant des tumeurs rares et comptant pour 2% des tumeurs de la population adulte (Ostrom et al., 2020). Les tumeurs d'origine gliale touchent plus majoritairement les hommes que les femmes avec un rapport de 1,6 pour 1 (Weller et al., 2021). Bien que l'immense majorité de ces tumeurs se développent de façon sporadique, il est reconnu qu'une exposition à des fortes doses de rayonnements ionisants comme lors d'un traitement de radiothérapie est un facteur de risque alors que l'existence d'une prédisposition génétique au développement cumulé d'allergies courantes comme l'asthme est un facteur protecteur (Ostrom et al., 2020).

Parmi les sous-types histologiques des gliomes, les glioblastomes (gliomes de grade 4 sur une échelle de 4) sont le sous-type majoritaire comptant pour 60% des gliomes (Figure 1.37) mais aussi le sous-type avec le pronostic le plus défavorable avec une survie moyenne de 43% à un an et de 7% à cinq ans (Ostrom et al., 2020). Concernant les gliomes de bas grade (gliomes de grade 2), des sous-types de gliomes moins agressifs, une étude menée à Nancy par Obara et al. (2020) décrit une survie globale moyenne pouvant atteindre 15,7 ans à partir du diagnostic radiologique, dont 12,2 ans en bon état général. La part de gliomes se transformant en entité plus agressive est élevée avec 46,6% de gliomes de grade 2 se transformant en gliomes anaplasiques de grade 3, et ce en moyenne 7,6 ans après le diagnostic radiologique. Après cette transformation, l'espérance de vie des patients chute drastiquement avec une survie globale d'environ 1,4 ans (Obara et al., 2020).

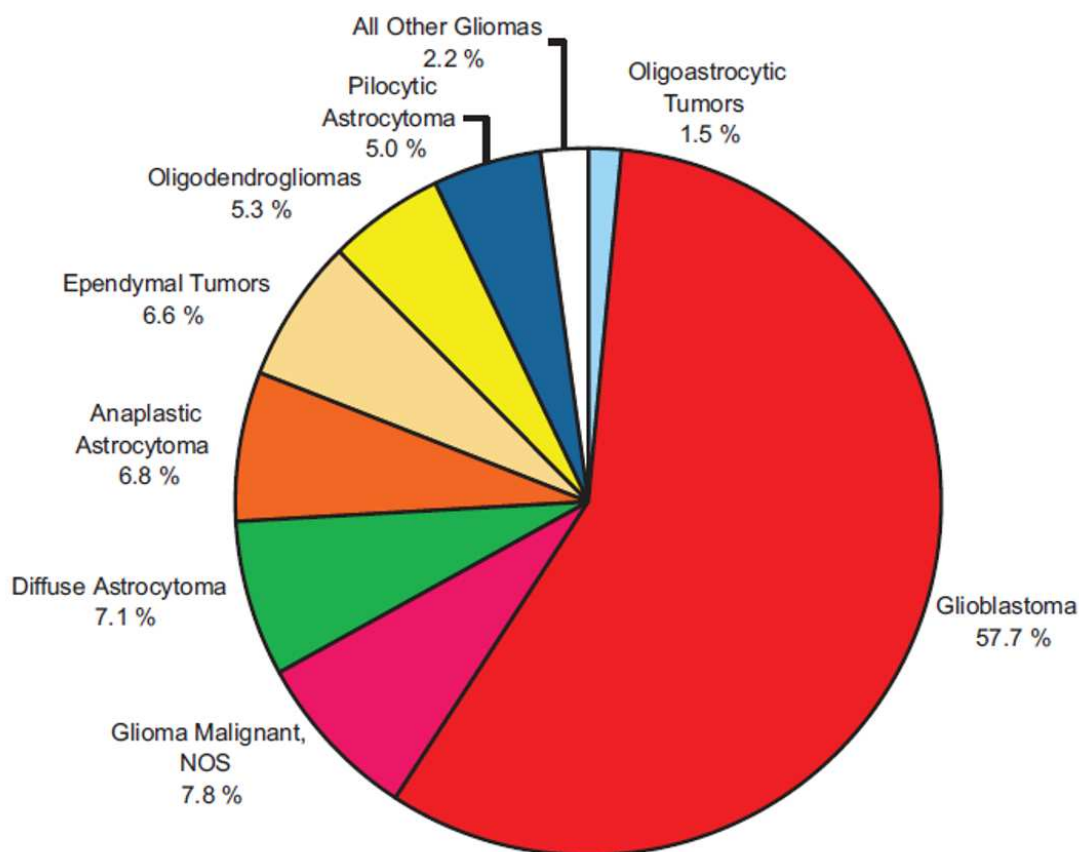


FIGURE 1.37 – Distribution des tumeurs cérébrales primitives par sous-types histologiques. Extrait de Ostrom et al. (2020).

1.5.2 Classification des gliomes

Le diagnostic de certitude des tumeurs gliales repose sur l'examen anatomo-pathologique de tissu tumoral, obtenu à partir de résections tumorales ou de biopsies stéréotaxiques. Auparavant basée essentiellement sur un concept histologique, la précédente classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des gliomes datant de 2007 (Louis et al., 2007) a été révisée en 2016 (Louis et al., 2016). Cette révision intègre dorénavant des paramètres moléculaires dans la classification des gliomes en complément des paramètres histologiques afin d'obtenir des groupes plus homogènes en termes de valeurs pronostiques et de réponses thérapeutiques, offrant ainsi la perspective de proposer au patient la prise en charge la plus adaptée.

L'intégration des paramètres moléculaires dans la classification des gliomes a été réalisée depuis la mise en évidence de leur fort lien avec la survie globale du patient (Eckel-Passow et al., 2015). La classification OMS de 2016 est principalement basée sur deux paramètres moléculaires : les mutations de l'isocitrate déhydrogénase (*isocitrate dehydrogenase*, IDH) de type 1, cytosolique, et 2, mitochondriale, et la co-délétion 1p/19q. De façon générale, les tumeurs IDH muté et présentant une co-délétion 1p/19q ont un phénotype histologique oligodendroglial, alors que les tumeurs IDH muté sans co-délétion 1p/19q et les tumeurs IDH non mutées ont un phénotype histologique astrocytaire (Wesseling and Capper, 2018). Les caractéristiques histologiques (activité mitotique, prolifération microvasculaire, nécrose) permettent en parallèle de grader les tumeurs en grade 2 (astrocytome ou oligodendrogliome de bas grade), grade 3 (astrocytome ou oligodendrogliome anaplasique), ou grade 4 (glioblastome) (Figure 1.38).

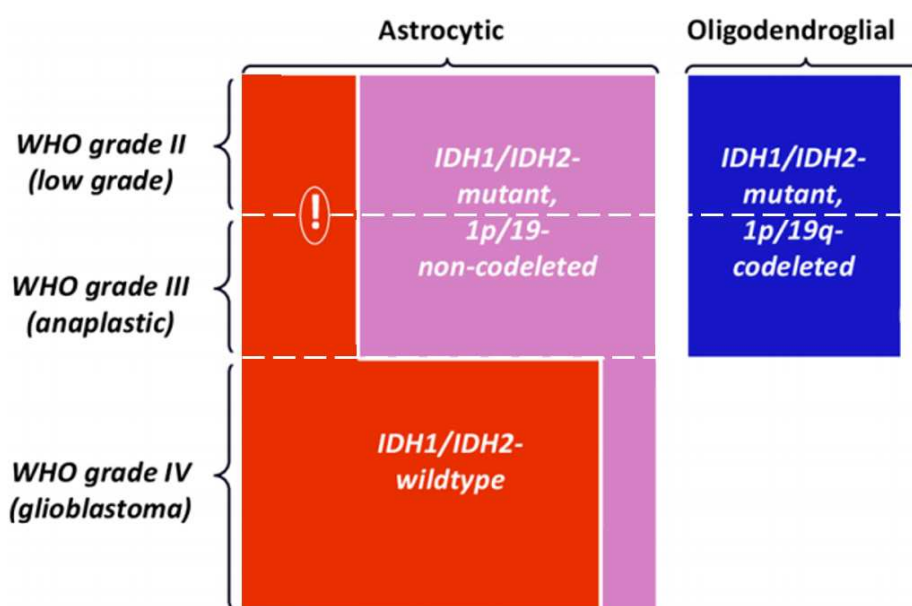


FIGURE 1.38 – Classification OMS 2016 des gliomes diffus. La plupart des gliomes appartiennent à une de ces trois catégories moléculaires : IDH non muté (en rouge) parmi lesquels certains grade 2 ou 3 se comporte comme des glioblastomes (!), IDH muté sans co-délétion 1p/19q (en rose), ou IDH muté avec co-délétion 1p/19q (en bleu). Histologiquement, les gliomes IDH non muté ou muté sans co-délétion 1p/19q ont généralement un phénotype astrocytaire, et les gliomes IDH muté avec co-délétion 1p/19q un phénotype oligodendroglial. Extrait de Wesseling and Capper (2018).

Les recherches sur les paramètres moléculaires et leur importance dans la classification sont cependant en évolution rapide. Une nouvelle classification a en effet vu le jour en 2021 (Weller et al., 2021, Louis et al., 2021), avec par exemple la perte de l'expression nucléaire d'ATRX ou la mutation du promoteur de TERT devenant des paramètres moléculaires d'importance (Figure 1.39). De plus, il est à souligner que cette nouvelle classification n'intègre plus d'astrocytomes IDH non muté ; ceux-ci étant re-qualifiés en tant que glioblastomes IDH non muté.

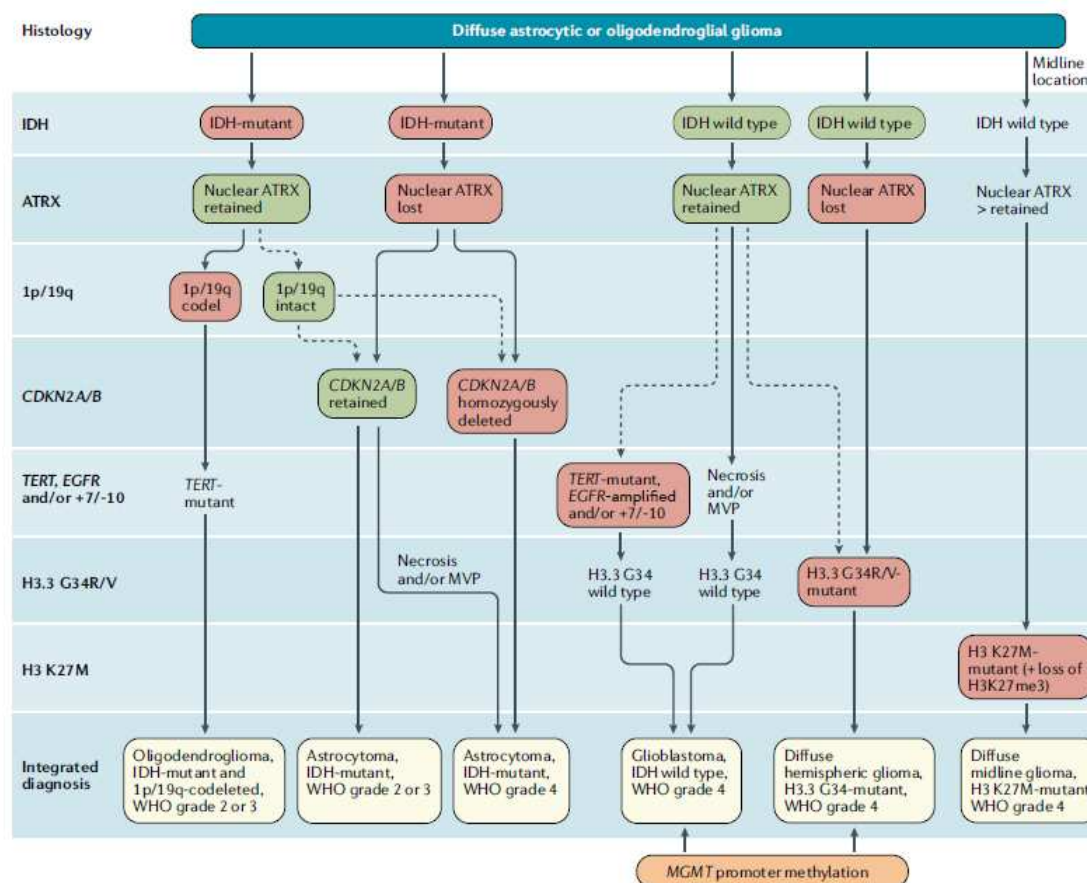


FIGURE 1.39 – Évolution de la classification OMS 2016 des gliomes diffus (Weller et al., 2021).

1.5.3 Place de l'imagerie TEP aux acides aminés dans les gliomes

Grâce à ses excellentes performances en termes de résolution spatiale, de contraste entre tissus mous et à sa relativement large disponibilité, l'IRM avec injection de produit de contraste constitue la référence des modalités d'imagerie en neuro-oncologie, tant pour le diagnostic que pour le suivi évolutif des gliomes. Cependant, la prise de contraste en IRM est dépendante d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique et est donc plutôt un indicateur d'agressivité tumorale au diagnostic, même si environ 25% des tumeurs de bas grade peuvent présenter une discrète prise de contraste (Obara et al., 2020) et 20% à 30% des tumeurs de haut grade une absence de prise de contraste (Mandonnet et al., 2003). La prise de contraste en IRM peut également être influencée par les traitements préalables en situation d'évaluation de la réponse thérapeutique. Un effet de pseudo-progression est généralement observé dans les trois premiers mois après la radiothérapie et ne doit pas être confondu avec une récurrence tumorale. Au-delà de ces 3 mois, des événements plus tardifs comme la radionécrose peuvent aussi provoquer des faux positifs en IRM et présenter une prise de contraste évoquant une lésion résiduelle (Brandsma et al., 2008).

Dans ce contexte, l'imagerie TEP utilisant des acides aminés radiomarqués a su démontrer son intérêt et sa complémentarité à l'IRM dans la caractérisation et le suivi des gliomes (Albert et al., 2016). En effet, la caractéristique de ces radiotraceurs est qu'ils sont transportés au sein des cellules tumorales par des transporteurs transmembranaires dédiés aux volumineux acides aminés, appelés *large amino-acid transporters* de type 1 et 2 (LAT 1 et 2), qui sont surexprimés par les cellules tumorales (Papin-Michault et al., 2016, Youland et al., 2013) ne nécessitant ainsi pas de rupture de la barrière hémato-

encéphalique. De plus, les acides aminés radiomarqués possèdent un meilleur contraste lésionnel que le ^{18}F -FDG classiquement utilisé en oncologie notamment pour les lésions de bas grade à cause de l'avidité physiologique du cerveau pour le glucose comme montré par [Chen et al. \(2006\)](#). Parmi les radiotraceurs aux acides aminés, trois sont couramment utilisés en routine clinique :

1. la 1-méthyl- ^{11}C -methionine (^{11}C -MET) est le premier analogue historique dérivant d'acide aminé et le plus étudié à ce jour ([Herholz et al., 1998](#)). Cependant, il présente l'inconvénient de nécessiter la présence d'un cyclotron à proximité du site d'utilisation en raison de la période de décroissance radioactive courte du radio-élément ^{11}C ($t_{1/2} = 20,4$ min), rendant son utilisation clinique courante marginale. Le marquage fluoré de la méthionine n'est pas utilisé car chimiquement instable ;
2. la O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET) est un radiotraceur fluoré avec une demi-vie plus adaptée ($t_{1/2} = 110$ min) à la routine clinique. Son utilisation pour l'imagerie des gliomes est croissante depuis son apparition en 1999 ([Wester et al., 1999](#)) et est aujourd'hui le radiotraceur aux acides aminés le plus présent dans la littérature.
3. la 3,4-dihydroxy-6- ^{18}F -fluoro-L-phenylalanine (^{18}F -FDOPA) est un radiotraceur fluoré précurseur de la dopamine permettant l'exploration fonctionnelle du système dopaminergique pré-synaptique dans le cadre de syndrome parkinsonien ([Morbelli et al., 2020](#)) mais aussi, dans une moindre mesure, pour l'étude des tumeurs cérébrales, comme décrit pour la première fois en 1996 ([Heiss et al., 1996](#)). Ce radiotraceur est aussi utilisé dans le cadre des tumeurs neuro-endocrines faisant de la ^{18}F -FDOPA un radiotraceur plus économique à produire. Il présente une fixation physiologique du striatum pouvant gêner la délimitation de la tumeur mais pouvant néanmoins servir d'organe de référence avec une fixation spécifique.

La ^{18}F -FDOPA est le radiotraceur utilisé à Nancy pour les examens TEP de gliomes et sera donc principalement développé dans cette thèse.

La ^{18}F -FDOPA présente une sensibilité élevée pour les tumeurs cérébrales. Il est toutefois important de rappeler que 20 à 30% des gliomes de bas grade peuvent être non hyperfixants en TEP à la ^{18}F -FDOPA, dont 60% isométaboliques et 40% photopéniques ([Galdiks et al., 2019b](#), [Zaragori et al., 2021a](#)). En France, l'autorisation de mise sur le marché de la ^{18}F -FDOPA dans les gliomes est limitée à l'indication de suspicion de récurrence tumorale. Toutefois, la littérature scientifique et les recommandations internationales et en particulier celles du groupe RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) mettent en avant son intérêt en complément de l'IRM à tous les stades de la prise en charge, y compris en contexte diagnostique ([Law et al., 2019](#), [Albert et al., 2016](#)). En effet, la TEP à la ^{18}F -FDOPA peut également permettre de guider la réalisation de biopsies stéréotaxiques, d'aider à la prédiction du grade et du statut moléculaire, au diagnostic différentiel, et de permettre de planifier de façon plus précise que l'IRM seule la définition des volumes d'intérêt en radiothérapie ou en planification chirurgicale ([Walter et al., 2012](#), [Vergier et al., 2020](#)). De plus, la TEP à la ^{18}F -FDOPA a une valeur pronostique, et peut être à l'origine de modifications de la prise en charge ([Patel et al., 2018](#)). L'ensemble des indications de TEP aux acides aminés en contexte neuro-oncologique est rappelé dans la Figure 1.40.

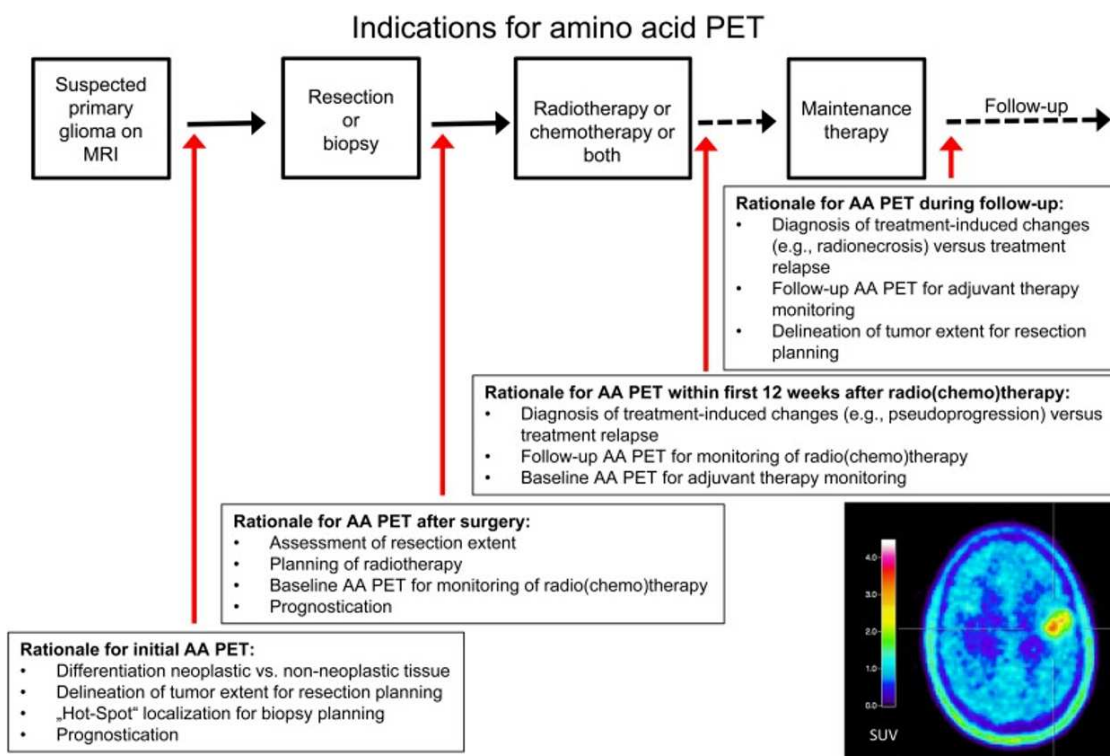


FIGURE 1.40 – Résumé des indications de la TEP aux acides aminés d’après les recommandations du groupe RANO. Extrait de Albert et al. (2016).

1.5.4 TEP à la ^{18}F -FDOPA dans les gliomes en routine clinique

La description d’une TEP à la ^{18}F -FDOPA dans les gliomes en routine clinique sera réalisée en trois étapes avec dans un premier temps le protocole d’acquisition puis l’analyse des images avec enfin la performance des analyses utilisées en routine clinique.

Protocole d’acquisition Le protocole recommandé par les associations européennes et américaines de médecine nucléaire indique que le patient doit suivre un jeûne protéique préalable d’au moins 4 heures pour éviter l’éventuelle compétition entre les acides aminés apportés par l’alimentation et l’acide aminé administré (Law et al., 2019).

Une prémédication par Carbidopa une heure avant l’injection peut être réalisée afin d’augmenter la biodisponibilité de la ^{18}F -FDOPA au niveau du cerveau et cervelet en inhibant la décarboxylase périphérique et en réduisant le métabolisme périphérique de la ^{18}F -FDOPA (Hoffman et al., 1992). Elle n’est cependant pas préconisée dans les recommandations car très peu utilisée dans ce contexte (Law et al., 2019).

L’acquisition commence par l’image TDM qui sera utilisée pour la correction d’atténuation suivie d’une acquisition statique ou dynamique. L’acquisition statique est une acquisition d’une durée de 20 min et commençant 10 min après l’injection. L’acquisition dynamique quant à elle commence à l’injection du radiotraceur, qui est effectuée sur la table d’examen, et s’étend sur 30 min. Cette dernière est recommandée par le groupe neurologie de la société française de médecine nucléaire (Verger et al., 2020) mais aussi pour la ^{18}F -FET par les groupes internationaux (Law et al., 2019), avec cependant un temps d’acquisition de 40 min. Dans ce cas, l’image statique est reconstruite *a posteriori* en utilisant les données acquises entre la 10^{ème} et la 30^{ème} minute.

Analyse des images En imagerie neuro-oncologique, y compris en TEP à la ^{18}F -FDOPA, l'analyse des images en pratique clinique est dans un premier temps visuelle. Afin d'améliorer la visualisation des structures et obtenir une information complémentaire, l'image statique est recalée et fusionnée avec une image IRM de pondération T1 à haute résolution spatiale pour laquelle une injection de gadolinium a été réalisée, comme illustré sur la Figure 1.41.C, ou, si elle n'est pas disponible, une image en pondération T2 FLAIR.

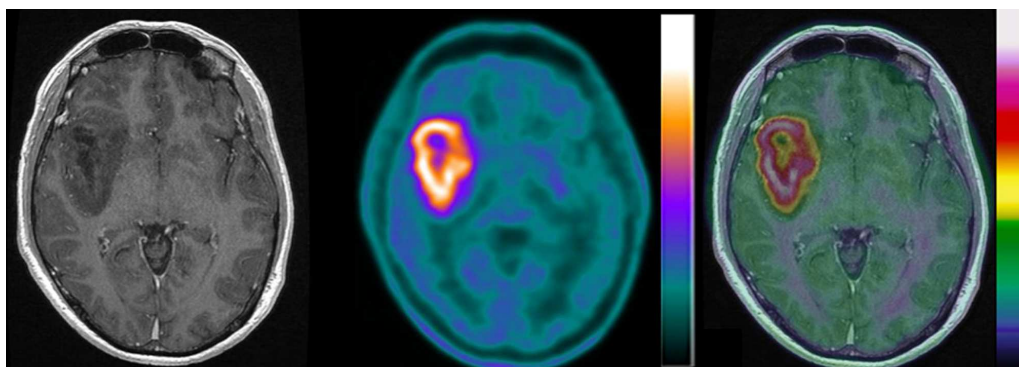


FIGURE 1.41 – Caractérisations morphologique et fonctionnelle d'un astrocytome fronto-insulaire droit sans mutation IDH et sans co-délétion 1p/19q chez un patient de 30 ans. A. IRM en coupes axiales avec pondération T1 et injection de gadolinium, la tumeur ne montre pas de prise de contraste. B. TEP à la ^{18}F -FDOPA qui montre une hyperfixation tumorale. C. Images fusionnées TEP/IRM. Extrait de Verger et al. (2020).

Dans un second temps, une analyse semi-quantitative est effectuée avec les paramètres, appelés paramètres statiques, dérivés du SUV (Équation 1.2). Ceux-ci se sont imposés en pratique clinique, notamment sous la forme de ratios de SUV entre les régions tumorales et des régions saines, ce qui a pour avantage de faciliter les comparaisons inter-individuelles. En effet, les valeurs de SUV enregistrées en TEP aux acides aminés dans le cadre de la neuro-oncologie ne sont pas fiables car influencées par le sexe du patient notamment (Verger et al., 2018b). Les ratios utilisés évaluent le rapport de SUV entre la tumeur et le striatum (*tumor-to-striatum ratio*, TSR) et entre la tumeur et le cerveau sain (*tumor-to-brain ratio*, TBR). Un exemple des volumes d'intérêt utilisés sur la tumeur, le cerveau sain et le striatum pour l'extraction des différents types de SUV est présenté en Figure 1.42.

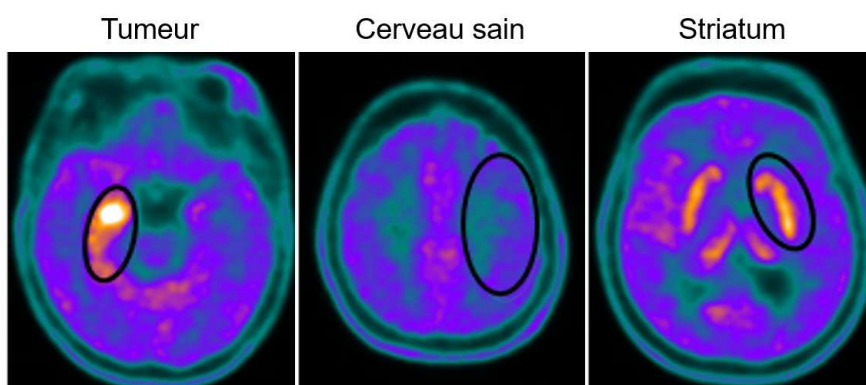


FIGURE 1.42 – Exemples de volume d'intérêt utilisés en routine clinique pour récupérer les valeurs de fixation dans les différentes structures. Le signal du cerveau sain est soit récupéré depuis une région d'intérêt positionnée sur une coupe unique soit depuis un volume d'intérêt en positionnant la même région sur plusieurs coupes successives Unterrainer et al. (2017).

Comme les outils disponibles en routine clinique ne permettent pas de réaliser des segmentations automatiques aisément, les structures sont délimitées par des volumes sphériques ou ellipsoïdaux. De plus, en routine clinique, les ratios sont généralement effectués entre les SUV_{max} des différentes régions, ce dernier étant plus robuste à la variabilité inter-opérateur. Le volume métabolique est le dernier paramètre statique couramment utilisé. Il est calculé comme le volume de la tumeur après segmentation de la partie métaboliquement active. Cette segmentation s'effectue à partir d'un seuil adapté au patient. Il est fixé par des recommandations internationales comme étant égal à la moyenne relevée dans le striatum sain (Law et al., 2019). Cependant, ce seuil est controversé car certaines tumeurs, et en particulier les bas grades, présentent une fixation spécifique mais d'une valeur inférieure au striatum comme mentionné par Cicone et al. (2019a) laissant suggérer plutôt un seuil basé sur la fixation du cerveau sain comme recommandé en ^{18}F -FET.

Performance des paramètres statiques Pour la détection tumorale, Chen et al. (2006) ont montré sur une population de 81 patients atteints de gliomes nouvellement diagnostiqués qu'un $TSR_{max} > 0,75$ permet de différencier une lésion tumorale du tissu sain environnant avec une sensibilité, une spécificité et une exactitude diagnostique de respectivement 98%, 86% et 95%. Dans la même étude, les performances du rapport de $TBR_{max} > 1,3$ étaient relativement comparables, avec une sensibilité, une spécificité et une exactitude de respectivement 95%, 86%, et 93%.

Concernant le *grading* tumoral, Janvier et al. (2015) ont montré dans une population de 31 patients que les paramètres statiques de la TEP à la ^{18}F -FDOPA permettent de différencier de façon non invasive au diagnostic initial les gliomes de bas grade (grade 2) de ceux de haut grade (grades 3 et 4) avec une sensibilité, une spécificité et une AUC de respectivement 71%, 100% et 0,85 pour un $TBR_{mean} > 1,33$.

Dans une méta-analyse récente, Xiao et al. (2019) confirment ces résultats pour le diagnostic tumoral où la sensibilité combinée, la spécificité combinée et l'AUC combinée de 13 études étaient respectivement de 90% [86%; 93%], 75% [65%; 83%] et $0,85 \pm 0,05$ mais aussi pour le *grading* tumoral avec l'analyse de 7 études pour une sensibilité combinée de 88% [81%; 93%], une spécificité combinée de 73% [64%; 81%] et une AUC égale à $0,89 \pm 0,03$.

En situation de suspicion de récurrence, les paramètres statiques semblent performants pour identifier une progression tumorale avec par exemple le TBR_{max} présentant une sensibilité, une spécificité et une AUC respectivement de 95%, 86% et 0,94 dans l'étude de Karunanithi et al. (2013) portant sur 28 patients. Ces résultats se sont vus confirmés l'année suivante sur une population de 110 patients où le TSR_{mean} présentait une AUC de $0,82 [0,72; 0,91]$ (Herrmann et al., 2014).

1.5.5 Analyse dynamique en TEP aux acides aminés pour les gliomes

Comme pour d'autres indications, l'analyse dynamique en TEP aux acides aminés pour les gliomes permet d'accéder à un autre type d'information et peut être utile là où les paramètres statiques sont mis en défaut. En effet, même si la fixation des radiotraceurs aux acides aminés est associée à l'expression des LAT dans les gliomes (Papin-Michault et al., 2016, Youland et al., 2013), la cinétique du métabolisme peut être plus influencée par la perfusion des gliomes et ainsi reliée à la néovascularisation de la tumeur (Liesche et al., 2019). Elle doit ainsi être vue comme un complément à l'analyse statique et n'est pas amenée à remplacer cette dernière. De nombreuses études ont cherché à établir les performances de l'analyse dynamique majoritairement avec la ^{18}F -FET mais très peu avec la ^{11}C -MET due à sa courte période radioactive. La plupart des études sur l'analyse dynamique ont utilisé une modélisation semi-quantitative, avec une information résumée en deux paramètres extraits du volume d'intérêt à savoir le TTP qui représente

le temps entre le début d'injection et la valeur maximale dans la TAC et la pente, qui est obtenue par régression linéaire de la phase tardive de la TAC. Deux indications principales peuvent être dénotées : (1) les gliomes nouvellement diagnostiqués pour lesquels aucun traitement n'a encore été initié au moment de l'imagerie et (2) les gliomes potentiellement en récurrence imaged au cours ou après un traitement. Les études et résultats présentés ci-dessous sont résumés dans le Tableau A.1, A.2 et A.3 respectivement pour la ^{18}F -FET, la ^{11}C -MET et la ^{18}F -FDOPA.

1.5.5.1 Caractérisation des gliomes au diagnostic initial

L'hypothèse de l'analyse dynamique est que les gliomes agressifs, c'est-à-dire de haut grade et/ou IDH non muté, sont caractérisés par une fixation élevée du radiotracer dans les premières minutes après l'injection dans la phase de *wash-in* puis suivie d'une phase de *wash-out* lors de laquelle la TAC décroît. Concernant les gliomes moins agressifs, c'est-à-dire de bas grade et/ou IDH muté, il est observé une TAC en croissance lente et constante avec les valeurs de fixation maximale atteintes dans les derniers points temporels. Comme proposé par Pöpperl et al. (2007), le *wash-out* observé dans les gliomes agressifs peut être relié à la densité en micro-vaisseaux et l'expression des LAT mais aussi à une rupture de la barrière hémato-encéphalique.

L'analyse dynamique a d'abord montré son efficacité dans le *grading* tumoral avec des études se basant sur l'ancienne classification de l'OMS de 2007 (Louis et al., 2007). Dès 2007, Pöpperl et al. (2007) ont montré dans une population de 54 patients en ^{18}F -FET une séparation des gliomes de haut grade (*high grade gliomas*, HGG) et des gliomes de bas grade (*low grade gliomas*, LGG) avec une sensibilité de 94%, une spécificité de 100% et une AUC de 0,97 en utilisant un paramètre nommé *individual time course* mesurant la somme des différences entre deux images successives pondérées par la durée les séparant. Toujours avec de la ^{18}F -FET, Calcagni et al. (2011) a confirmé ces résultats sur 32 patients avec un seuil de 25 min sur le TTP donnant une sensibilité, une spécificité et une exactitude diagnostique respectivement de 87%, 100% et 94%. Du côté de la ^{18}F -FDOPA, deux études de Schiepers et al. (2007) et Nioche et al. (2013) ont étudié cette question avec une modélisation compartimentale respectivement à 2 et 1 compartiment(s) tissulaire(s). Dans des populations de respectivement 37 et 33 patients, le paramètre k_1 était un facteur prédictif pour la séparation LGG et HGG avec pour l'étude de Nioche et al. (2013) une sensibilité à 60% et une spécificité 100% pour un seuil égal à $0,193 \text{ min}^{-1}$. Plus récemment, des résultats similaires ont été présentés par Girard et al. (2021) à la fois avec une analyse compartimentale à 1 compartiment tissulaire en étudiant les paramètres k_1 (seuil : $0,131 \text{ min}^{-1}$, sensibilité : 48%, spécificité 100%, exactitude diagnostique 63%, AUC : 0,79) et k_2 (seuil : $0,085 \text{ min}^{-1}$, sensibilité : 61%, spécificité 100%, exactitude diagnostique 72%, AUC : 0,79) ; et pour une analyse semi-quantitative avec le TTP (seuil : 13,3 min, sensibilité : 61%, spécificité 89%, exactitude diagnostique 69%, AUC : 0,76) laissant penser qu'il est possible d'obtenir des performances égales à l'analyse compartimentale. Enfin en ^{11}C -MET, une étude s'est intéressée à la séparation de sous-types histologiques basés sur la classification de 2007 et a montré qu'il était possible de séparer les gliomes avec un phénotype oligodendroglial, oligodendrogliome et oligoastrocytome, des astrocytomes de grade 2 avec un TTP $> 27,5 \text{ min}$ ayant une sensibilité, une spécificité et une exactitude diagnostique respectivement de 75%, 81% et 80% (Nomura et al., 2018).

Concernant la nouvelle classification OMS de 2016 (Louis et al., 2016), la plupart de l'information prédictive concernant les paramètres moléculaires, et notamment la mutation IDH dont la présence est facteur de bon pronostic, est fournie par les paramètres dynamiques de la TEP aux acides aminés dans des études effectuées avec de la ^{18}F -FET :

1. Verger et al. (2018c) ont identifié les deux paramètres dynamiques, le TTP et la pente, comme

facteurs prédictifs de la mutation IDH chez 90 patients avec une sensibilité, spécificité, une exactitude diagnostique et une AUC respectivement de 86%, 60%, 72% et 0,75 pour un TTP > 25 min et respectivement de 81%, 60%, 70% et 0,75 pour une pente > $-0,26 \text{ SUV}\cdot\text{h}^{-1}$;

2. [Vettermann et al. \(2019\)](#) ont confirmé ces résultats sur une population de 270 patients toujours avec le TTP (seuil : 12,5 min, sensibilité : 65%, spécificité 91%, exactitude diagnostique 79%). Le TTP était toujours un facteur prédictif de la mutation IDH dans une sous-population de 90 patients d'intérêt clinique plus élevé, à savoir des tumeurs sans prise de contraste en IRM et donc d'aspect moins agressif (seuil : 12,5 min, sensibilité : 48%, spécificité 97%, exactitude diagnostique 84%) ;
3. [Lohmann et al. \(2018\)](#) ont étudié les paramètres dynamiques au sein d'une analyse radiomique. Le meilleur paramètre dynamique était la pente avec une sensibilité, une spécificité, une exactitude diagnostique et une AUC respectivement de 58%, 90%, 80% et $0,79 \pm 0,05$ pour une pente > $0,3 \text{ SUV}\cdot\text{h}^{-1}$. Ce paramètre était conservé lors de combinaisons avec des caractéristiques de l'analyse radiomique.

Les paramètres dynamiques prennent aussi toute leur place quand il s'agit de différencier le devenir des patients, en termes de survie sans progression (*progression free survival*, PFS) et de survie globale (*overall survival*, OS), dans des sous-groupes histologiques d'intérêt comme c'est le cas des études de [Jansen et al. \(2015\)](#) et [Thon et al. \(2015\)](#) respectivement pour les astrocytomes de bas grade et les astrocytomes de haut grade avec de la ^{18}F -FET. Toujours en ^{18}F -FET, dans un sous-groupe de 79/300 patients avec un astrocytome IDH muté et contrairement aux paramètres statiques, le TTP était un facteur prédictif de la PFS et de l'OS avec un TTP plus long associé à un meilleur devenir du patient ([Suchorska et al., 2018](#)). Une étude similaire a été réalisée sur les gliomes IDH non muté avec cette fois encore un TTP plus long associé avec une PFS plus élevée alors que les paramètres statiques n'étaient pas prédictifs du devenir du patient ([Bauer et al., 2020](#)). De plus, le TTP était un facteur prédictif indépendant de l'OS dans un modèle de Cox multivarié intégrant aussi des variables cliniques ([Bauer et al., 2020](#)).

L'étude de la valeur pronostique de la TEP aux acides aminés est intéressante pour les gliomes de bas grade, notamment ceux ne présentant pas de prise de contraste à l'IRM. Malgré cette caractéristique, ces gliomes peuvent être des gliomes de haut grade ou avoir des paramètres moléculaires de mauvais pronostic pour le patient induisant une progression rapide et doivent donc être détectés le plus tôt possible. Ainsi, dans une étude en ^{18}F -FET sur 71 gliomes supposément de bas grade selon l'IRM par [Jansen et al. \(2012\)](#), une forme de courbe décroissante était associée à une valeur prédictive positive de 74% pour la prédiction des gliomes de haut grade alors qu'une forme de courbe croissante était associée à une valeur prédictive négative de 95%. Cette même forme de courbe était aussi fortement prédictive de plus courtes PFS, OS et temps jusqu'à la transformation anaplasique dans une étude sur 30 astrocytomes de bas grade ([Jansen et al., 2014](#)). Ces résultats sont corrélés avec ceux, plus récents, de [Kunz et al. \(2019\)](#) sur une cohorte de 98 patients sans prise de contraste à l'IRM. Cette étude a montré que des TACs homogènement croissantes, localement décroissantes ou homogènement décroissantes étaient associées à 85%, 47% et 19% de taux de survie à 5 ans.

Enfin, une évolution a été initiée dans l'analyse dynamique de la TEP aux acides aminés avec l'étude d'images paramétriques, même si pour l'instant cette évolution est restreinte à la ^{18}F -FET. La difficulté réside à trouver des paramètres permettant de résumer ces images paramétriques. [Vomacka et al. \(2018\)](#) a étudié des images paramétriques de TTP pour le *grading* tumoral et la prédiction de paramètres moléculaires. Les auteurs ont construit des analogues d'histogramme intensité-volume en utilisant le TTP à la place de l'intensité. Cette méthode était prédictive des deux questions cliniques étudiées. De leur côté, [Blanc-Durand et al. \(2018a\)](#) ont effectué un clustering de leurs TACs avec un algorithme de type K-moyennes

adapté aux séries temporelles et ont ensuite mesuré le pourcentage de chaque classe de TACs dans le volume d'intérêt. Deux des trois classes de TACs étaient prédictives de la mutation IDH tout comme le TTP et la pente extraits depuis l'ensemble du volume d'intérêt. Du côté de la ^{11}C -MET, [Martens et al. \(2021\)](#) ont modéliser leurs données cinétiques voxel à voxel à l'aide d'une PCA permettant d'obtenir une valeur pour chaque composante dans chaque voxel. Le minimum, le maximum et la moyenne des distributions de ces composantes dans chaque tumeur n'étaient cependant pas prédictifs de la mutation IDH ou de la co-délétion 1p/19q.

1.5.5.2 Détection de gliomes en récidive

Pour des gliomes ayant déjà reçu un traitement, [Pöpperl et al. \(2006\)](#) et [Nioche et al. \(2013\)](#) ont montré qu'il était possible de prédire le grade tumoral respectivement avec le TTP sur 45 patients en ^{18}F -FET (seuil : 30 min, sensibilité : 85%, spécificité 88%) et la constante d'échange k_1 d'un modèle à 1 compartiment tissulaire sur 10 patients en ^{18}F -FDOPA (seuil : 0,194 min^{-1} , sensibilité : 88%, spécificité 100%). Par ailleurs, [Kratochwil et al. \(2014\)](#) ont montré qu'aucun paramètre dynamique extrait d'un modèle à 2 compartiments tissulaires n'était prédictif du grade tumoral à la fois en ^{18}F -FET et en ^{18}F -FDOPA chez les mêmes 16 patients.

Cependant, l'information pronostique trouvée au diagnostic initial est plus compliquée à reproduire lors de la recherche de récidives dans les gliomes. En effet, dans cette indication, la valeur pronostique des paramètres statiques semble plus élevée que celle des paramètres dynamiques en ^{18}F -FET ([Galldiks et al., 2015](#), [Pyka et al., 2018](#), [Maurer et al., 2019](#)). En ^{18}F -FDOPA, ([Wardak et al., 2014](#)) ont montré que le pourcentage d'évolution entre deux examens de paramètres extraits d'un modèle à 2 compartiments tissulaires n'était pas prédictif de l'OS dans une cohorte de 21 gliomes de haut grade. Néanmoins, du côté de l'imagerie paramétrique, [Debus et al. \(2018\)](#) ont montré que, sur 16 gliomes de haut grade en ré-irradiation, la médiane de la distribution de k_1 dans le volume d'intérêt était prédictive de la PFS et de l'OS avec un modèle à 2 compartiments tissulaires en ^{18}F -FET.

1.5.6 Analyse radiomique en TEP aux acides aminés pour les gliomes

L'analyse radiomique couplée à des modélisations par intelligence artificielle est encore très marginale en TEP aux acides aminés pour les gliomes. Très peu d'études sont disponibles et la plupart ont été revues par [Lohmann et al. \(2020b\)](#) incluant des études reposant sur des caractéristiques extraites par apprentissage profond ou de celles effectuées à partir de l'IRM qui ne seront pas abordées ici. D'un point de vue théorique, les paramètres statiques et dynamiques présentés ci-dessus devraient être inclus dans les caractéristiques radiomiques. Cependant, par souci de clarté, ces paramètres seront considérés à part pour la suite du manuscrit et les caractéristiques radiomiques ne concerneront que les caractéristiques présentées dans la Partie 1.3.2.2, dont certaines sont redondantes avec les paramètres statiques. Les études et résultats abordés ci-dessous sont résumés dans le Tableau A.4.

Avec 113 patients ayant un gliome de haut grade, l'étude de [Pyka et al. \(2016\)](#) est la première utilisant l'analyse radiomique dans le contexte étudié, en cherchant à classifier les gliomes de grade 3 et de grade 4 avec de la ^{18}F -FET. Cette étude n'utilise pas de jeu de données de validation et a montré une AUC égale à 0,83 sur le jeu de données d'entraînement avec un algorithme d'analyse discriminante linéaire et 3 caractéristiques sélectionnées pas à pas sur les 8 initiales.

Plusieurs études se sont ensuite intéressées à la classification des gliomes selon des paramètres moléculaires. C'est notamment le cas de [Lohmann et al. \(2018\)](#) qui ont montré, sur 84 patients et avec 39 caractéristiques extraites, qu'une combinaison de 2 caractéristiques dans une régression logistique permettait

d'obtenir une exactitude diagnostique de 80% sur une CV à 10 blocs pour la prédiction de la mutation IDH en ^{18}F -FET. De leur côté, Qian et al. (2020) se sont intéressés à prédire la méthylation de MGMT, facteur de bon pronostic, chez 69 patients atteints d'un glioblastome. Ils montrent, avec 3/1450 caractéristiques dans un algorithme RF, une exactitude diagnostique de 80% et 78% respectivement pour leur validation à l'aide d'une CV à 5 blocs et leur jeu de données de test, issu de la même population. Cependant, ces résultats diffèrent de l'étude de Haubold et al. (2020) qui a étudié la capacité de l'analyse radiomique en ^{18}F -FET pour prédire de nombreux paramètres moléculaires dans une étude sur 42 patients avec 1607 caractéristiques et en utilisant 20 répétitions de CV à 3 blocs pour valider leurs résultats. Pour les paramètres moléculaires suscités, à savoir la mutation IDH et la méthylation de MGMT, les AUCs des meilleurs modèles étaient de 0,64. Cependant, ils ont montré une forte capacité de prédiction pour la co-délétion 1p/19q avec une AUC de 0,86. Les meilleurs résultats de Lohmann et al. (2018) pour la prédiction de la mutation IDH peuvent s'expliquer par l'utilisation des paramètres dynamiques, absents de l'étude de Haubold et al. (2020), et particulièrement performants pour caractériser ce paramètre moléculaire.

Afin de prédire la survie globale, Papp et al. (2018) ont extraits 48 caractéristiques depuis les images de 70 patients avec une validation des performances sur 1000 répétitions d'une séparation du jeu de données. L'AUC et l'exactitude diagnostique du meilleur modèle utilisant une discrétisation absolue, comme recommandé par IBSI, était respectivement de 0,91 et 90%. Cependant, ce modèle intégrait des caractéristiques cliniques et ex-vivo qui représentent les caractéristiques les plus importantes pour le modèle. En effet, le modèle seulement basé sur l'imagerie présentait une AUC et une exactitude diagnostique moins importantes avec respectivement 0,73 et 74%.

Enfin, pour les gliomes en récurrence, une étude en ^{18}F -FET s'est portée sur la différenciation entre récurrence et pseudo-progression où l'IRM est mise en défaut. Une sous-population de 30 des 102 patients de l'étude ont été séparés afin de constituer le jeu de données de test, la validation ayant été effectuée à l'aide d'une CV à 5 blocs sur les patients restants. L'algorithme RF a été entraîné à partir de 4 caractéristiques, sur les 944 initiales après élimination récursive, pour une AUC et une exactitude diagnostique respectivement de 0,74 et 86% pour le jeu de validation et de 0,74 et 70% pour le jeu de test (Lohmann et al., 2020a).

Pour conclure, il est important de mentionner que les méthodologies utilisées sont très variables ce qui rend difficile la comparaison entre les études. De plus, certaines études n'ont pas été abordées ici car il était difficile d'évaluer la méthodologie utilisée. Les détails fournis dans les publications ne permettent généralement pas la reproductibilité de l'étude par manque d'information et de clarté de celle-ci. De plus, la tendance est à l'augmentation du nombre de caractéristiques initiales notamment avec l'extraction des caractéristiques depuis des images filtrées. Ces études se reposent plus sur l'intelligence artificielle pour effectuer leur classification avec des méthodes d'apprentissage automatique. Elles cherchent à obtenir les meilleures performances sans pour autant se prêter à une interprétation biologique des caractéristiques mises en jeu, qui seraient de toute façon quasiment impossible à réaliser.

1.6 Contexte général et objectifs

Aux débuts de cette thèse, en 2018, l'analyse d'un examen TEP à la ^{18}F -FDOPA pour les gliomes considérait seulement les paramètres statiques, de manière similaire à ce qui était réalisé dans la plupart des services de médecine nucléaire travaillant avec la TEP aux acides aminés. À l'air de la médecine personnalisée et du diagnostic moléculaire, il est essentiel d'être capable de développer une imagerie diagnostique de précision fournissant autant d'information que possible.

Des études en TEP dynamique à la ^{18}F -FET ont montré qu'un modèle semi-quantitatif se basant sur l'extraction du TTP et de la pente dans la phase tardive de la TAC était prometteur. Ces paramètres dy-

namiques ont l'avantage d'être facile à extraire dans le cadre de la routine clinique. Dans le même temps, l'analyse radiomique est un domaine émergent et de plus en plus utilisé en TEP pour caractériser l'hétérogénéité tumorale, marqueur potentiel de l'agressivité tumorale, avec des résultats très prometteurs. Extraire plus d'information de l'image peut aider à mieux caractériser les gliomes au diagnostic initial et/ou mieux prédire de le devenir du patient. Toutes les acquisitions TEP à la ^{18}F -FDOPA effectuées dans le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy, à partir de 2012, sont des acquisitions dynamiques. Ainsi, toute l'information nécessaire à des analyses dynamiques était disponible, même si elle n'était pas exploitée au moment de l'acquisition des données.

Cette thèse a donc pour objectif de :

- valider et optimiser les méthodes pour l'analyse dynamique ;
- évaluer le potentiel des caractéristiques dynamiques et radiomiques comme biomarqueur d'intérêt ;
- optimiser les paramètres de reconstruction et les paramètres inhérent à l'analyse dynamique ;
- développer une solution logicielle pour intégrer ces différentes caractéristiques dans le processus d'interprétation des examens en routine clinique.

1.6.1 Valider et optimiser les méthodes pour l'analyse dynamique

L'analyse dynamique en TEP à la ^{18}F -FET a récemment donné des résultats encourageants, notamment pour la caractérisation non invasive des gliomes au diagnostic initial effectué selon la classification OMS de 2016 des gliomes, en utilisant une analyse dynamique avec modélisation semi-quantitative comme décrit dans les recommandations internationales (Law et al., 2019). Même si les trois principaux radiotraceurs aux acides aminés reposent sur le même mécanisme d'entrée dans les cellules gliales via les transporteurs LAT, ils ne fournissent pas nécessairement les mêmes informations (Verger et al., 2017b, Kameyama and Umeda-Kameyama, 2017). Comme les cinétiques sous-jacentes de la ^{18}F -FDOPA sont bien plus complexes (Huang et al., 1991b, Wardak et al., 2014) que celle de la ^{18}F -FET (Wester et al., 1999, Debus et al., 2018, Thiele et al., 2009), la première partie du Chapitre 2 de cette thèse évalue la capacité du modèle semi-quantitatif d'extraire l'information contenue dans la TAC tumorale en ^{18}F -FDOPA comparé à des modèles plus complexes comme le modèle compartimental de la ^{18}F -FDOPA (Wardak et al., 2014).

Une autre problématique spécifique aux examens TEP à la ^{18}F -FDOPA est la question de la prémédication par Carbidopa comme indiqué dans la description du protocole (Partie 1.5.4). Cette prémédication est recommandée en imagerie TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la maladie de Parkinson (Morbelli et al., 2020) car cela permet d'accroître la fixation striatale du radiotraceur mais n'est pas recommandé pour les gliomes (Law et al., 2019), même si les recommandations concernant les gliomes sont seulement basées sur le fait que la plupart des études n'utilisent pas de prémédication par Carbidopa. Les effets de la Carbidopa sur les caractéristiques dynamiques et radiomiques dans les gliomes sont ainsi encore à caractériser de même que les potentielles différences d'effet entre les gliomes et le cerveau sain. Il y avait aussi un réel besoin pour notre service de déterminer la meilleure façon d'harmoniser des données obtenues à partir des différents protocoles de prémédication par Carbidopa utilisés depuis 2012. Par conséquent, la deuxième partie du Chapitre 2 s'intéresse aux effets de la prémédication par Carbidopa sur les caractéristiques statiques, dynamiques et radiomiques des gliomes afin de définir une méthode capable d'harmoniser ces caractéristiques dans une population avec prémédication hétérogène.

1.6.2 Évaluer les performances des caractéristiques dynamiques et radiomiques

Après avoir validé la méthodologie, le Chapitre 3 évalue les performances des paramètres dynamiques comme biomarqueurs des gliomes pour les deux indications principales dans notre service : la caractérisa-

tion des gliomes au diagnostic initial et la détection de gliomes en récurrence. L'objectif principal de ces études était d'établir les bases de notre compréhension de l'imagerie TEP dynamique en ^{18}F -FDOPA pour les gliomes avant de répondre à des questions spécifiques qui pourraient être plus pertinentes pour les neuro-oncologues et les neuro-chirurgiens. Bien que les deux études présentées dans le Chapitre 3 utilisent des analyses statistiques différentes, adaptées à la question clinique, l'objectif commun était d'évaluer la performance des paramètres dynamiques comparée à celle des paramètres statiques utilisés en routine clinique. Pour les gliomes nouvellement diagnostiqués, l'objectif était d'essayer de prédire de manière non-invasive les paramètres moléculaires de la classification 2016 de l'OMS. Dans le cadre de la détection des gliomes en récurrences, nous cherchions à déterminer si la prédiction du devenir du patient était possible en TEP à la ^{18}F -FDOPA.

Le Chapitre 4 cherche à savoir si les paramètres dynamiques étaient toujours aussi performants pour la prédiction des paramètres moléculaires des gliomes au diagnostic initial lorsqu'ils étaient associés à des caractéristiques radiomiques. Cette question trouve son origine dans le fait que l'analyse radiomique s'est révélée performante depuis quelques années maintenant pour caractériser l'hétérogénéité tumorale et, lorsque couplé à un algorithme de ML, faire le lien avec le phénotype sous-jacent (Hatt et al., 2019). Comparé aux acquisitions statiques, les acquisitions dynamiques demandent des temps d'acquisition plus longs avec l'injection du radiotracer au patient sur la table d'examen donnant lieu à une organisation plus contraignante pour les services de médecine nucléaire. Si les caractéristiques radiomiques montrent de meilleures performances que les paramètres dynamiques, la question se pose alors de savoir s'il est nécessaire d'effectuer une acquisition dynamique qui est plus coûteuse en termes d'organisation plutôt qu'une simple acquisition statiques couplée à une analyse radiomique. En outre, comme évoqué dans le Chapitre 4, la construction d'un modèle de ML spécifiquement adapté à l'analyse des gliomes représente un défi particulier dû au faible nombre de patients atteints de gliomes et au déséquilibre dans l'incidence des différents paramètres moléculaires dans les gliomes.

2

Validation and optimization of dynamic ^{18}F -FDOPA PET analysis methods

2.1 Dynamic ^{18}F -FDOPA PET imaging for newly diagnosed gliomas: is a semi-quantitative model sufficient?

2.1.1 Résumé

L'analyse dynamique semi-quantitative en TEP à la ^{18}F -FET permet de prédire de façon non-invasive avec de hautes performances la mutation IDH dans les gliomes au diagnostic initial. Cette méthode paraît adaptée à ce radiotracteur du fait de la non métabolisation de la ^{18}F -FET dans les cellules conduisant à sa modélisation par un modèle compartimental simple à 1 compartiment tissulaire réversible. Cependant, le modèle cinétique sous-jacent de la ^{18}F -FDOPA est complexe, ce qui soulève la question du bien-fondé de l'utilisation de cette analyse semi-quantitative par rapport à des modèles compartimentaux plus sophistiqués.

45 patients atteints de gliomes nouvellement diagnostiqués avec des acquisitions dynamiques de TEP à la ^{18}F -FDOPA ont été inclus. Chez ces patients, les TACs extraites des tumeurs ont été analysées à l'aide de modèles semi quantitatifs avec ou sans région de référence (Ref SQ et SQ respectivement), de modèles graphiques de Logan avec fonction d'entrée (Logan) ou région de référence (Ref Logan), et d'un modèle compartimental à deux tissus validé pour l'imagerie TEP au ^{18}F -FDOPA dans les gliomes (2TC). Les paramètres extraits ont été testés pour la prédiction de la mutation IDH. Les performances de chaque modèle pour la prédiction de la mutation IDH ont été évaluées globalement, c'est-à-dire en utilisant des analyses multivariées de tous les paramètres inclus dans le modèle, par des analyses de l'AUC.

Le modèle SQ, avec une AUC de 0,733, a montré des performances similaires aux autres modèles qui présentaient respectivement une AUC de 0,814, 0,670, 0,785, 0,863 pour Ref SQ, Logan, Ref Logan, et 2TC ($p \geq 0,11$ pour les comparaisons par paire avec les autres modèles). Le paramètre TTP du modèle

SQ a montré la meilleure performance diagnostique parmi tous les paramètres pris individuellement avec une exactitude diagnostique de 75,7% pour la prédiction de la mutation IDH.

Même si le modèle cinétique de la ^{18}F -FDOPA est complexe, l'utilisation du modèle SQ conduit à des performances similaires pour la prédiction de la mutation IDH que d'autres modèles, y compris les modèles compartimentaux. Cependant, la non significativité de la supériorité des performances du modèle 2TC sur le modèle SQ est probablement due à un manque de puissance. Néanmoins, cela valide l'utilisation du modèle SQ au moins dans un premier temps afin d'introduire l'analyse dynamique des images TEP de la ^{18}F -FDOPA en routine clinique.

2.1.2 Introduction

Dynamic analysis using a semi-quantitative (SQ) model is widely used for ^{18}F -FET PET applications in neuro-oncology and is recommended by the international guidelines (Law et al., 2019). The model indeed yields high predictive performances for answering several different clinical questions such as the detecting IDH mutation in newly diagnosed gliomas. Due to its association with overall patient survival (Eckel-Passow et al., 2015), this molecular parameter is considered to be one of the most important parameters in the WHO 2016 classification (Louis et al., 2016).

The ^{18}F -FET semi-quantitative model is a simple model that can be easily transposed to clinical routine practice. It extracts two parameters directly from the TAC:

1. the TTP measures the time from the beginning of the acquisition to the maximal TAC value;
2. the slope which is obtained by linear regression of the late phase of the TAC.

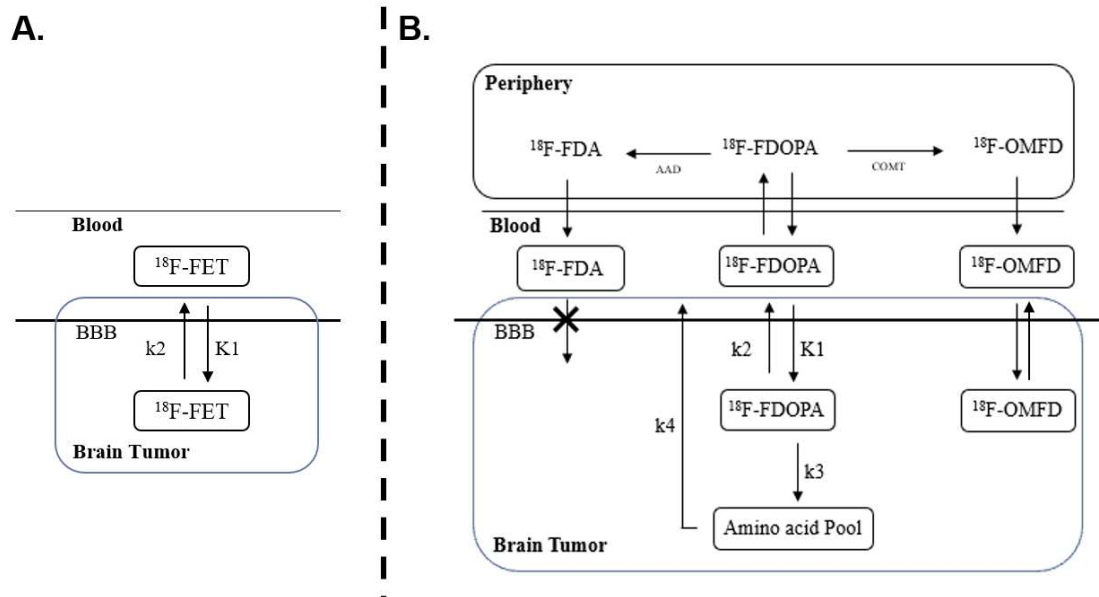


Figure 2.1 – Tracer kinetic models in brain tumor; ^{18}F -FET (A.) and ^{18}F -FDOPA as reported by (Wardak et al., 2014) (B.).

This simple modeling is adapted for ^{18}F -FET because, unlike other radiolabeled amino-acid, ^{18}F -FET is not metabolized by cells (Wester et al., 1999) and can be modeled by a one tissue reversible compartmental (1TC) model with reliable fit and stable rate constants (Thiele et al., 2009, Bolcaen et al., 2016, Debus et al., 2018, Koopman et al., 2020). In contrast, the ^{18}F -FDOPA kinetics in glioma involve a much more complex

model which has to date only been partially characterized, with questions such as the fate of the radiotracer once it is taken up by the tumor cell remaining to be resolved (Schiepers et al., 2007, Wardak et al., 2014). Several studies have shown differences in the kinetics of the two radiotracers both in cells (Pasi et al., 2020) and in patients (Kratochwil et al., 2014). Unlike ^{18}F -FET, ^{18}F -FDOPA is metabolized to ^{18}F -labelled metabolites (METS) and ^{18}F -labelled L-3,4-dihydroxy-6-fluoro-3-O-methylphenylalanine (OMFD) in peripheral tissues, and OMFD is able to cross the blood-brain barrier bidirectionally making it another input function. Due to this complexity, a two tissue compartmental (2TC) model only using one input function was developed and validated for ^{18}F -FDOPA PET in gliomas (Schiepers et al., 2007, Wardak et al., 2014) by the same team who proposed the full compartmental model initially developed for Parkinson's disease (Huang et al., 1991b). The compartmental models of ^{18}F -FET and ^{18}F -FDOPA are presented in Figure 2.1.

The previous work published on dynamic analysis with ^{18}F -FDOPA only considered a compartmental analysis with either the 2TC model (Schiepers et al., 2007, Wardak et al., 2014, Kratochwil et al., 2014) or the 1TC model Nioche et al. (2013). Although these models are more straightforward than the original model, they still require an input function that is difficult to obtain in clinical routine practice as seen in Section 1.2.2.1. The SQ model would be a valuable alternative in terms of its a transposition into clinical routine and to help improve harmonization between centers to develop the dynamic analysis of ^{18}F -FDOPA PET. However, there are currently no studies that assess the capacity of the SQ model to extract the information from the ^{18}F -FDOPA glioma TAC compared to other dynamic models such as compartmental models which are often considered the gold standard.

We therefore investigated the diagnostic performances of the SQ model to predict IDH mutation in newly diagnosed gliomas compared to other graphical and compartmental models. We retrospectively selected thirty-seven patients investigated by ^{18}F -FDOPA PET for newly diagnosed gliomas, in the nuclear medicine department of the Nancy university hospital, between February 2018 and June 2020. Patients included satisfied the following selection criteria : (1) neuropathological diagnosis based on the WHO 2016 classification (Louis et al., 2016), (2) a maximum of 150 days, for diffuse gliomas, and 60 days, for glioblastomas, from the ^{18}F -FDOPA PET to ensure that there was no malignant transformation of the tumor between the time of the neuropathological diagnosis and the PET acquisition (Verger et al., 2018c), (3) available raw-data for *a posteriori* reconstruction and (4) visually abnormal uptake to exclude gliomas with isometabolic and photopenic uptake (Galdiks et al., 2019a, Zaragori et al., 2021a). The included patients were part of a clinical study named RADDOPAG ("Évaluation de l'utilisation des radiomiques dans les examens TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la caractérisation des gliomes" [Evaluating the use of radiomics in ^{18}F -FDOPA PET scans to characterize gliomas]) approved by the institutional ethics committee (Comité d'Étique du CHRU de Nancy - FRANCE) on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244). This study is currently undergoing minor revision for publication in *Frontiers in Oncology*.

2.1.3 Article

Dynamic ^{18}F -FDopa PET imaging for newly-diagnosed gliomas: is a semi-quantitative model sufficient?

Timothée Zaragori^{1,2}; Matthieu Doyen^{1,2}; Fabien Rech^{3,4}; Marie Blonski^{4,5}; Luc Taillandier^{4,5}; Laëtitia Imbert^{1,2}; Antoine Verger * ^{1,2}

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

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

³*Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Department of Neurosurgery, F-54000, Nancy, France;*

⁴*Université de Lorraine, Centre de Recherche en Automatique de Nancy CRAN, CNRS UMR 7039, F-54000, Nancy, France;*

⁵*Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Department of Neuro-oncology, F-54000, Nancy, France.*

Address for correspondence:

Prof. Antoine Verger, M.D., Ph.D.

Médecine Nucléaire, Hôpital de Brabois, CHRU-Nancy, Allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France.

Tel: (+33)3.83.15.39.09; Fax: (+33).3.83.15.38.39; E-mail: a.verger@chru-nancy.fr

Word count: 5725

Running-title: ^{18}F -FDOPA dynamic model comparison

ABSTRACT

Purpose: Dynamic amino-acid PET has become essential in neuro-oncology regards its prognostic value notably to non-invasively predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutations in newly-diagnosed gliomas. However, most of these results were achieved using a semi-quantitative dynamic analysis while the underlying kinetic model of ^{18}F -FDOPA is complex. Our current study wants to assess whether a semi quantitative analysis indeed captures all the clinically relevant information contained in time-activity curves in comparison to the more sophisticated graphical and compartmental models for the prediction of the IDH mutation.

Methods: Thirty-seven tumour time-activity curves from ^{18}F -FDOPA PET dynamic acquisitions of newly-diagnosed gliomas were analysed using a semi quantitative model considering the classical parameters with (SQ) or without reference region (Ref SQ), or considering parameters of a fit function (SQ Fit), a graphical Logan model with input function (Logan) or reference region (Ref Logan), and a two-tissue compartmental model validated for ^{18}F -FDOPA PET imaging in gliomas (2TCM). The overall predictive performance of each model for predicting IDH mutations was assessed, by an area under the curve (AUC) comparison of multivariate analyses of all parameters included in the model.

Results: SQ model with an AUC of 0.733 showed comparable performances to other models with AUCs of 0.752, 0.814, 0.693, 0.786, 0.863, respectively corresponding to SQ Fit, Ref SQ, Logan, Ref Logan and 2 TCM ($p \geq 0.10$ for the pairwise comparisons with other models). SQ time-to-peak parameter had the best diagnostic performance relative to all individual parameters with an accuracy of 75.7%.

Conclusions: The SQ model circumvents the complexities of the ^{18}F -FDOPA kinetic model and yields similar performances compared to other models most notably the compartmental model for predicting IDH mutations. This validates the application of the SQ model for the dynamic analysis of ^{18}F -FDOPA PET images in routine clinical practice for newly-diagnosed gliomas.

Keywords: DOPA; PET; compartmental modelling; dynamic analysis; glioma; IDH mutation

INTRODUCTION

As an adjunct to MRI, amino-acid PET imaging provides additional diagnostic and prognostic information in newly-diagnosed gliomas (1), as has been demonstrated for the most frequently used radiolabelled amino-acids O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET) (2), ^{11}C -methionine (^{11}C -MET) (3), and 6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA (^{18}F -FDOPA) (4). Dynamic acquisitions are most commonly performed with ^{18}F -FET and ^{18}F -FDOPA whilst dynamic ^{11}C -MET acquisitions are rare, and limited by the short, 20 min, half-life of this radiolabelled amino acid (5).

Dynamic ^{18}F -FET and ^{18}F -FDOPA acquisitions recently showed encouraging predictive performances for the non-invasive characterisation of IDH mutation status in newly-diagnosed gliomas (2,4), which is considered to be one of the most important molecular parameters in gliomas according to the World Health Organisation's (WHO) 2016 classification (6). These results were obtained using a semi-quantitative model, initially developed from dynamic ^{18}F -FET PET imaging, that can be easily transposed to clinical routine (7). The model relies on the extraction of two parameters from the time activity curve (TAC) namely time-to-peak (TTP) which is the time between the beginning of the dynamic acquisition and the maximal TAC value and the late phase slope of the TAC. This simple model is currently recommended for dynamic ^{18}F -FET PET analyses (8). The same dynamic analysis has also been successfully transposed to ^{18}F -FDOPA dynamic images with the time-to-peak parameter demonstrating a promising 74% accuracy for predicting the presence of IDH mutations in newly-diagnosed gliomas (4).

The simple dynamic ^{18}F -FET PET modelling approach can be applied because, unlike other radiolabelled amino-acids, ^{18}F -FET is not metabolised in cells (9). Indeed, several studies have shown that ^{18}F -FET kinetics are best modelled using a one-tissue reversible compartmental model with reliable fit and stable kinetic parameters (10–12). By comparison, the ^{18}F -FDOPA kinetics in gliomas involve a much more complex model which is to date only partially characterised (13,14) because initial models were developed in the context of assessing Parkinson's disease (15). The complexities of the ^{18}F -FDOPA kinetic model arise from its different peripheral and intracellular metabolic pathways. ^{18}F -FDOPA is metabolised into ^{18}F -labelled metabolites (METS) and ^{18}F -labelled L-3,4-dihydroxy-6-fluoro-3-O-methylphenylalanine (OMFD) in the periphery, with OMFD able to cross the blood-brain barrier bi-directionally. In addition, and unlike ^{18}F -FET, ^{18}F -FDOPA is metabolised inside cells as part of the dopaminergic pathway even though it is unclear whether this holds true for tumour cells. A two-tissue compartmental model only using one input function was nevertheless previously validated for ^{18}F -FDOPA imaging in gliomas (13,14). However, to the best of our knowledge, there are currently no studies which validate the use of semi-quantitative dynamic models and their application in routine practice, or which compare this semi-quantitative dynamic model to other dynamic models, such as the validated compartmental ^{18}F -FDOPA PET imaging model, in gliomas (13,14).

The current study therefore aims to validate the use of a semi-quantitative model to investigate ^{18}F -FDOPA dynamic analyses compared to more sophisticated graphical and compartmental models to predict IDH mutations in newly-diagnosed gliomas.

MATERIALS AND METHODS

Patients

We retrospectively selected newly-diagnosed glioma patients for whom ^{18}F -FDopa PET had been performed as part of the initial tumour characterisation, in the Department of Nuclear

Medicine at the CHRU of Nancy, between February 2018 and June 2020. The final selection included: (i) patients with a neuropathological diagnosis based on the WHO 2016 classification (6) and with a maximum delay from the time of the ^{18}F -FDopa PET of 150 days for diffuse grade II or III gliomas and 60 days for glioblastomas (2,4), (ii) patients with available raw-data for a-posteriori reconstruction and, (iii) patients with a visually abnormal ^{18}F -FDopa uptake, i.e. by excluding isometabolic and photopenic gliomas (16,17). The institutional ethics committee (Comité d’Ethique du CHRU de Nancy - FRANCE) approved the evaluation of retrospective patient data on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244). This research complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

^{18}F -FDopa PET Acquisition and Image Reconstruction

Patients were instructed to fast for at least 4 hours prior to the examination, and were pre-medicated with Carbidopa one hour prior to the examination to increase tracer uptake in the brain (13). Patients were scanned with a digital Vereos PET/CT camera (Vereos, Philips, Cleveland, Ohio). Immediately after recording CT images (100 kV, 80 mAs), a 30-min 3D list-mode PET acquisition was initiated concomitantly to the bolus injection of 2MBq of ^{18}F -FDOPA per kilogram of body weight. Static PET images were reconstructed from the list mode data acquired 10 to 30 min post-injection (8,18). Dynamic images were reconstructed using two different temporal sampling protocols depending on the dynamic analyses carried out. Where an input function was required, the temporal sampling protocol was similar to what was recommended in the EANM/SNMMI guidelines, i.e. 12 frames of 5 s, 6 frames of 10 s, 6 frames of 30 s, 5 frames of 60 s and 4 frames of 300 s (8). The temporal sampling protocol consisted of 30 x 60 s frames for the models not requiring any input function (19).

Static images were reconstructed using the time-of-flight information and a high-resolution protocol with the OSEM 3D algorithm (2 iterations, 10 subsets, a deconvolution of the point spread function (PSF) and 256 x 256 x 164 voxels of 1 x 1 x 1 mm³) while a protocol with a lower spatial resolution was used for dynamic images to limit the level of noise, i.e. 3 iterations, 15 subsets, without PSF and 128 x 128 x 82 voxels of 2 x 2 x 2 mm³ (20).

All images were corrected for attenuation using CT, dead time, random and scattered coincidences during the reconstruction process.

Segmentation

On static images, the healthy brain uptake was initially measured using a merged volume of interest (VOI) consisting of a crescent-shaped region of interest manually positioned on three consecutive slices of the unaffected hemisphere so as to comprise both white and gray matter, while the tumour VOI was segmented semi-automatically using a threshold of 1.6 healthy brain SUV_{mean} as previously recommended (19,21,22). The arterial input function VOI was subsequently placed into the internal carotid using initial dynamic frames to identify early vascular phases (23).

All volumes of interest were segmented using the LifeX software (lifexsoft.org) (24) and were visually inspected by an experienced physician (A.V.) to ensure the quality of the methods applied. Healthy brain was considered as the reference region due to its non-specific uptake, where required (21).

Extraction of time-activity curves

For dynamic images reconstructed using the protocol with 30 x 60 s frames, each dynamic frame was first registered to the associated CT image, in order to correct for any potential patient movement during the acquisition (25). These transformations, representing the evolution of the patient’s movements over time, were interpolated to the time frames of the other protocol for models involving an input function. Indeed, the first frames from images

reconstructed with models involving an input function are very short and suffer from noise, which makes the registration very challenging.

Blood and brain time-activity curves (TACs) were extracted by retrieving the SUV_{mean} for each frame in their respective VOI. Tumour TACs were computed by retrieving the SUV_{mean} for each frame in the volume corresponding to the SUV_{peak} of the tumour VOI on the static image, to represent the most aggressive part of the tumour (19).

Input Function Pre-processing

Since no arterial blood sampling was performed in this study, an image-derived input function was used for analyses that required one. TACs representing the evolution of the arterial blood activity were obtained from internal carotid VOIs, and were fitted using linear interpolation to the peak followed by a tri-exponential function after the peak (26). The fitted blood TAC was then corrected from the spill-out effect whose coefficient has been estimated at 0.51 (27). In the case of ^{18}F -FDOPA, the plasma ^{18}F -FDOPA TAC is obtained after correcting for OMFD as well as other METS created in the peripheral tissues (15). This plasma ^{18}F -FDOPA TAC can be obtained from the blood TAC if the haematocrit level and the proportion of each ^{18}F -labelled entity in the respective plasma TACs are known (14). These values were retrieved from the literature, specifically from Huang et al. (15) who used a haematocrit of 40% and from Melega et al. (28) who reported the metabolite proportions for patients pre-medicated with 100 mg of Carbidopa which is identical to the pre-medication schedule of our patients. To extrapolate the proportion of metabolites at any time, the measured fractions of plasma radioactivity were fitted using the following equations for the plasma fractions of DOPA, OMFD, and METS respectively:

$$\begin{aligned} f_{DOPA}(t)_p &= 1 - 0.36902735 \times (2 - e^{-0.03915133t} - e^{-0.03915214t}) \\ f_{OMFD}(t)_p &= 0.24080881 \times (1 - e^{-0.03251229t}) + 0.43768904 \times (1 - e^{-0.03251228t}) \\ f_{METS}(t)_p &= 1 - f_{OMFD}(t)_p - f_{DOPA}(t)_p \end{aligned}$$

where t is the time in minutes.

Dynamic models

The pre-processing steps and input data for each dynamic model are presented in Figure 1.

Semi-quantitative models

To overcome noise effects, tumour TACs were first fitted using non-linear least square optimisations and a specific tumour vascularisation function (patent WO/2008/053268, entitled "Method and System for Quantification of Tumoral Vascularization") (4,19,29):

$$SUV(t) = \begin{cases} 0, & t < t^* \\ a_0 + (a_1 - a_0) \left(\frac{A + \left(\frac{(t - t^*)^p}{a_2} \right)}{B + \left(\frac{(t - t^*)^q}{a_2} \right)} \right), & t \geq t^* \end{cases}$$

with t^* a constant for taking into account the delay before the arrival of the radiotracer, a_0 being the baseline intensity thus fixed here at 0, a_1 is linked to the maximal value of the contrast agent uptake, a_2 is linked to the rise time to the peak intensity, p is a coefficient related to the increase in intensity, q is a coefficient related to the decrease in intensity, and A and B are arbitrary parameters.

Semi quantitative (SQ) model parameters, time-to-peak (TTP) and slope, were respectively computed as the time from the beginning of the dynamic acquisition to the maximum uptake value and as the slope of the linear regression of the data between the 10th and 30th minute (4). Semi quantitative fitting parameters (SQ Fit) (a_1 , a_2 , p , q , A and B) extracted from the equation of the fit were also assessed. The reference semi quantitative (Ref SQ) model was conducted as an assessment of other studies where tumor-to-normal brain ratio dynamic values were used to overcome the Carbidopa effect (4,19,29) even though such

normalisation was not needed in this study. For this purpose, healthy brain TACs were also fitted similarly to tumour TACs, and TAC_{ratio} representing the evolution of the ratio between tumour and brain fitted TACs were computed. TTP_{ratio} and $\text{slope}_{\text{ratio}}$ were computed from the TAC_{ratio} similarly to what was done for tumour TACs.

Graphical models

Among all graphical models available, the Logan graphical model (30) with the computation of the equilibrium volumes of distribution is particularly suited to ^{18}F -FDOPA in gliomas since there is no evidence that ^{18}F -FDOPA is trapped in tumours (13). The Logan graphical model (Logan) was performed with the slope computed between 15 and 30 min p.i. as previously suggested (13). The equilibrium volumes of distribution V_{ed} and $\text{Int}_{\text{Logan}}$ were computed respectively as the slope and the intercept of the graphical model. This model was also performed using a healthy brain reference region (Ref Logan) as it can be done with the Patlak graphical model in ^{18}F -FDOPA PET imaging in parkinsonian syndromes (31). Two parameters were also extracted with regression between 15 and 30 min, namely the distribution volume ratio (DVR) and the relative residence time (RRT) computed respectively as the slope and the negative of intercept of the graphical model with the reference region.

Compartmental model

The model used was a simplified two-tissue compartmental model (2TCM) adapted from the original publication of Huang et al. (15) and already validated for compartmental analysis of ^{18}F -FDOPA imaging in gliomas (14). Four rate constants (K_1, k_2, k_3, k_4) as well as the blood volume fraction (V_b) were estimated by fitting the two-tissue compartmental model to tumour TACs. The net influx rate constant K_i was computed from the previously estimated four rate constants as $K_i = (K_1 \times k_3)/(k_2 + k_3)$.

Statistical Analysis

Categorical variables are expressed as numbers and percentages and continuous variables as medians [first quartile; third quartile] because variables did not follow a normal distribution. Intergroup comparisons were performed with the Chi-squared test for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables.

For the overall comparison of the different kinetic models, parameters belonging to the same model were used to construct a multivariate model. This multivariate model was a general linear model with variables selected automatically in a stepwise manner with both forward and backward selection minimising the Akaike Information Criterion. Comparisons of performance of the final models were carried out with the one-sided comparison of superiority pairwise Delong tests (32).

The ability of each individual extracted parameter to predict an IDH mutation was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves from which area under the curve (AUC), sensitivity, specificity and accuracy were computed. The optimal threshold was determined by selecting the point on the curve closest to (0,1). Spearman coefficients were calculated to assess correlations between each extracted parameter of the different models.

p values were adjusted using the Benjamini-Hochberg correction and p values lower than 0.05 were considered significant. Analyses were performed with the R software version 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

Patients

Thirty-seven patients (median age of 58.3 [20.3; 79.9] years, 16 (43%) women) were included in this study. According to the WHO 2016 classification of gliomas, 8 gliomas (22%) were classified as IDH-mutant astrocytomas (among whom 1 anaplastic glioma), 7 (19%) as IDH-wildtype astrocytomas (among whom 4 anaplastic gliomas), 5 (14%) as IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas, 16 (43%) as IDH-wildtype glioblastomas and 1 (3%) as IDH-mutant glioblastoma.

Dynamic models

The SQ model with an AUC of 0.733 showed similar performances to other models with AUCs of 0.752, 0.814, 0.693, 0.786, 0.863, respectively corresponding to the SQ Fit, Ref SQ, Logan, Ref Logan and 2 TCM ($p \geq 0.10$ for the pairwise comparisons with the other models) (Table 1 and Figure 2). No significant differences were found in the pairwise comparisons of other dynamic models ($p > 0.05$).

Detailed diagnostic performances of all parameters taken individually and correlations between individual parameters are presented in Table 2 and Figure 3 respectively. The TTP parameter from the SQ model showed the best accuracy (75.7 %) among all the parameters examined. The other SQ parameter, namely slope, also had a strong diagnostic performance with an accuracy of 73.0%, which is within the range of performances for parameters from the Ref SQ and Ref Logan models (respective accuracies of 73.0% and 70.3% for both TTP_{ratio} and Slope_{ratio} and both DVR and RRT). Despite its high overall performance, none of the parameters obtained with the 2TCM model were significant for predicting IDH mutations ($p > 0.14$). SQ parameters were highly correlated with Ref SQ Slope_{ratio}, a_2 parameter from SQ Fit and the intercepts from Logan and Ref Logan, namely Int_{Logan} and RRT respectively. On the other hand, parameters from the 2 TCM model did not correlate with parameters from other models. Most parameters extracted from this model were highly correlated. Representative examples of gliomas are shown in Figure 4.

DISCUSSION

The present study compared different models of ¹⁸F-FDOPA kinetics to assess whether the SQ model, which is currently recommended for use in clinical routine with amino-acid PET, is specifically suited to a ¹⁸F-FDOPA PET dynamic analysis (8). This comparison was performed on a newly-diagnosed gliomas for which the dynamic analysis of amino-acid PET had previously been shown to successfully predict IDH mutation status (2,4,19). The SQ model was found to have a similar performance than the other models including the 2 TCM model, validated for dynamic ¹⁸F-FDOPA PET imaging of gliomas (13,14) (Table 1, Figure 2). Our current study therefore validates the application of the SQ model, to predict IDH mutations by ¹⁸F-FDOPA PET imaging, in clinical routine practice for newly-diagnosed gliomas.

The SQ model has the advantage of being easily integrated into clinical routine with no need for heavy processing, a reference region or an input function. The input function is the basis of the compartmental analysis currently considered as the gold standard. However, an input function is difficult to obtain in clinical routine because it either requires blood sampling or, if extracted directly from images, heavy post-processing and many approximations (see Figure 1) limiting its use in clinical practice.

There has been renewed interest in dynamic PET acquisitions due to significant technological advances in the field, such as digital signal (33) and/or longer field of view of the PET devices. These improvements make dynamic acquisitions accessible to clinical routine practice (34). A simple dynamic model is thus preferable to harmonise protocols across centres and to promote a wider acceptance in the scientific medical community, both among nuclear physicians but also clinicians requiring access to easily understandable and interpretable data.

From a diagnostic performance standpoint our study validates the high diagnostic performances of dynamic ^{18}F -FDOPA PET imaging using the SQ model to predict IDH mutations, with the TTP analysis yielding an accuracy of 75.7%. It should be reminded that identifying IDH-wildtype gliomas, reputed as aggressive entities, with shorter TTP on TACs are not only linked to the concentration of LAT transporters (35) but also to some mechanism of perfusion as shown for ^{18}F -FET (7) and as evoked in our previous papers (4,19). Such performances are within the range of previously published studies reporting accuracies of 74% for the TTP alone (4) and 75% in association with other specific radiomics features of ^{18}F -FDOPA PET imaging (19). It should nevertheless be noted that these latter two studies used a reference region for the SQ model to account for the population heterogeneity as regards Carbidopa pre-medication (4,19,29). In the current study, we report a similar overall performance for the Ref SQ model and the SQ model (Ref SQ AUC: 0.814 [0.671; 0.956], $p = 0.21$ for the pairwise test with SQ model), this validates results obtained in our previous dynamic ^{18}F -FDOPA PET studies (4,19,29). Even though no significant differences were observed between the different models studied, the 2 TCM model provided better performances (AUC: 0.863 [0.734; 0.993], $p = 0.11$ for the pairwise test with SQ model) with parameters that reflect different kinetic information compared to parameters from the other models (Figure 3). However, as explained above, adapting the 2 TCM model to clinical routine would be very challenging and would be more difficult to harmonise between centres.

Among the radiolabelled amino-acids recommended for the assessment of gliomas, ^{18}F -FET and ^{18}F -FDOPA have been demonstrated to have similar semi-quantitative static parameters (36) but different kinetic parameters for tumour grading using compartmental modelling (23). When applying the WHO 2016 classification of gliomas, dynamic parameters for both radiotracers extracted from SQ or Ref SQ models, in the literature, showed similar performances for predicting IDH mutations. An accuracy of 72% was reported for the ^{18}F -FET TTP (2) while an accuracy of 74% was described for the ^{18}F -FDOPA TTP_{ratio} (4). These results are also confirmed in the Lohmann et al. radiomics study which reports a model accuracy of 70% (37). In this study, dynamic parameters were nevertheless particularly pertinent for determining the diagnostic performance. Since the underlying kinetic model of ^{18}F -FDOPA is much more complex than ^{18}F -FET, there was no evidence that a simple model such as SQ model would suffice. Our current study showed that the SQ model is appropriate for interpreting ^{18}F -FDOPA kinetics and that it might be considered in the future guidelines as is currently the case for ^{18}F -FET imaging (8).

The main limitations of our study are related to the assumptions which underpin how the input function was determined. Since no blood sampling was performed for any of our patients, we extrapolated the input function from an image-derived blood TAC that was converted to ^{18}F -FDOPA plasma TAC using a previously published method (14). This method is based on haematocrit data and the proportion of individual metabolites previously reported in the literature (15,28). Since this assumption is not adapted to each patient it can negatively affect results from the model that are dependent of this input function. Moreover, our study used a digital PET device with high count sensitivities which yields a better quality of dynamic images. The values of the different parameters may therefore not be directly comparable to those extracted from noisier dynamic images, captured with older PET devices. This may significantly affect the fitting process that is used for each dynamic model and thus affect the stability and the ability to directly extrapolate our results to other PET devices.

CONCLUSION

Despite the complexity of the ^{18}F -FDOPA kinetics model, our study validates the application of a simple semi-quantitative model, which is currently recommended for amino-acid PET imaging in clinical routine practice, for the prediction of IDH mutations with dynamic

^{18}F -FDOPA PET images. While dynamic parameters play an important role in the interpretation of radiolabelled amino-acid PET imaging in gliomas, our current study shows that the application of this easily transposable method can be extended for ^{18}F -FDOPA PET imaging to the non-invasive characterisation of newly-diagnosed gliomas.

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate: All procedures in studies involving human participants were performed in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the latest amendments of the 1964 Helsinki declaration or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The institutional ethics committee (Comité d’Ethique du CHRU de Nancy - FRANCE) approved the evaluation of retrospective patient data on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244).

Availability of data and materials: All data generated or analysed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

Conflict of interests: All authors declare that they have no conflict of interests.

Funding: None

Author’s contributions: All authors participated either in the: 1) study conception and design or analysis and interpretation of the data, or both (TZ, MD, AV); 2) drafting of the manuscript or revising it critically for important intellectual content (TZ, MD, FR, MB, LT, LI, AV); 3) final approval of the submitted manuscript (FR, MB, LT, LI, AV).

Acknowledgements: The authors thank Petra Neufing for critical review of the manuscript.

REFERENCES

1. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, la Fougère C, Pope W, Law I, Arbizu J, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncol* (2016) **18**:1199–1208. doi:10.1093/neuonc/now058
2. Verger A, Stoffels G, Bauer EK, Lohmann P, Blau T, Fink GR, Neumaier B, Shah NJ, Langen K-J, Galldiks N. Static and dynamic ^{18}F -FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2018) **45**:443–451. doi:10.1007/s00259-017-3846-6
3. Lopci E, Riva M, Olivari L, Raneri F, Soffietti R, Piccardo A, Bizzi A, Navarria P, Ascolese AM, Rudà R, et al. Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2017) **44**:1155–1164. doi:10.1007/s00259-017-3618-3

4. Ginet M, Zaragori T, Marie P-Y, Roch V, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Lamiral Z, Taillandier L, Imbert L, et al. Integration of dynamic parameters in the analysis of 18F-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2020) **47**:1381–1390. doi:10.1007/s00259-019-04509-y
5. Nomura Y, Asano Y, Shinoda J, Yano H, Ikegame Y, Kawasaki T, Nakayama N, Maruyama T, Muragaki Y, Iwama T. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *J Neurooncol* (2018) **138**:649–658. doi:10.1007/s11060-018-2834-4
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)* (2016) **131**:803–820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
7. Pöpperl G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, Kretzschmar HA, Tonn JC, Tatsch K. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* (2006) **47**:393–403.
8. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, la Fougère C, Langen K-J, Lopci E, Lowe V, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2019) **46**:540–557. doi:10.1007/s00259-018-4207-9
9. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Stöcklin G. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* (1999) **40**:205–212.
10. Debus C, Afshar-Oromieh A, Floca R, Ingrisich M, Knoll M, Debus J, Haberkorn U, Abdollahi A. Feasibility and robustness of dynamic 18F-FET PET based tracer kinetic models applied to patients with recurrent high-grade glioma prior to carbon ion irradiation. *Sci Rep* (2018) **8**:14760. doi:10.1038/s41598-018-33034-5
11. Bolcaen J, Lybaert K, Moerman L, Descamps B, Deblaere K, Boterberg T, Kalala J-P, Van den Broecke C, De Vos F, Vanhove C, et al. Kinetic Modeling and Graphical Analysis of 18F-Fluoromethylcholine (FCho), 18F-Fluoroethyltyrosine (FET) and 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET for the Discrimination between High-Grade Glioma and Radiation Necrosis in Rats. *PLOS ONE* (2016) **11**:e0161845. doi:10.1371/journal.pone.0161845
12. Thiele F, Ehmer J, Piroth MD, Eble MJ, Coenen HH, Kaiser H-J, Schaefer WM, Buell U, Boy C. The quantification of dynamic FET PET imaging and correlation with the clinical outcome in patients with glioblastoma. *Phys Med Biol* (2009) **54**:5525–5539. doi:10.1088/0031-9155/54/18/012
13. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA Kinetics in Brain Tumors. *J Nucl Med* (2007) **48**:1651–1661. doi:10.2967/jnumed.106.039321

14. Wardak M, Schiepers C, Cloughesy TF, Dahlbom M, Phelps ME, Huang S-C. 18F-FLT and 18F-FDOPA PET kinetics in recurrent brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2014) **41**:1199–1209. doi:10.1007/s00259-013-2678-2
15. Huang S-C, Yu D-C, Barrio JR, Grafton S, Melega WP, Hoffman JM, Satyamurthy N, Mazziotta JC, Phelps ME. Kinetics and Modeling of 1-6-[¹⁸F]Fluoro-DOPA in Human Positron Emission Tomographic Studies. *J Cereb Blood Flow Metab* (1991) **11**:898–913. doi:10.1038/jcbfm.1991.155
16. Galldiks N, Unterrainer M, Judov N, Stoffels G, Rapp M, Lohmann P, Vettermann F, Dunkl V, Suchorska B, Tonn JC, et al. Photopenic defects on O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine PET: clinical relevance in glioma patients. *Neuro-Oncol* (2019) **21**:1331–1338. doi:10.1093/neuonc/noz083
17. Zaragori T, Castello A, Guedj E, Girard A, Galldiks N, Albert NL, Lopci E, Verger A. Photopenic Defects in Gliomas With Amino-Acid PET and Relative Prognostic Value: A Multicentric 11C-Methionine and 18F-FDOPA PET Experience. *Clin Nucl Med* (2021) **46**:e36–e37. doi:10.1097/RLU.0000000000003240
18. Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karcher G, Taillandier L, Verger A. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin Nucl Med* (2015) **40**:e429–e435. doi:10.1097/RLU.0000000000000897
19. Zaragori T, Oster J, Roch V, Hossu G, Chawki MB, Grignon R, Pouget C, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, et al. ¹⁸F-FDOPA PET for the non-invasive prediction of glioma molecular parameters: a radiomics study. *J Nucl Med* (2021)jnmed.120.261545. doi:10.2967/jnumed.120.261545
20. Salvadori J, Imbert L, Perrin M, Karcher G, Lamiral Z, Marie P-Y, Verger A. Head-to-head comparison of image quality between brain 18F-FDG images recorded with a fully digital versus a last-generation analog PET camera. *EJNMMI Res* (2019) **9**:61. doi:10.1186/s13550-019-0526-5
21. Unterrainer M, Vettermann F, Brendel M, Holzgreve A, Lifschitz M, Zähringer M, Suchorska B, Wenter V, Illigens BM, Bartenstein P, et al. Towards standardization of 18F-FET PET imaging: do we need a consistent method of background activity assessment? *EJNMMI Res* (2017) **7**:48. doi:10.1186/s13550-017-0295-y
22. Cicone F, Carideo L, Minniti G, Scopinaro F. The mean striatal 18F-DOPA uptake is not a reliable cut-off threshold for biological tumour volume definition of glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2019) **46**:1051–1053. doi:10.1007/s00259-019-4276-4
23. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, Haberkorn U, Giesel FL. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncol* (2014) **16**:434–440. doi:10.1093/neuonc/not199
24. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, Pellot-Barakat C, Soussan M, Frouin F, Buvat I. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res* (2018) **78**:4786–4789. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0125

25. Ye H, Wong K-P, Wardak M, Dahlbom M, Kepe V, Barrio JR, Nelson LD, Small GW, Huang S-C. Automated Movement Correction for Dynamic PET/CT Images: Evaluation with Phantom and Patient Data. *PLoS ONE* (2014) **9**:e103745. doi:10.1371/journal.pone.0103745
26. Zanotti-Fregonara P, Hirvonen J, Lyoo CH, Zoghbi SS, Rallis-Frutos D, Huestis MA, Morse C, Pike VW, Innis RB. Population-Based Input Function Modeling for [18F]FMPEP-d2, an Inverse Agonist Radioligand for Cannabinoid CB1 Receptors: Validation in Clinical Studies. *PLoS ONE* (2013) **8**:e60231. doi:10.1371/journal.pone.0060231
27. Martens C, Debeir O, Decaestecker C, Metens T, Lebrun L, Leurquin-Sterk G, Trotta N, Goldman S, Van Simaey G. Voxelwise Principal Component Analysis of Dynamic [S-Methyl-11C]Methionine PET Data in Glioma Patients. *Cancers* (2021) **13**:2342. doi:10.3390/cancers13102342
28. Melega WP, Grafton ST, Huang S-C, Satyamurthy N, Phelps ME, Barrio JR. L-6-[¹⁸F]Fluoro-DOPA Metabolism in Monkeys and Humans: Biochemical Parameters for the Formulation of Tracer Kinetic Models with Positron Emission Tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* (1991) **11**:890–897. doi:10.1038/jcbfm.1991.154
29. Zaragori T, Ginet M, Marie P-Y, Roch V, Grignon R, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Lamiral Z, Taillandier L, et al. Use of static and dynamic [¹⁸F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. *EJNMMI Res* (2020) **10**:1–10. doi:10.1186/s13550-020-00645-x
30. Logan J. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. *Nucl Med Biol* (2000) **27**:661–670. doi:10.1016/s0969-8051(00)00137-2
31. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, Brooks DJ, Darcourt J, Dickson JC, Douglas D, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2020) **47**:1885–1912. doi:10.1007/s00259-020-04817-8
32. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* (1988) **44**:837. doi:10.2307/2531595
33. Salvadori J, Odille F, Verger A, Olivier P, Karcher G, Marie P-Y, Imbert L. Head-to-head comparison between digital and analog PET of human and phantom images when optimized for maximizing the signal-to-noise ratio from small lesions. *EJNMMI Phys* (2020) **7**:11. doi:10.1186/s40658-020-0281-8
34. Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Sachpekidis C. Kinetic modeling and parametric imaging with dynamic PET for oncological applications: general considerations, current clinical applications, and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2020) doi:10.1007/s00259-020-04843-6
35. Dadone-Montaudié B, Ambrosetti D, Dufour M, Darcourt J, Almairac F, Coyne J, Virolle T, Humbert O, Burel-Vandenbos F. [18F] FDOPA standardized uptake values of brain tumors are not exclusively dependent on LAT1 expression. *PloS One* (2017) **12**:e0184625. doi:10.1371/journal.pone.0184625

36. Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S, Buck AK, Bluemel C, Czernin J, Kessler AF, Homola GA, Ernestus R-I, et al. Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* (2014) **55**:1611–1616. doi:10.2967/jnumed.114.140608
37. Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, Steger J, Stoffels G, Blau T, Dunkl V, Kocher M, Viswanathan S, Filss CP, et al. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep* (2018) **8**:13328. doi:10.1038/s41598-018-31806-7

FIGURE CAPTIONS

Figure 1. Workflow showing the pre-processing steps required to perform dynamic analyses for all of the dynamic models used in this study: semi-quantitative model (SQ), reference semi-quantitative model (Reference SQ), Logan model with input function (Logan), Logan model with reference region (Reference Logan) and two-tissue compartmental model (2 TCM).

TBR: tumor-to-brain ratio.

Figure 2. Heatmap of p values for one-sided comparison of superiority pairwise Delong tests of AUC multivariate analyses performed for each dynamic model.

AUC: area-under-the-curve; SQ: Semi-quantitative model; Reference SQ: Reference semi-quantitative model; 2 TCM: two-tissue compartmental model.

Figure 3. Heatmap of Spearman correlation coefficients for individual parameters of each of the models.

Figure 4. A representative IDH wildtype, grade IV glioblastoma and an IDH mutant and 1p/19q co-deleted grade II oligodendroglioma. Fitted results and parameters extracted from all dynamic models used in this study are displayed for each of the two patients: semi-quantitative model (SQ), reference semi-quantitative model (Reference SQ), Logan model with input function (Logan), Logan model with reference region (Reference Logan) and two-tissue compartmental model (2 TCM).

TBR: tumor-to-brain ratio.

Figure 1.

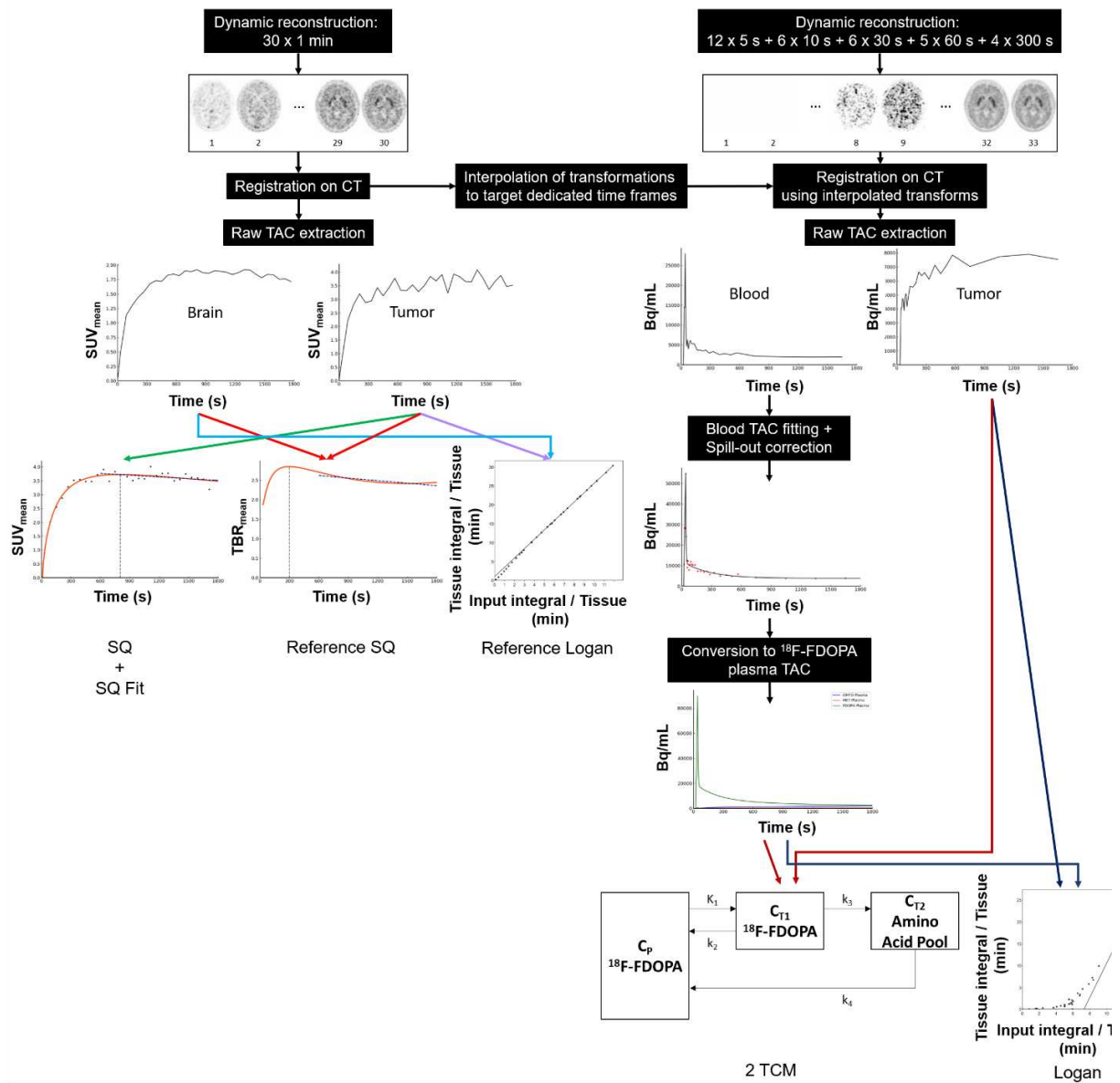


Figure 2.

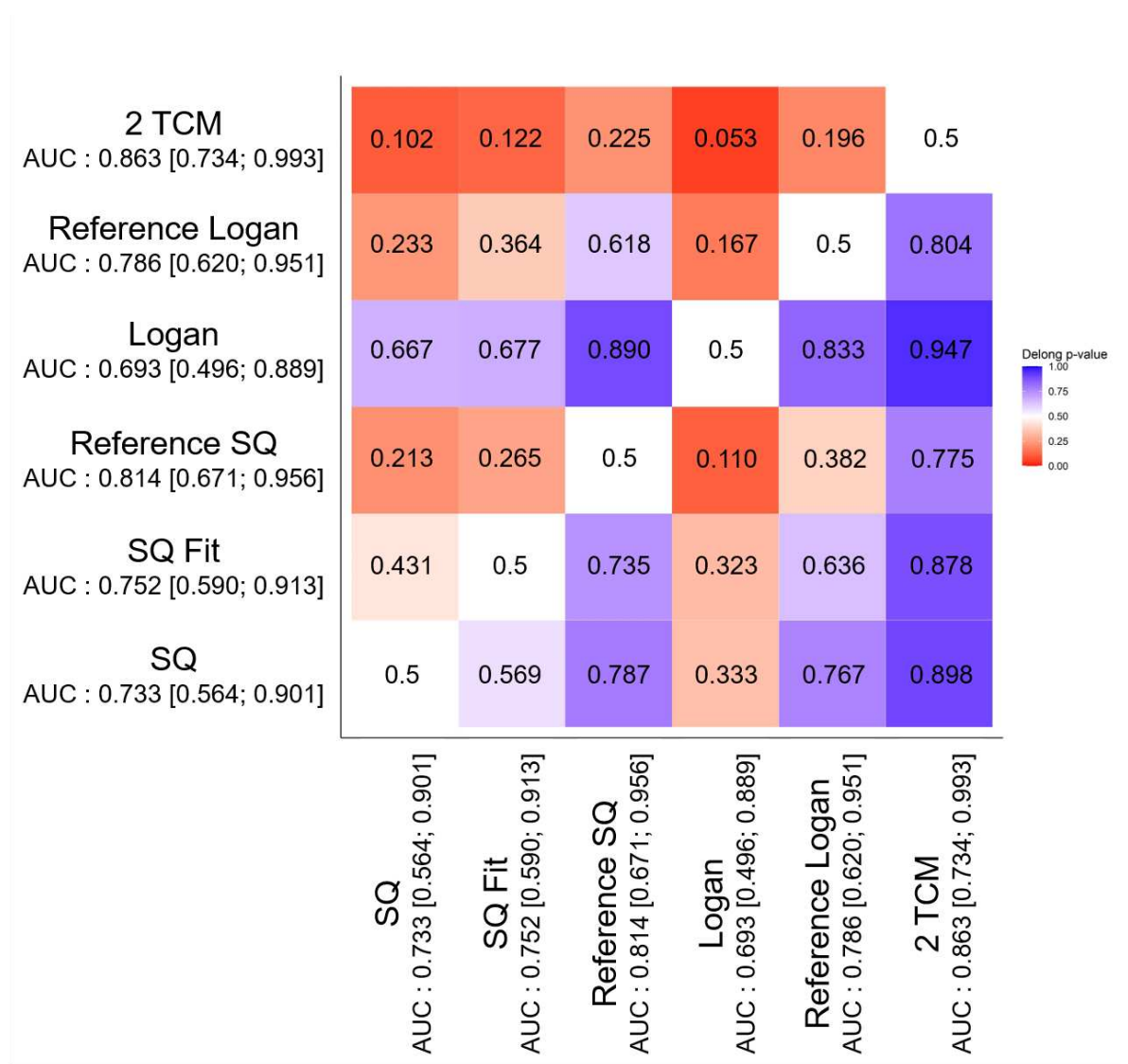


Figure 3.

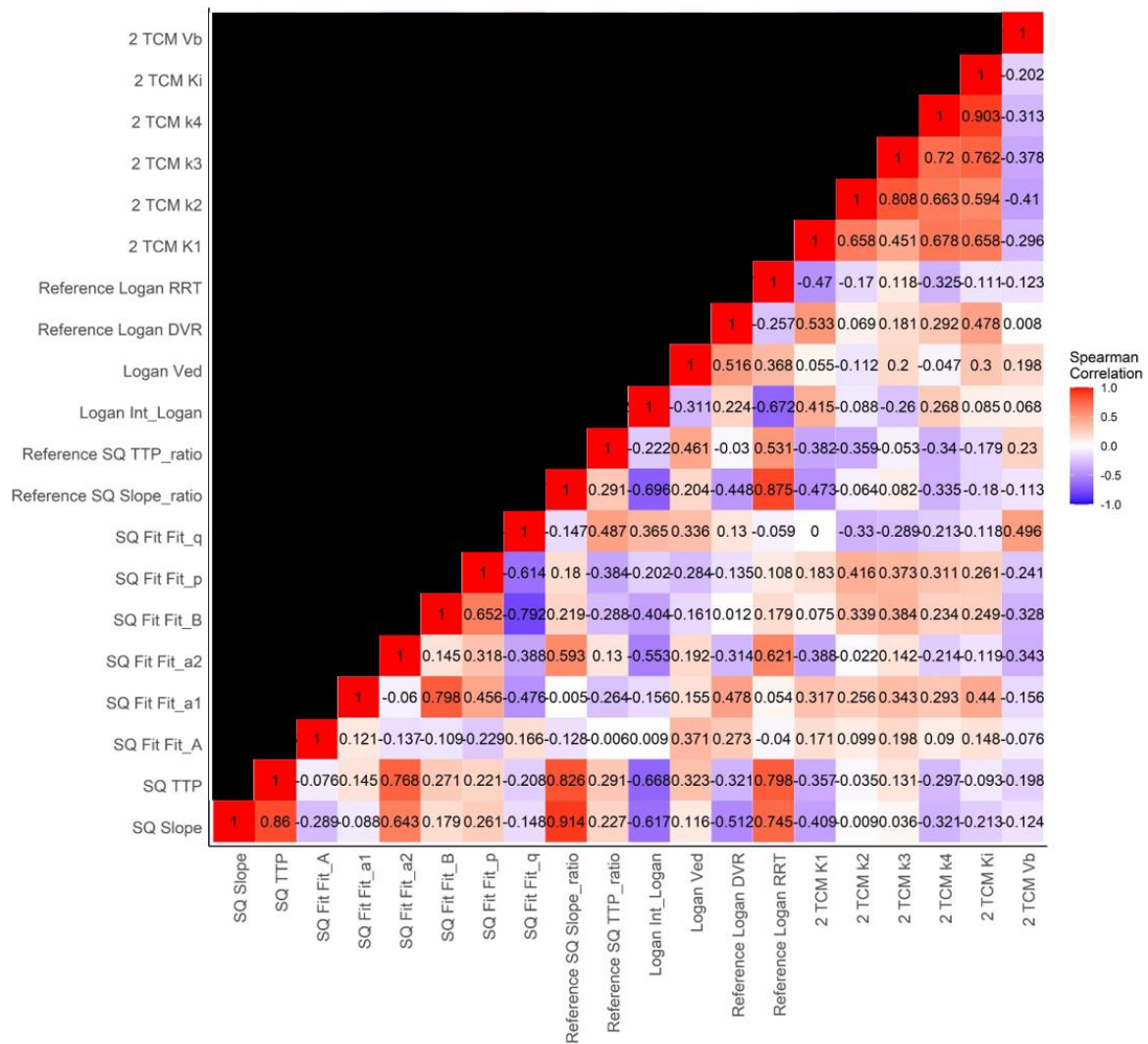


Figure 4.

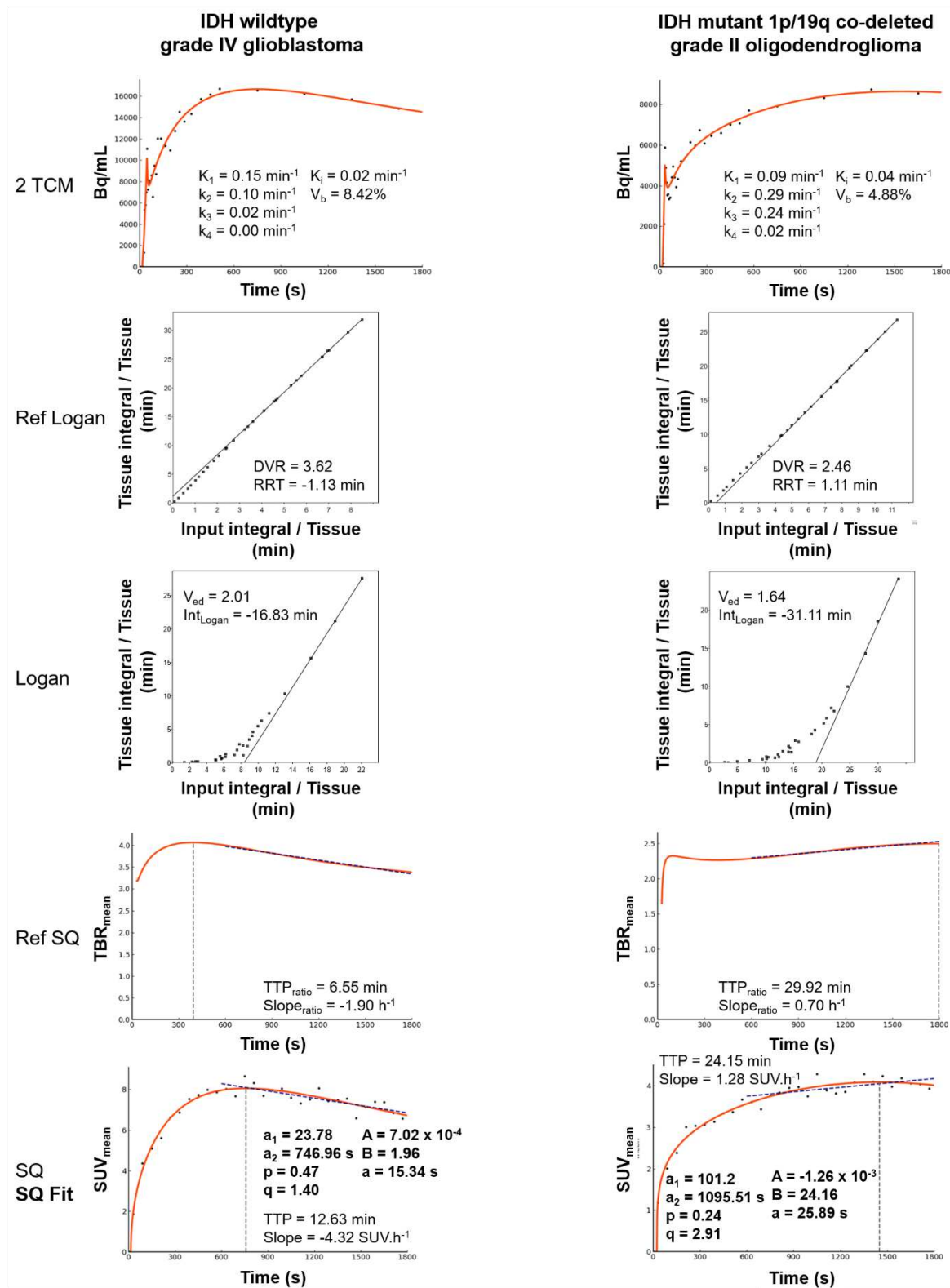


Table 1. Results of multivariate analyses for predicting IDH mutations with different dynamic models

Dynamic model	AUC [95%CI]	Parameters included in the multivariate model
Semi-quantitative	0.733 [0.564; 0.901]	TTP
Semi-quantitative fit	0.752 [0.590; 0.913]	p a ₂ A
Reference semi-quantitative	0.814 [0.671; 0.956]	TTP _{ratio}
Logan	0.693 [0.496; 0.889]	Int _{Logan}
Reference Logan	0.786 [0.620; 0.951]	DVR RRT
2 tissue compartmental	0.866 [0.737; 0.996]	K ₁ k ₃ k ₄

Table 2. Results of ROC curve analyses for predicting IDH mutations using individual parameters.

Dynamic model	Parameter	<i>p</i> value	AUC	Cut-off	Se	Spe	Acc
Semi-quantitative	TTP	0.020	0.733	18.41 min	57.1%	87.0%	75.7%
	Slope	0.020	0.730	-0.55 SUV.h ⁻¹	64.3%	78.3%	73.0%
Semi-quantitative Fit	a ₁	0.393	0.630	14.67	57.1%	73.9%	67.6%
	a ₂	0.390	0.652	936.86 s	71.4%	60.9%	64.9%
	p	0.432	0.599	1.665	64.3%	47.8%	54.1%
	q	0.390	0.668	0.299	71.4%	65.2%	67.6%
	A	0.699	0.540	0	64.3%	56.5%	59.5%
	B	0.432	0.593	2.21	50.0%	78.3%	67.6%
Reference semi-quantitative	TTP _{ratio}	0.003	0.814	5.28 min	78.6%	69.6%	73.0%
	Slope _{ratio}	0.024	0.724	-0.37 h ⁻¹	78.6%	69.6%	73.0%
Logan	V _{ed}	0.147	0.646	1.51	64.3%	69.6%	67.6%
	Int _{Logan}	0.107	0.693	-24.85 min	57.1%	82.6%	73.0%
Reference Logan	DVR	0.046	0.699	2.41	78.6%	65.2%	70.3%
	RRT	0.030	0.739	-0.71 min	78.6%	65.2%	70.3%
2 tissue compartmental model	K ₁	0.083	0.742	0.13 min ⁻¹	71.4%	69.6%	70.3%
	k ₂	0.405	0.609	0.40 min ⁻¹	64.3%	52.2%	56.8%
	k ₃	0.888	0.516	0.18 min ⁻¹	57.1%	56.5%	56.8%
	k ₄	0.257	0.671	0.03 min ⁻¹	71.4%	65.2%	67.6%
	K _i	0.405	0.599	0.03 min ⁻¹	64.3%	56.5%	59.5%
	V _b	0.405	0.596	1.97 %	71.4%	56.5%	62.2%

Bold p values are significant Mann Whitney tests for the comparison of IDH wildtype gliomas and IDH mutant gliomas.

2.1.4 Discussion

Our results confirmed that the SQ model had similar diagnostic performances than other models, including the 2TC model, which is considered as the gold standard, to predict the IDH mutation status. The current study therefore validates the use of the SQ model and could be recommended for the dynamic analysis of ^{18}F -FDOPA PET in gliomas, as is the case for ^{18}F -FET (Law et al., 2019).

The performances of the SQ model observed in our study indicate that the model is highly predictive of IDH mutation status, particularly the TTP parameter, which reached an accuracy of 75.7%. These results were comparable to those of previously published ^{18}F -FET studies by Verger et al. (2018c) and Lohmann et al. (2018) which respectively reported TTP parameter accuracies of 72% and 73%. By performing similarly on two radiolabeled amino-acids with different kinetic complexities, the SQ model demonstrates its capacity to overcome this complexity and to generally perform well on the amino-acid PET TACs in gliomas. These results are also consistent with those of Lapa et al. (2014) who showed an equivalence between radiolabeled amino-acids for static parameters, but are not consistent with those of Kratochwil et al. (2014) who found ^{18}F -FDOPA and ^{18}F -FET to have different k_1 rate constants.

In terms of the inter-model comparison, we found a similar overall performance for the Ref SQ model, a model that can be used if a normalization is required, and the SQ model, with AUCs of 0.814 [0.671; 0.956] and 0.733 [0.564; 0.901] ($p = 0.21$) respectively. However, the 2TC model exhibited better performances, although these did not reach statistical significance (AUC : 0.863[0.734; 0.993], $p = 0.11$), which may be related to the relatively low number of patients included in our study.

The 2TC model relies on an input function that is difficult to obtain in clinical routine practice because it needs either blood sampling or an extraction from the image combined with heavy post-processing and many approximations. The SQ model only requires the TAC from which it directly extracts two parameters that are easy to compute. This circumvents the requirement for an input function, making the SQ model a better candidate to implement in clinical routine practice and to harmonize data obtained from different centers for multicentric studies. In light of the renewed interest in dynamic PET, thanks to significant technological advances that aim to solve the limitations discussed in the Section 1.2.3, a less involved model such as the SQ model is likely to gain wider acceptance, at least in the first place, among the neuro-oncology community, both among nuclear physicians and clinicians who specifically need to access data that is easy to understand and interpret. Nonetheless, if the superiority of the 2TC model is confirmed in a study with more statistical power, work should be oriented towards the integration of this complex model in clinical routine practice.

Our study has several limitations mainly related to the determination of the input function for models that require one. The input function was extracted directly from images, since metabolite fractions were not available for individual patients for correcting the arterial blood TAC. We used previously published hematocrit and metabolite proportion data (Huang et al., 1991b, Melega et al., 1991). These approximations could potentially result in less quantitative parameters. We tried to minimize some of these approximations by for example correcting for the spill-out effect which can be a limiting factor of compartmental analysis in PET. Moreover, we made the choice of using a simplified compartmental model for ^{18}F -FDOPA which was nonetheless previously validated in this setting (Schiepers et al., 2007, Wardak et al., 2014). Indeed, the full compartmental model developed by Huang et al. (1991b) for Parkinson's disease (Figure 2.2) must be fitted with a lot of constraints in order to obtain robust and stable rate constants (Kumakura and Cumming, 2009). However, the assumptions that these constraints are based on might not apply to gliomas. Consequently, the meaning and the values of the rate constants from the 2TC model could not be directly compared with the full model. Schiepers et al. (2007) for example suggest that k_3 of the 2TC model mainly represents

the OMFD in the tumor that is transported from the plasma and not ^{18}F -FDOPA metabolism in tumor cells. Finally, the comparison of our multivariate models was based on the DeLong test (DeLong et al., 1988), which may in some instances fail to detect an improvement in AUC (Demler et al., 2012). We tried to compensate this lack of sensitivity by performing one-sided comparisons of superiority.

The SQ and Ref SQ models showed a good compromise between complexity and performance with both models being easy to implement and resulting in high performances. The ^{18}F -FDOPA dynamic analysis can also be influenced by Carbidopa premedication, which is heterogeneous across the different centers and sometimes also within the same center as is the case in the Nancy university hospital. Keeping in mind that we want to develop a model with a high predictive performance, that can readily implemented in routine practice and extrapolated to multicentric studies, it is essential to determine whether these models are adequate to account for any potential effects of this premedication on the dynamic parameters.

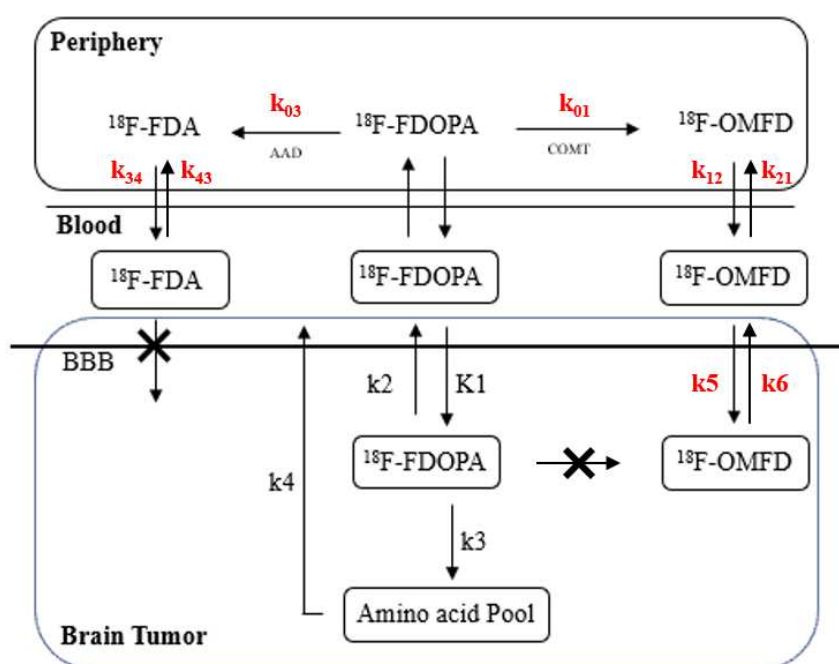


Figure 2.2 – Full compartment model for ^{18}F -FDOPA (Huang et al., 1991a,b) with the added rate constants in red.

2.2 Effects of Carbidopa premedication on ^{18}F -FDOPA PET imaging of brain tumors: a static, dynamic and radiomics analysis

2.2.1 Résumé

Cette étude a pour objectif de déterminer l'impact de la prémédication par Carbidopa sur les paramètres statiques, dynamiques et radiomiques en TEP à la ^{18}F -FDOPA pour des tumeurs cérébrales.

54 patients ayant bénéficié d'une TEP à la ^{18}F -FDOPA pour un gliome nouvellement diagnostiqué ont été inclus, parmi lesquels 18 avaient reçu 100 mg de Carbidopa (C100). Les données dynamiques étaient disponibles pour 41 d'entre eux (11 C100). Sur les images statiques, les paramètres de SUV ainsi que 105 caractéristiques radiomiques ont été extraits. Le TTP et la pente ont été calculés depuis les images

dynamiques. Tous les paramètres ont été extraits depuis des volumes d'intérêt positionnés sur la tumeur et le cerveau sain. Une simulation des effets de la Carbidopa sur les TACs a aussi été effectuée.

Tous les paramètres statiques et dynamiques des patients C100 étaient significativement augmentés dans le cerveau sain ($\Delta\text{SUV}_{mean} = +53\%$, $\Delta\text{TTP} + 48\%$ et $\Delta\text{pente} = +87\%$). Par ailleurs, 81% des caractéristiques radiomiques étaient impactées par la Carbidopa, dont 92% corrélées au SUV_{mean} (Coefficient de corrélation absolu $\geq 0,4$). Dans les tumeurs, la prémédication par Carbidopa était un facteur prédictif indépendant du SUV_{mean} ($\Delta\text{SUV}_{mean} = +52\%$, $p < 0,001$) et du TTP ($\Delta\text{TTP} + 24\%$, $p = 0,025$). Tous les paramètres n'étaient plus significativement modifiés par la prémédication par Carbidopa lors de l'utilisation d'une normalisation par la région du cerveau sain. Les données de simulation confirmaient que la prémédication par Carbidopa entraîne une augmentation des paramètres dynamiques, corrigée par l'utilisation d'une normalisation.

En TEP à la ^{18}F -FDOPA, la prémédication par Carbidopa entraîne donc une augmentation similaire des paramètres de SUV et des paramètres dynamiques entre la tumeur et le cerveau sain. De la même manière, les caractéristiques radiomiques sont impactées de manière similaire dans les deux régions. Ainsi, l'utilisation d'une normalisation par la région cérébrale saine permet d'annuler les effets de la Carbidopa. Cette normalisation est un élément important pour l'harmonisation dans le cadre d'étude multicentriques.

2.2.2 Introduction

^{18}F -FDOPA was a tracer first developed to investigate the functional state of dopamine metabolism in the brain. It is a robust indicator of the integrity of dopamine metabolism in the striatum that is decreased in patients with Parkinson's disease. As presented in Figure 2.1.B., the kinetic model of ^{18}F -FDOPA is very complex because the tracer is metabolized to OMFD and METS in peripheral organs and because OMFD is able to enter the brain.

This peripheral metabolization causes only a reduce amount of ^{18}F -FDOPA to remain available and this amount decreases with time as the proportion of radiolabeled metabolites increase (Figure 2.3.B.). Carbidopa (L- α -hydrazino- α -methyl- β -(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid) is a peripheral inhibitor of aromatic amino-acid decarboxylase. By blocking ^{18}F -FDOPA being metabolized to METS (Figure 2.3.A.), Carbidopa premedication increases the plasma bioavailability of ^{18}F -FDOPA but also the relative proportion of OMFD (Figure 2.3.B.) (Huang et al., 1991b, Hoffman et al., 1992).

Apart from the increase of plasma ^{18}F -FDOPA concentration, Carbidopa does not impact the transport of ^{18}F -FDOPA through the different compartments. Indeed, Huang et al. (1991b) and Hoffman et al. (1992) respectively showed that the ^{18}F -FDOPA k_1 and $K_i = (k_1 \times k_3)/(k_2 + k_3)$ were not affected by Carbidopa premedication. The increase of uptake measured on static images in the brain and in the striatum with Carbidopa premedication is thus secondary to the increase of plasma ^{18}F -FDOPA concentration rather than an alteration of the transport across the blood brain barrier. Similarly, Schiepers et al. (2007) reported an average increase of 50% in the cerebellum, striatum and in tumors in two patients with gliomas premedicated with Carbidopa. This suggests that the same mechanisms are at work in gliomas and in healthy structures.

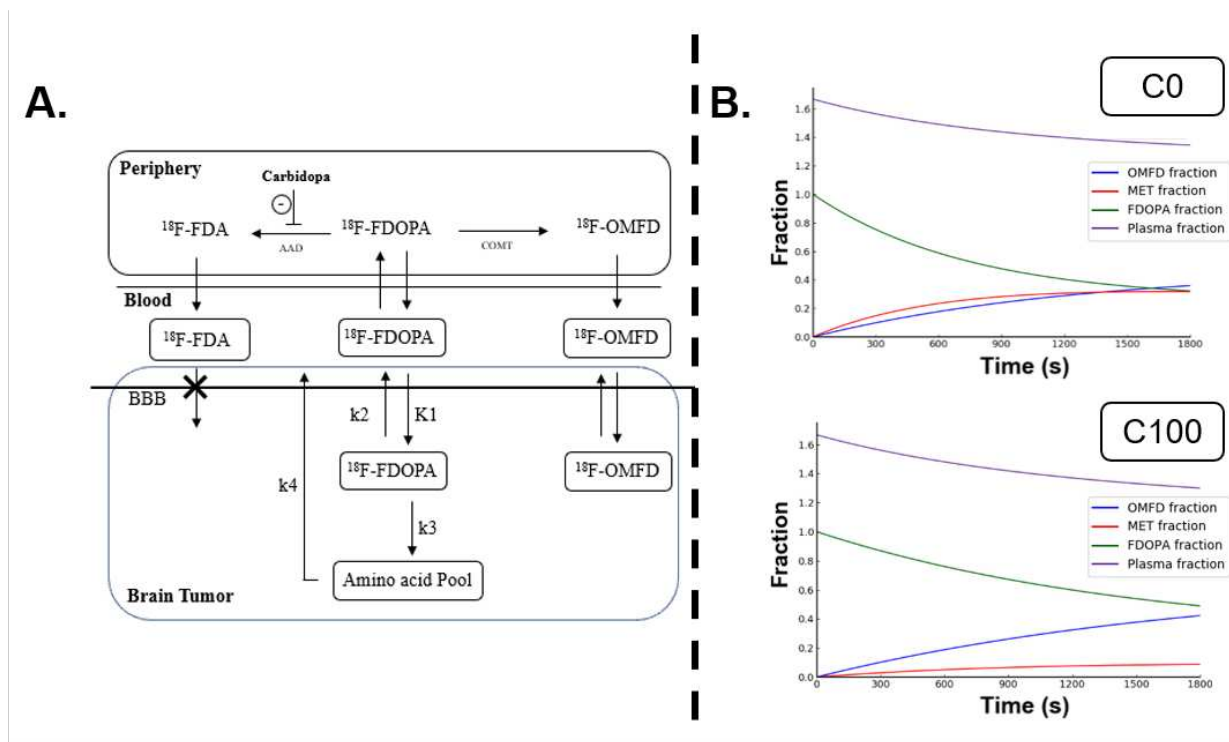


Figure 2.3 – A. Compartmental model of ^{18}F -FDOPA showing Carbidopa inhibition of amino-acid decarboxylase (AAD) and B. the relative proportions of ^{18}F -FDOPA, OMFD and METS with 100 mg Carbidopa premedication (C100) and without any premedication (C0) (Melega et al., 1991).

The impact of Carbidopa premedication on the previously validated SQ dynamic parameters and radiomics features has however not been investigated. Even when taking into account that the plasma ^{18}F -FDOPA concentration is increased and rate constants are not impacted, the effects of Carbidopa premedication on SQ dynamic parameters are less direct and more difficult to predict. Radiomics features could also be impacted if the increase is not uniform which would introduce heterogeneity. The aim of this study is therefore to assess the impact of the Carbidopa premedication on static, dynamic and radiomics features in the context of the international recommendation of this premedication for Parkinson's disease (Morbelli et al., 2020) but not for gliomas (Law et al., 2019), which is solely based on the fact that most of the published glioma studies do not premedicate with Carbidopa. There is also a need to develop a method to harmonize data obtained from heterogeneous Carbidopa premedication in order to exploit all of the available patient data. This is particularly poignant because glioma is such a rare pathology and given that nuclear medicine centers that updated their protocols to the new international recommendations, as is the case for the Nancy university hospital, may have available case data with heterogeneous Carbidopa premedication. This study selected newly diagnosed glioma patients who underwent an ^{18}F -FDOPA PET in the nuclear medicine department of the Nancy university hospital, between January 2013 and October 2017 with similar selection criteria as the study presented in Section 2.1. Carbidopa premedication was only given to patients enrolled between March 2016 and October 2017. Patients included were part of a clinical study named RADDOPAG ("Évaluation de l'utilisation des radiomiques dans les examens TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la caractérisation des gliomes" [Evaluating the use of radiomics in ^{18}F -FDOPA PET scans to characterize gliomas]) approved by the institutional ethics committee (Comité d'Étique du CHRU de Nancy - FRANCE) on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244). This work was conducted as part of the medical thesis of Dr. Marie Bros, a resident nuclear physician at

the Nancy university hospital, and is currently undergoing major revision for publication in Cancers.

2.2.3 Article

Effects of Carbidopa Premedication on ^{18}F -FDOPA PET Imaging of Brain Tumors: a Static, Dynamic and Radiomics Analysis

Marie Bros^{1*}, Timothée Zaragori^{1,2*}, Fabien Rech^{3,4}, Marie Blonski^{4,5}, Gabriela Hossu^{2,6}, Luc Taillandier^{4,5}, Pierre-Yves Marie^{1,7}, Antoine Verger^{1,2,†}

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

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

³ Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Department of Neurosurgery, F-54000, Nancy, France.

⁴ Université de Lorraine, Centre de Recherche en Automatique de Nancy CRAN, CNRS UMR 7039, F-54000, Nancy, France.

⁵ Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Department of Neuro-oncology, F-54000, Nancy, France.

⁶ CIC 1433 Innovation Technologique, INSERM, Université de Lorraine, CHRU Nancy, F-54000, Nancy, France.

⁷ Université de Lorraine, INSERM, UMR 1116, F-54000, Nancy, France.

* The authors have equally contributed to this work

† [Address for correspondence: Prof. Antoine Verger, E-mail: a.verger@chru-nancy.fr](mailto:a.verger@chru-nancy.fr)

Citation: Bros, M.; Zaragori, T.; Rech, F.; Blonski, M.; Hossu, G.; Taillandier, L.; Marie, P.-Y.; Verger, A. Effects of carbidopa premedication on ^{18}F -FDOPA PET imaging of brain tumors: a static, dynamic and radiomics analysis. *Cancers* **2021**, *13*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Received: date

Accepted: date

Published: date

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors.

Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license

SIMPLE SUMMARY: ^{18}F -FDOPA PET imaging is routinely used and recommended to assess gliomas. Carbidopa premedication, a peripheral enzyme inhibitor, increases the radiotracer uptake on static images. However, no evidence-based data is currently available to recommend or not this premedication. The aim of this study is therefore to determine the impact of carbidopa premedication on static, radiomics and dynamic parameters for ^{18}F -FDOPA PET brain tumor imaging. We showed that carbidopa induces an increase in SUV, SUV-dependent radiomics and TTP dynamic parameters of the same magnitude in healthy brain and tumors and thus are compensated for after taking into account the tumor-to-healthy brain ratios which is an important point for multicentric studies harmonization. The effects were confirmed by using simulations of time-activity-curves with compartmental modeling.

ABSTRACT: Purpose: This study aims to determine the impact of carbidopa premedication on static, dynamic and radiomics parameters of ^{18}F -FDOPA PET in brain tumors. **Methods:** The study included 54 patients, 18 of whom received carbidopa, that underwent ^{18}F -FDOPA PET for newly diagnosed gliomas. SUV-derived, 105 radiomics features and TTP dynamic parameters were extracted from volumes of interest in healthy brain and tumors. Simulation of the effects of carbidopa on time-activity-curves were generated. **Results:** All static and TTP dynamic parameters were significantly increased in healthy brain regions of premedicated patients ($\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}=+53\%$, $\Delta\text{TTP}=+48\%$, $p<0.001$). Furthermore, carbidopa impacted 81% of radiomics features, of which 92% correlated with SUV_{mean} (absolute correlation coefficient ≥ 0.4). In tumors, premedication with carbidopa was an independent predictor of SUV_{mean} ($\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}=+52\%$, $p<0.001$) and TTP ($\Delta\text{TTP}=+24\%$, $p=0.025$). All parameters were no longer significantly modified by carbidopa premedication when using ratios to healthy brain. Simulated data confirmed that carbidopa leads to an increase in tumor TTP values, corrected by the ratios. **Conclusion:** In ^{18}F -FDOPA PET, carbidopa induces an increase of similar magnitude in SUV, SUV-dependent radiomics and TTP dynamic parameters in healthy brain and tumor regions, compensated for after using ratios to healthy brain, which is an important point for multicentric studies harmonization.

1. INTRODUCTION

L-3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-phenyl-alanine (¹⁸F-FDOPA) is a PET amino-acid radiotracer that has been used to assess gliomas for over 20 years [1]. The PET-RANO group (Response Assessment in Neuro-Oncology) recommends its use at the primary diagnosis, for monitoring disease and therapy, and for diagnosing tumor recurrence [2–4].

¹⁸F-FDOPA has a relatively high specificity for gliomas, conferred by its ability to cross an intact blood-brain barrier and the overexpression of Large Amino-acid Transporters (LATs) in tumors [5,6], making it a useful adjunct to contrast enhanced brain MRI which remains the gold standard for the diagnostic assessment of gliomas.

Carbidopa (L- α -hydrazino- α -methyl- β -(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid) is a peripheral inhibitor of aromatic amino acid decarboxylase. Its use as a premedication therefore results in increased plasma concentrations of ¹⁸F-FDOPA and of its metabolite ¹⁸F-OMFD (3-O-methyl-6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA) [7]. As ¹⁸F-FDOPA K₁ [8] and the net influx rate constant K_i [7] are not affected by this premedication, carbidopa pretreatment leads to an increase of radiotracer uptake in both healthy brain and glioma [9]. The proportion of uptake increase in these two structures and the effects of carbidopa premedication on the radiomics parameters as well as the dynamic analysis nevertheless remain to be determined. To date only one study consisting of two patients premedicated with 200 mg of carbidopa showed an average 50% increase in uptake in the cerebellum, striatum and the tumor, based on acquisitions obtained 15 to 25 min post injection [9].

In contrast to movement disorders PET imaging [10], international guidelines do not recommend administering carbidopa before ¹⁸F-FDOPA PET for brain tumor imaging, solely based on the fact that most of the published studies do not use it. There is currently no evidence-based data to determine whether carbidopa should be used in the clinical setting of brain tumor imaging, particularly in the current era of routine semi-quantitative analyses [3].

The objective of this study is therefore to determine the impact of carbidopa premedication on static, radiomics and dynamic parameters in brain tumor ¹⁸F-FDOPA PET imaging.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Population and ¹⁸F-FDOPA PET imaging

We retrospectively selected newly diagnosed glioma patients, classified according to the WHO 2016 classification [11], who underwent an ¹⁸F-FDOPA PET at the CHRU of Nancy between January 2013 and October 2017. Premedication data was available for all patients included in the study and depended on the routine examination protocol performed; patients analyzed from March 2016 to October 2017 were premedicated with carbidopa and patients analyzed from January 2013 to February 2016 were not premedicated prior to PET imaging. The data evaluation process was approved by the local ethics committee (Comité d'Éthique du CHRU de Nancy) on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244). This research complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

¹⁸F-FDOPA PET-computed tomography (CT) scans were performed on a Biograph hybrid system involving a six-detector CT for attenuation correction (Biograph 6 True Point, SIEMENS, Erlangen, Germany). All patients were instructed to fast for at least 4h, and patients analyzed from March 2016 to October 2017 received 100 mg of carbidopa 1 hr. prior to their examination. A CT scan was first recorded for each patient, immediately followed by a 30-min 3D list mode PET recording initiated during the bolus injection of 3 MBq of ¹⁸F-FDOPA per kilogram of body weight. Static PET images were reconstructed from the list mode data acquired 10 to 30 min post-injection, while dynamic PET images consisted of 30 frames of one minute each [12]. Static and dynamic images were reconstructed using the OSEM 2D algorithm (2 iterations, 21 subsets, 4-mm Gaussian post-

reconstruction filter, $256 \times 256 \times 148$ voxels of $2.7 \times 2.7 \times 3.0$ mm³). All images were corrected for attenuation using CT, dead time, random and scattered coincidences during the reconstruction process.

2.2. Image analyses

Segmentation, The LIFEx software (lifexsoft.org) was used to define volumes of interest (VOIs) for tumors and contralateral healthy brain [13].

A patient specific crescent shape VOI, which encompassed both white and grey matter, was manually drawn on the unaffected hemisphere to measure healthy brain uptake as recommended [14].

In tumors, VOIs were segmented semi-automatically using a threshold of 1.6 healthy brain SUV_{mean} [15]. For tumors with multiple loci, we only considered the site on which the neuropathological diagnosis was performed. All final VOIs were visually inspected by an experienced physician (A.V.) to ensure that the quality of the methods applied was consistent throughout.

Extraction of parameters, For static images, the SUV_{mean} , SUV_{max} , and SUV_{peak} parameters were extracted from the previously described VOIs for healthy brain and tumors.

For the radiomics analysis, 105 features were extracted from the same brain and tumor VOIs. These included morphological, local intensity, intensity-based statistical, intensity histogram and textural parameters. In accordance with the guidelines and benchmark values of the image standard biomarker initiative [16], 103 parameters were extracted using PyRadiomics and 2 local-intensity parameters, that were not available on PyRadiomics, were extracted with in-house software [12]. These radiomics parameters were extracted as detailed elsewhere [12]. Briefly, isotropic voxel resampling was performed using tricubic spline interpolations, before carrying out an absolute discretization of PET intensities with a fixed bin size of 0.1. Parameters were computed from a single matrix after merging all 3D directional matrices.

To potentially correct for any carbidopa premedication effects in our population, all static and radiomics parameters, except morphological features, in tumors were re-extracted after normalizing each static image for the SUV_{mean} of healthy brain VOI, to compute the Tumor-to-normal-Brain Ratio (TBR) parameters.

To take into account any potential patient movement during the dynamic acquisition, each dynamic frame was first registered to the associated CT image [17]. The SUV_{mean} values for each frame were respectively computed in the brain VOI and in the VOI corresponding to the tumor SUV_{peak} on the static image to extract the brain and tumor time activity curves (TACs). TACs were fitted to overcome noise effects [12]. As previously defined, two dynamic parameters were extracted: time-to-peak (TTP) and slope [18].

As for parameters extracted from static images, a normalized version of the parameters was extracted from a TAC representing the evolution of the ratio between tumor and brain fitted TACs to potentially correct for any carbidopa premedication effect [12].

2.3. Simulation

To confirm our hypotheses and compare the effects of carbidopa premedication on dynamic analysis in the same brain tumor of patients who underwent ¹⁸F-FDOPA PET both without and with premedication, we performed simulations. Simulated time activity curves of the carbidopa premedication status were computed, i.e. a simulated carbidopa-premedicated TAC for patients that were not premedicated.

This was performed using a compartmental model analysis. Dynamic PET images were reconstructed using 26 frames of 8×15 s, 2×30 s, 2×60 s, and 5×300 s [9]. Total blood TACs of patients having undergone ¹⁸F-FDOPA PET imaging without any premedication were extracted from VOIs placed into the internal carotid using initial dynamic frames to identify early vascular phases [19]. The spill-out coefficient was estimated at 0.35 by simulation and used to correct from partial volume effect on blood TACs [20].

These blood TACs were then fitted to the peak using linear interpolation followed by a tri-exponential function after the peak [21]. Plasma ^{18}F -FDOPA input functions were computed according to the methodology described by Wardak et al. [22]. The proportions of each of the ^{18}F -labeled metabolites determined by Melega et al. [23] were used as they included the proportions for no premedication as well as for premedication with 100 mg of carbidopa (similarly to ours) (Figure 1.A). The compartmental model used hereafter was a two-tissue compartmental model validated for compartmental analysis of ^{18}F -FDOPA PET imaging in gliomas [22].

Raw TACs for healthy brain and tumors were extracted from the dynamic analysis of the patients that had undergone ^{18}F -FDOPA PET imaging without any premedication. Compartmental models were fitted to these TACs using the input function to obtain the four rate constants (K_1 , k_2 , k_3 , k_4) as well as the blood volume fraction (V_b) (Figure 1.B). The carbidopa premedication status of healthy brain and tumor TACs were then simulated using the model rate constants and blood volume fractions obtained previously but using the plasma ^{18}F -FDOPA input function corresponding to the carbidopa premedication (Figure 1.C). For the simulation of the carbidopa premedication status of brain and tumor TACs, the four rate constants (K_1 , k_2 , k_3 , k_4) were assumed to be unchanged compared to those calculated for the patients without any premedication, given that ^{18}F -FDOPA K_1 [8] and net influx rate constant K_i [7] are not affected by the premedication.

TTP and slope were extracted from healthy brain and tumor TACs for the patients as well as for the simulated TACs. A normalized version of these parameters was also extracted.

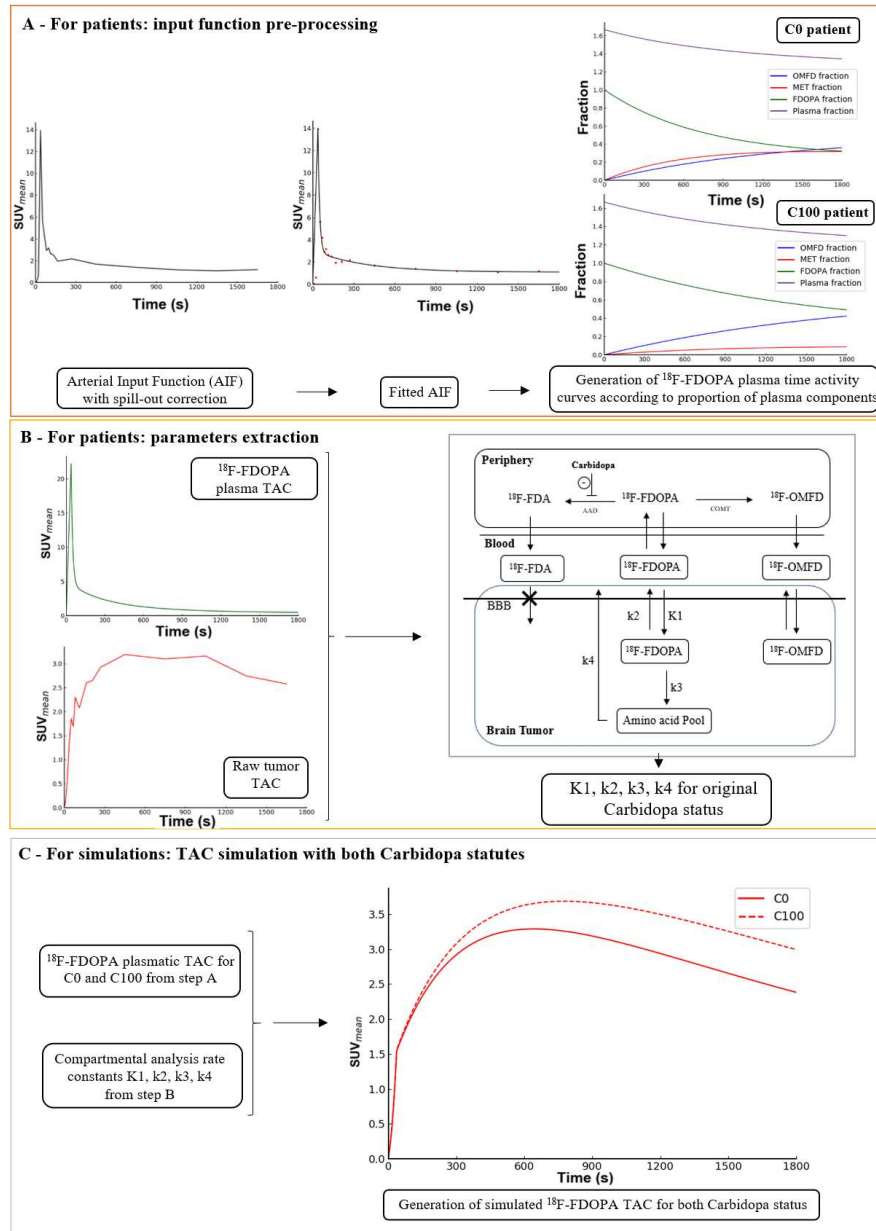


Figure 1. Generation of simulated time-activity curves simulating carbidoa premedication in the tumor volumes of interest (VOIs). The same processes were also applied to healthy brain VOIs.

2.4. Statistical analysis

Categorical variables are expressed as percentages and continuous variables as medians and interquartile ranges. Intergroup comparisons were performed with the Chi-squared test for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables.

Mann-Whitney tests were performed to compare carbidopa-naïve and premedicated patients in healthy brain VOIs. Correlations between radiomics features and SUV_{mean} were assessed using the Spearman correlation coefficient. Correction of multiples tests was performed with the Benjamini-Hochberg correction and $p < 0.05$ was considered significant. For tumor VOIs, linear regression analyses were performed to predict the parameters using carbidopa status and histo-molecular diagnosis as covariates, as histo-molecular diagnosis is known to influence static and dynamic parameters (gliomas were classified as IDH-wildtype and IDH-mutant astrocytomas, IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas, and IDH-wildtype and IDH mutant glioblastomas) [18]. The significance of each covariate was tested using a type III analysis of variance. Analyses were performed with the R software version 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), and Python (Python Software Foundation).

3. RESULTS

3.1. Patient characteristics

Fifty-four patients with a median age of 44 [19.8;82.6] years, comprised of 19 (35%) women, and 18 (33%) patients who were premedicated with 100mg of carbidopa, were included in the study. Dynamic acquisitions were available for 41 of these patients (median age of 45.2 [19.8;73.7] years, 14 (34%) women, and 11 (27%) patients had been premedicated with carbidopa). Detailed patient characteristics are provided in Table 1.

Table 1. Patient characteristics.

	Without carbidopa Premedication	With carbidopa Premedication	All patients	p value
n				
Static	36	18	54	
Dynamic	30	11	41	
Age (years)				
Static median [range]	45.2 [24.6;82.6]	37.4 [19.8;72.7]	44.0 [19.8;82.6]	0.21
Dynamic median [range]	46.7 [24.6;73.7]	33.3 [19.8;72.8]	45.2 [19.8;73.7]	0.13
Female gender n (%)				
Static	11 (31%)	8 (44%)	19 (35%)	0.48
Dynamic	10 (33%)	4 (36%)	14 (34%)	1
Primary histopathological type n (%)				
Static				
IDH-mutant astrocytoma				
Anaplastic	13 (36%)	3 (17%)	16 (30%)	
Non-anaplastic	4	1	5	
IDH-wildtype astrocytoma	9	2	11	
Anaplastic	6 (17%)	1 (6%)	7 (13%)	
Non-anaplastic	3	1	4	0.21
IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendroglioma	3	0	3	
Anaplastic	9 (25%)	5 (28%)	14 (26%)	
Non-anaplastic	6	2	8	
IDH-wildtype glioblastoma	3	3	6	
IDH-mutant glioblastoma	6 (17%)	6 (33%)	12 (22%)	
	2 (6%)	3 (17%)	5 (9%)	
Dynamic				
IDH-mutant astrocytoma				
Anaplastic	13 (43%)	2 (18%)	15 (37%)	
Non-anaplastic	4	1	5	
IDH-wildtype astrocytoma	9	1	10	
Anaplastic	4 (13%)	0 (0%)	4 (10%)	0.17

Non-anaplastic	2	0	2
IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendroglioma	2	0	2
	7 (23%)	4 (36%)	11 (27%)
Anaplastic			
Non-anaplastic	5	2	7
IDH-wildtype glioblastoma	2	2	4
IDH-mutant glioblastoma	5 (17%)	5 (45%)	10 (24%)
	1 (3%)	0 (0%)	1 (2%)

p-value for comparing patients with and without carbidopa premedication.

3.2. Carbidopa effects

Carbidopa induced an increase in all static and dynamic parameters in the brain, compared to patients that were not premedicated with carbidopa, with $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}=+53\%$, $\Delta\text{TTP}=+48\%$ and $\Delta\text{slope}=+88\%$ (all with $p<0.001$) (Table 2). Furthermore, in healthy brain, 81% of radiomics features were impacted by carbidopa, 92% of these correlated with SUV_{mean} (absolute correlation coefficient ≥ 0.4) (Figure 2).

Table 2. Healthy brain extracted parameters in patients without and with carbidopa premedication.

Parameter	Without carbidopa premedication	With carbidopa premedication	Correlation coefficient with SUV_{mean}	p value	Mean relative difference in % (mean absolute difference) between patients without and with carbidopa premedication	Median relative difference in % (median absolute difference) between patients without and with carbidopa premedication
Static features (in-house software)						
SUV _{mean}	1,2 [1,02;1,32]	1,8 [1,53;2,08]	1	< 0,001	53,1% (+0,6)	46,4% (+0,5)
SUV _{max}	1,6 [1,45;1,75]	2,4 [2,03;2,68]	0,99	< 0,001	48% (+0,8)	41,3% (+0,7)
SUV _{peak}	1,4 [1,27;1,57]	2,1 [1,8;2,36]	0,99	< 0,001	50,2% (+0,7)	44,2% (+0,6)
Dynamic features (in-house software)						
TTP (min)	12,5 [10,74;13,64]	18,5 [17,03;18,96]	0,61	< 0,001	48,5% (+6,1)	46,2% (+5,6)
Slope (SUV/h)	-0,52 [-0,69;-0,39]	-0,06 [-0,18;0,01]	0,35	< 0,001	87,8% (+0,5)	70% (+0,4)

p-value for comparing patients without and with carbidopa premedication (in bold, significant p-values); absolute correlation coefficients ≥ 0.4 are in bold; TTP: time-to-peak; SUV: Standard Uptake Value.

Table 3. Brain tumor extracted parameters in patients without and with carbidopa premedication and after normalization for healthy brain parameters with Tumor to normal Brain Ratios (TBR).

Parameters	Without carbidopa premedication	With carbidopa premedication	Correlation coefficient with SUV _{mean}	p value	Mean relative difference in % (mean absolute difference) between patients without and with carbidopa premedication	Median relative difference in % (median absolute difference) between patients without and with carbidopa premedication	TBR Without carbidopa premedication	TBR With carbidopa premedication	TBR p value
Static features (in-house software)									
SUV _{mean}	2,4 [1,94;2,8]	3,6 [3,14;4,06]	1	< 0,001	51,9% (+1,2)	48% (+1,1)	2,1 [1,78;2,19]	2,1 [1,87;2,15]	0,458
SUV _{max}	4,1 [2,6;5,15]	5,8 [4,08;7,18]	0,84	0,034	41,4% (+1,7)	41,9% (+1,5)	3,5 [2,18;4,26]	3,3 [2,44;4,09]	0,291
SUV _{peak}	3,4 [2,02;4,21]	4,9 [3,62;6,16]	0,86	0,034	44,1% (+1,5)	51,2% (+1,5)	2,9 [1,84;3,49]	2,8 [1,98;3,31]	0,335
Dynamic features									
TTP (mn)	12,2 [7,37;15,53]	15,1 [9,43;19,31]	0,02	0,025	24,1% (+2,9)	30,3% (+3,1)	12,2 [2,83;23,15]	10,3 [2,48;18]	0,696
Slope (SUV/h)	-2,71 [-3,14;-0,62]	-3,18 [-3,67;0,14]	-0,27	0,962	-17,6% (-0,5)	-93,8% (-1,1)	-1,1 [-1,59;0,41]	-1,7 [-1,9;-0,02]	0,505
							2,1 [1,78;2,19]	2,1 [1,87;2,15]	0,458

p-value for the predictive value of the carbidopa premedication in a linear regression model also including histo-molecular diagnosis without and with Tumor to normal Brain ratios (TBR) (in bold. significant p-values). Absolute correlation coefficients in bold are ≥ 0.4 . TTP: Time to Peak; SUV: Standardized Uptake Value.

To confirm our hypotheses about the impact of carbidopa premedication on TTP and better understand its effect on slope, simulated TACs were performed with carbidopa premedication on the assumption that carbidopa premedication induces an increase of radiotracer availability through the input function, i.e. the plasma concentration of ^{18}F -FDOPA, without modifying the rate constants.

Examples of simulated carbidopa premedication leading to increased TTP are displayed in Figure 3.

4. DISCUSSION

This study shows that carbidopa premedication before ^{18}F -FDOPA PET imaging of brain tumors is associated with an increase in SUV, SUV-related radiomics and TTP dynamic parameters, of a global same order of magnitude as healthy brain. For neuro-oncological PET indications, the effect of the costly carbidopa premedication is thus limited by the use of TBR images and TAC ratios which are efficient tools for multicentric studies harmonization.

Carbidopa premedication in the present study increases the SUV_{mean} by about 50% in healthy brain tissue as well as and in brain tumors (Table 2 and 3). To the best of our knowledge only one previously published study has to date evaluated the effects of carbidopa in brain tumors, by comparing two patients with stable brain tumors, premedicated with 200mg of carbidopa at baseline and reevaluating these same patients without premedication one year later. Consistently with our study, this previous study also reported a 50% increased uptake in all brain structures, including healthy brain and tumors from acquisitions performed 15 to 25mn post-injection [9].

Our current study found that 81% of all radiomics parameters in healthy brain were significantly modified by carbidopa premedication, among which 92% correlated with SUV_{mean} (85 parameters, absolute correlation coefficient ≥ 0.4 in 78 parameters) (Figure 2). This underlines the fact that the effect of carbidopa premedication is related to a relatively homogeneous increase in the uptake of the ^{18}F -FDOPA radiotracer within the VOIs. The impact of SUV values on textural features has already been highlighted by Orhac et al. [24]. As we are using absolute discretization here, the increase in SUV related to carbidopa premedication induced two concomitant observations: i. a shift of textural matrices to higher bin values (bin shift) mainly responsible for the modification of the parameters correlated with the SUV values and, ii. a relative spread of the distribution of SUV values over a larger number of bins (bin spread). Eight percent of radiomics features (7 parameters, Supplemental Figure 1) were significantly modified by carbidopa premedication but poorly correlated with SUV_{mean} values (absolute correlation coefficients ranging from 0.27 to 0.34). Beyond the impact of a threshold effect, we presume that these parameters are less correlated with SUV_{mean} because they mainly depend on the bin spread effect, for which the impact on radiomics parameters is less directly correlated with SUV_{mean} than the bin shift effect. The bin spread effect on the involved matrices is illustrated in Supplemental Figure 1. Among the 20 remaining parameters, most are not significantly modified by carbidopa premedication since they are not correlated with SUV_{mean} values (Figure 2).

In our study, carbidopa also induced changes in the dynamic analysis parameters with an increase of TTP in healthy brain and in tumors. In tumors, this effect was independent of the histo-molecular diagnosis, which is known to affect the TTP of the dynamic analysis [18,25–27]. Even if the slope parameter was influenced by the histo-molecular diagnosis, no significant predictive value of carbidopa premedication was observed in tumors while carbidopa induced a significant increase of the slope in healthy brain. To confirm our findings in patients, we performed simulations on the assumption that carbidopa premedication leads to an increase in the plasma availability of ^{18}F -FDOPA without modifying the rate constants (Figure 1). The two cases based on these simulations presented in Figure 3 confirm that the TTP increase was related to carbidopa premedication, similarly to what was observed in patients. Moreover, an increase of the slope was also observed in the simulated data. It is of concern that the TTP increase due to carbidopa

premedication could potentially lead to an underestimation of tumor aggressiveness. In fact, this probability is moderate as regards the small degree of variation observed in the absolute values of TTP and slope in the tumors after simulation of carbidopa premedication (around +4 minutes and +0.5 SUV/h respectively).

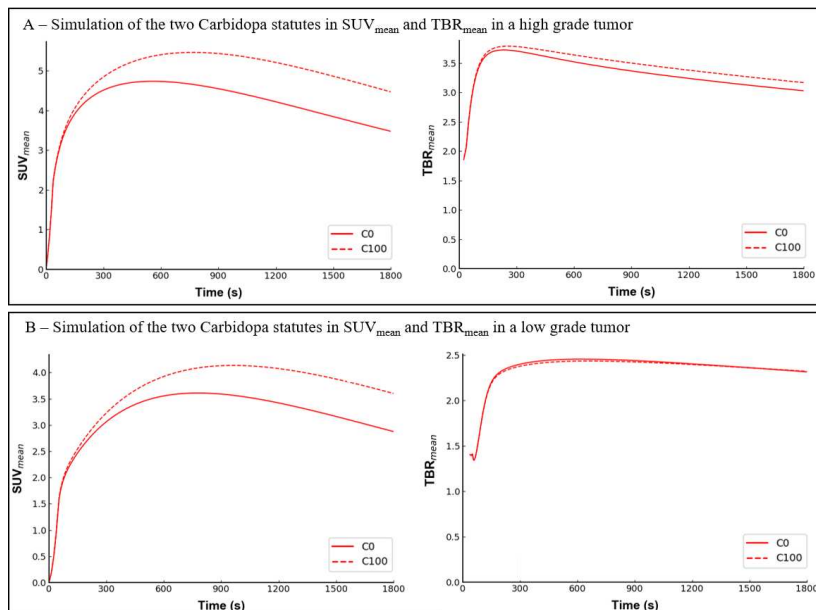


Figure 3. Typical examples of patients without carbidopa premedication (C0) simulated with the effects of 100mg carbidopa premedication (C100). **A.** ^{18}F -FDOPA PET time-activity curves expressed as SUV_{mean} (left panel) of a 59-year-old woman with IDH wildtype glioblastoma. Carbidopa induces a longer TTP (TTP C0 = 9mn. TTP C100 = 12.8mn) and an increase of the slope (slope C0 = - 4 SUV/h. SUV C100 = - 3.1 SUV/h). ^{18}F -FDOPA PET time-activity curves expressed in TBR_{mean} (right panel). The differences of TTP and slope values between carbidopa statuses are reduced when using Tumor to normal Brain ratio (TBR) images (TTP C0 = 3.8 mn vs TTP C100 = 4.2mn; slope C0 = -1.45 SUV/h vs slope C100 = -1.4 SUV/h); **B.** ^{18}F -FDOPA PET time-activity curves expressed as SUV_{mean} (left panel) of a 65-year-old man with oligodendroglioma. Carbidopa induces a longer TTP (TTP C0 = 13.6 mn. TTP C100 = 17.2 mn) and an increase in the slope (slope C0 = -0.7 SUV/h. SUV C100 = -0.3 SUV/h). ^{18}F -FDOPA PET time-activity curves expressed as TBR_{mean} (right panel). The differences of TTP and slope values between carbidopa statuses are reduced when using Tumor to normal Brain ratio (TBR) images (TTP C0 = 10.4 mn vs TTP C100 = 11 mn; slope C0 = -0.45 SUV/h vs slope C100 = -0.4 SUV/h).

Interestingly, when extracted from TBR images and TAC ratios, all static, dynamic and radiomics parameters were no longer significantly modified by the carbidopa premedication (Table 3 and Supplementary Table). This is an important observation, as TBRs are typically implemented in the routine analysis of neuro-oncology scans. These ratios were used in most articles in the literature for static [28,29], dynamic [18] and radiomics [12] parameters but without having been yet validated as to the effect of the carbidopa premedication.

Since glioma is a rare pathology, the need of multicentric studies to gather enough patients is even more important. These multicentric studies could be conducted only after performing harmonization between the participating centers. Regarding the carbidopa premedication, since its use is very dependent of each center, the harmonization process could come from the use of TBR images and TAC ratios, that have been shown to be

insensitive to carbidopa premedication in this study, without modifying the protocols of participating centers. While, the ^{18}F -FDOPA PET guidelines for imaging of Parkinsonian syndromes [10] recommend carbidopa premedication to increase the systemic and thus central nervous system availability of ^{18}F -FDOPA. This recommendation is completely different in brain tumors, given that, unlike striatum, brain tumor cells do not metabolize ^{18}F -FDOPA [9]. This is presumably why recommendations for ^{18}F -FDOPA PET imaging do not include mandatory carbidopa premedication prior to brain tumor scans. This recommendation is however not founded on any evidence-based data from the literature and our study therefore provides additional information which supports the current recommendation.

Our retrospective study was performed on a heterogeneous population of patients, and therefore limits the ability to directly compare the effects of carbidopa premedication in tumors. Our hypotheses on the effects of carbidopa premedication were nevertheless confirmed by using simulated data. In our department, the patient carbidopa status was predicated by the recruitment period, this may have introduced an inclusion bias. However, no significant differences were observed between the two groups of patients (Table 1).

5. CONCLUSION

Our current study documents the effects of carbidopa premedication on the ^{18}F -FDOPA PET imaging of brain tumors. Carbidopa premedication leads to an increase in the availability of ^{18}F -FDOPA in plasma without modifying the rate constants. As carbidopa premedication increases the SUV, SUV-dependent radiomics and TTP dynamic parameters by a global same order of magnitude in healthy brain as in tumor, these effects are compensated for after taking into account the tumor-to-healthy-brain ratios in static images or in time-activity curves, which is an important point for multicentric studies harmonization.

Author's contributions: All authors participated either in the: 1) Study conception and design or analysis and interpretation of the data, or both: (MB, TZ, GH, AV); 2) The drafting of the manuscript or revising it critically for important intellectual content: (MB, TZ, PYM, AV); 3) Final approval of the submitted manuscript: (LT, MB, FR AV).

Funding: None

Institutional Review Board Statement: All procedures in studies involving human participants were performed in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the latest amendments of the 1964 Helsinki declaration or comparable ethical standards. The institutional ethics committee (Comité d'Ethique du CHRU de Nancy - FRANCE) approved the evaluation of retrospective patient data on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244).

Informed Consent Statement: Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Data Availability Statement: All data generated or analysed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

Acknowledgments: The authors thank Petra Neufing for critical review of the manuscript.

Conflicts of Interest: All authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Heiss, W.-D.; Wienhard, K.; Wagner, R.; Lanfermann, H.; Thiel, A.; Herholtz, K.; Pietrzyk, U. F-Dopa as an Amino Acid Tracer to Detect Brain Tumors. *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 1180–1182.
2. Albert, N.L.; Weller, M.; Suchorska, B.; Galldiks, N.; Soffietti, R.; Kim, M.M.; la Fougère, C.; Pope, W.; Law, I.; Arbizu, J.; et al. Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group and European Association for Neuro-Oncology Recommendations for the Clinical Use of PET Imaging in Gliomas. *Neuro-Oncol.* **2016**, *18*, 1199–1208, doi:10.1093/neuonc/now058.

3. Law, I.; Albert, N.L.; Arbizu, J.; Boellaard, R.; Drzezga, A.; Galldiks, N.; la Fougère, C. Joint EANM/EANO/RANO Practice Guidelines/SNMMI Procedure Standards for Imaging of Gliomas Using PET with Radiolabelled Amino Acids and [18F]FDG: Version 1.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 540–557, doi:10.1007/s00259-018-4207-9.
4. Verger, A.; Kas, A.; Darcourt, J.; Chinot, O.; Taillandier, L.; Hoang Xuan, K.; Guedj, E. Joint SFMN/ANOCEF Focus on 18F-FDOPA PET Imaging in Glioma: Current Applications and Perspectives. *Médecine Nucl.* **2020**, *44*, 164–171.
5. Kobayashi, K.; Ohnishi, A.; Promsuk, J.; Shimizu, S.; Kanai, Y.; Shiokawa, Y.; Nagane, M. Enhanced Tumor Growth Elicited by L-Type Amino Acid Transporter 1 in Human Malignant Glioma Cells. *Neurosurgery* **2008**, *62*, 493–504, doi:10.1227/01.neu.0000316018.51292.19.
6. Papin-Michault, C.; Bonnetaud, C.; Dufour, M.; Almairac, F.; Coutts, M.; Patouraux, S.; Virolle, T.; Darcourt, J.; Burel-Vandenbos, F. Study of LAT1 Expression in Brain Metastases: Towards a Better Understanding of the Results of Positron Emission Tomography Using Amino Acid Tracers. *PLOS ONE* **2016**, *11*, e0157139, doi:10.1371/journal.pone.0157139.
7. Hoffman, J.M.; Melega, W.; Hawk, T.; Grafton, S. The Effect of Carbidopa Administration on 6-[18F]Fluoro-L-DOPA Kinetics in Positron Emission Tomography. *J. Nucl. Med.* **1992**, *33*, 1472–1477.
8. Huang, S.; Yu, D.; Grafton, S.; Melega, W.P.; Hoffman, J.M. Kinetics and Modeling of L-6-EsP]Fluoro-DOPA in Human Positron Emission Tomographic Studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1991**, *11*, 898–913.
9. Schiepers, C.; Chen, W.; Cloughesy, T.; Dahlbom, M.; Huang, S.-C. 18F-FDOPA Kinetics in Brain Tumors. *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 1651–1661, doi:10.2967/jnumed.106.039321.
10. Morbelli, S.; Esposito, G.; Arbizu, J.; Barthel, H.; Boellaard, R.; Bohnen, N.I.; Brooks, D.J.; Darcourt, J.; Dickson, J.C.; Douglas, D.; et al. EANM Practice Guideline/SNMMI Procedure Standard for Dopaminergic Imaging in Parkinsonian Syndromes 1.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47*, 1885–1912, doi:10.1007/s00259-020-04817-8.
11. Louis, D.N.; Perry, A.; Reifenberger, G.; von Deimling, A.; Figarella-Branger, D.; Cavenee, W.K.; Ohgaki, H.; Wiestler, O.D.; Kleihues, P.; Ellison, D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **2016**, *131*, 803–820, doi:10.1007/s00401-016-1545-1.
12. Zaragori, T.; Oster, J.; Roch, V.; Hossu, G.; Chawki, M.B.; Grignon, R.; Pouget, C.; Rech, F.; Blonski, M.; Taillandier, L.; et al. 18F-FDopa PET for the Non-Invasive Prediction of Glioma Molecular Parameters: A Radiomics Study. *J. Nucl. Med.*
13. Nioche, C.; Orhac, F.; Boughdad, S.; Reuze, S.; Goya-Outi, J.; Robert, C.; Pellot-Barakat, C.; Soussan, M. LIFEX: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res* **2018**, *78*, 4786–4789, doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.
14. Unterrainer, M.; Vettermann, F.; Brendel, M.; Holzgreve, A.; Lifschitz, M.; Zähringer, M.; Suchorska, B.; Wenter, V.; Illigens, B.M.; Bartenstein, P.; et al. Towards Standardization of 18F-FET PET Imaging: Do We Need a Consistent Method of Background Activity Assessment? *EJNMMI Res.* **2017**, *7*, 48, doi:10.1186/s13550-017-0295-y.
15. Cicone, F. The Mean Striatal 18F-DOPA Uptake Is Not a Reliable Cut-off Threshold for Biological Tumour Volume Definition of Glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *46*, 1051–1053, doi:10.1007/s00259-019-4276-4.
16. Zwanenburg, A.; Vallières, M.; Abdalah, M.A.; Andrearczyk, V.; Apte, A.; Ashrafinia, S.; Bakas, S.; Beukinga, R.J.; Boellaard, R.; Bogowicz, M.; et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: *Radiology* **2020**, *00*, 1–11, doi:10.1148/radiol.2020191145.
17. Ye, H.; Wong, K.-P.; Wardak, M.; Dahlbom, M.; Kepe, V.; Barrio, J.R.; Nelson, L.D.; Small, G.W.; Huang, S.-C. Automated Movement Correction for Dynamic PET/CT Images: Evaluation with Phantom and Patient Data. *PLOS ONE* **2014**, *9*, 12, doi:10.1371/journal.pone.0103745.
18. Ginet, M.; Zaragori, T.; Marie, P.-Y.; Roch, V.; Gauchotte, G.; Rech, F.; Blonski, M.; Lamiral, Z.; Taillandier, L.; Imbert, L.; et al. Integration of Dynamic Parameters in the Analysis of 18F-FDopa PET Imaging Improves the Prediction of Molecular Features of Gliomas. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47*, 1381–1390, doi:10.1007/s00259-019-04509-y.
19. Kratochwil, C.; Combs, S.E.; Leotta, K.; Afshar-Oromieh, A.; Rieken, S.; Debus, J.; Haberkorn, U.; Giesel, F.L. Intra-Individual Comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET Imaging of Recurrent Brain Tumors. *Neuro-Oncol.* **2014**, *16*, 434–440, doi:10.1093/neuonc/not199.
20. Martens, C.; Debeir, O.; Decaestecker, C.; Metens, T.; Lebrun, L.; Leurquin-Sterk, G.; Trotta, N.; Goldman, S.; Van Simaey, G. Voxelwise Principal Component Analysis of Dynamic [S-Methyl-11C]Methionine PET Data in Glioma Patients. *Cancers* **2021**, *13*, 2342, doi:10.3390/cancers13102342.
21. Zanotti-Fregonara, P.; Hirvonen, J.; Lyoo, C.H.; Zoghbi, S.S.; Rallis-Frutos, D.; Huestis, M.A.; Morse, C.; Pike, V.W.; Innis, R.B. Population-Based Input Function Modeling for [18F]FMPEP-D2, an Inverse Agonist Radioligand for Cannabinoid CB1 Receptors: Validation in Clinical Studies. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e60231, doi:10.1371/journal.pone.0060231.
22. Wardak, M.; Schiepers, C.; Cloughesy, T.F.; Dahlbom, M.; Phelps, M.E.; Huang, S.-C. 18F-FLT and 18F-FDOPA PET Kinetics in Recurrent Brain Tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *41*, 1199–1209, doi:10.1007/s00259-013-2678-2.
23. Melega, W.P.; Hoffman, J.M.; Luxen, A.; Nissenson, C.H.; Phelps, M.E.; Barrio, J.R. The Effects of Carbidopa on the Metabolism of 6-[18F]Fluoro-L-Dopa in Rats, Monkeys and Humans. *Life Sci.* **1990**, *47*, 149–157, doi:10.1016/0024-3205(90)90228-j.
24. Orhac, F.; Soussan, M.; Chouahnia, K.; Martinod, E.; Buvat, I. 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small Cell Lung Cancer. *PLOS ONE* **2015**, *10*, 16, doi:10.1371/journal.pone.0145063.
25. Verger, A. Static and Dynamic 18F-FET PET for the Characterization of Gliomas Defined by IDH and 1p/19q Status. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *45*, 443–451, doi:10.1007/s00259-017-3846-6.

26. Vettermann, F.; Suchorska, B.; Unterrainer, M.; Nelwan, D.; Forbrig, R.; Ruf, V.; Wenter, V.; Kreth, F.-W.; Herms, J.; Bartenstein, P.; et al. Non-Invasive Prediction of IDH-Wildtype Genotype in Gliomas Using Dynamic 18F-FET PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 2581–2589, doi:10.1007/s00259-019-04477-3.
27. Lohmann, P.; Herzog, H.; Rota Kops, E.; Stoffels, G.; Judov, N.; Filss, C.; Galldiks, N.; Tellmann, L.; Weiss, C.; Sabel, M.; et al. Dual-Time-Point O-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET for Grading of Cerebral Gliomas. *Eur. Radiol.* **2015**, *25*, 3017–3024, doi:10.1007/s00330-015-3691-6.
28. Chen, W.; Silverman, D.H.S.; Delaloye, S.; Czernin, J.; Kamdar, N.; Pope, W.; Satyamurthy, N.; Schiepers, C.; Cloughesy, T. 18F-FDOPA PET Imaging of Brain Tumors: Comparison Study with 18F-FDG PET and Evaluation of Diagnostic Accuracy. *J. Nucl. Med.* **2006**, *47*, 904–911.
29. Janvier, L.; Olivier, P.; Blonski, M.; Morel, O.; Vignaud, J.-M.; Karcher, G.; Taillandier, L.; Verger, A. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin. Nucl. Med.* **2015**, *40*, e429–e435, doi:10.1097/RLU.0000000000000897.

2.2.4 Discussion

This study showed that Carbidopa premedication prior to ^{18}F -FDOPA PET for glioma induces an increase in SUV and dynamic parameters and also modifies radiomics features related to SUV in tumors of the same order of magnitude as in healthy brain. Normalizing features to a healthy brain region, which is an approach that is commonly used in neuro-oncology such as for the analysis of static parameters in clinical routine practice, therefore allows to harmonize data acquired with different Carbidopa premedication protocols and reduces the relative benefits of using Carbidopa premedication.

In our study, the increase in SUV_{mean} due to Carbidopa premedication was around 50% for both healthy brain and tumors. This is consistent with the results presented by Schiepers et al. (2007) from only two patients, with stable tumors, that were acquisitions with and without Carbidopa premedication one year apart also showed an increase of around 50% with Carbidopa premedication. In tumors, it is interesting to note that this increase was independent of the histo-molecular diagnosis, although it has been shown that SUVs measured by ^{18}F -FDOPA PET in gliomas are dependent on tumor grade (Janvier et al., 2015, Xiao et al., 2019) and potentially also on IDH mutation status (Verger et al., 2017a).

This work also showed that 81% of the radiomics features (85/105 features in total) were significantly modified by Carbidopa premedication in healthy brain, 92% (78/85) of which were correlated with SUV_{mean} ($|\text{Spearman correlation}| \geq 0.4$). Radiomics features were only studied in healthy brain, with or without Carbidopa premedication, in order to only be influenced by heterogeneity due to the premedication. Orlhac et al. (2015) already showed that textural features are correlated with SUV when an absolute discretization is used like in this study. This choice was made to follow the recommendation of the IBSI guidelines and keep the physiological meaning of voxel intensity. By increasing all the static images values in the brain, including the tumor values, by 50% the Carbidopa premedication induces two effects during the discretization step that impact the textural matrices:

- the bin shift effect that corresponds to a uniform offset of the bin values towards higher discretized grey values. On average, this offset is equal to the difference between the discretized grey value corresponding to the mean value of the region and the discretized grey value corresponding to a 50% increase in the mean of the region. The bin shift effect impact on textural matrices and SUV is direct and proportional;
- the bin spread effect that corresponds to the spreading of discretized grey values on a larger number of bins due to a 50% increase in the interval of the values observed in the region. The bin spread effect is proportional to the SUV however its impact on textural matrices is more difficult to quantify particularly for matrices whose shape is not only based directly on the discretized grey levels (GLRLM, GLSZM, NGTDM, NGDLM).

In addition, 8% of textural features (7/85) were significantly modified by Carbidopa premedication but correlated weakly with SUV_{mean} ($|\text{Spearman correlation}| \in [0.27; 0.34]$). Our initial hypothesis was that these parameters were mainly dependent on the bin spread effect which impacts the matrices in a less direct way than the bin shift effect. The second hypothesis was that some parameters are sensitive to both bin shift and bin spread effects but in opposing ways resulting in poor correlation with SUV_{mean} .

In order to visualize and better understand the impact of the Carbidopa premedication on textural matrices, simulations were performed on the static images of a patient without carbidopa premedication according to Equation 2.1 and Equation 2.2, assuming a homogeneous increase of 50% and with $\bar{X}_{gl,VOI}$ the

mean of the voxel values in the considered VOI.

$$I_{\text{spread+shift}} = I \times 1.5 \quad (2.1)$$

$$I_{\text{spread}} = I_{\text{spread+shift}} - \text{BinShift} \times fbs \quad (2.2)$$

$$\text{with BinShift} = \left\lceil \frac{0.5 \times \overline{X}_{gt,VOI}}{fbs} \right\rceil$$

The textural matrices were then extracted from the healthy brain VOI of the original image, the image with simulated Carbidopa premedication $I_{\text{spread+shift}}$ and an image including only the bin spread effect I_{spread} to emphasize the differences only due to this effect (Figure 2.4, figures with individual matrices are available in Appendix B). As suggested, we can see that the impact on the bin spread effect of the GLCM matrix is more direct with the spread of the distribution clearly visible on both axes (Figure B.1). This may help us interpret the two features that are significantly modified by Carbidopa premedication but with low correlation to the SUV_{mean} :

- Inverse difference normalized (Spearman correlation of 0.327, Equation 2.3) reflects the similarity of the textures in the VOI. It is a normalized version of the Inverse difference feature (Spearman correlation of -0.904 , Equation 2.4). The latter is only affected by the bin spread due to the presence of the factor $|i - j|$ in the denominator which is increased by Carbidopa premedication with an increase in the interval of values. In the normalized version of the feature, this factor is divided by N_g which introduces a positive dependence on the bin shift effect. Thus, the positive dependence on an increase of SUV_{mean} of both the numerator and denominator of $\frac{|i-j|}{N_g}$ results in a total weak correlation. The switch from a negative correlation to a positive correlation indicates that the bin shift effect has more impact than the bin spread effect.

$$\text{Inverse difference normalized} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p_{ij}}{1 + \frac{|i-j|}{N_g}} \quad (2.3)$$

$$\text{Inverse difference} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p_{ij}}{1 + |i - j|} \quad (2.4)$$

with N_g the number of grey levels

- Inverse variance (Spearman correlation of -0.278 , Equation 2.5) reflects the inverse of the variability in the grey levels. Even though weakly correlated, this feature seems to only vary with the bin spread due to the presence of $(i - j)^2$ in the denominator. Radiomics features are studied on healthy brain where there is low uptake thus the increase in the interval of values will be small relatively to the bin size equal to 0.1 SUV in this study whereas, the healthy brain VOIs are drawn manually, even though in a similar manner, which may result in a certain variance in the observed intervals. The weak correlation could therefore be related to the greater impact of the variance than the bin spread on $(i - j)^2$ in this context of low uptake.

$$\text{Inverse variance} = 2 \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p_{ij}}{(i - j)^2} \quad (2.5)$$

with N_g the number of grey levels

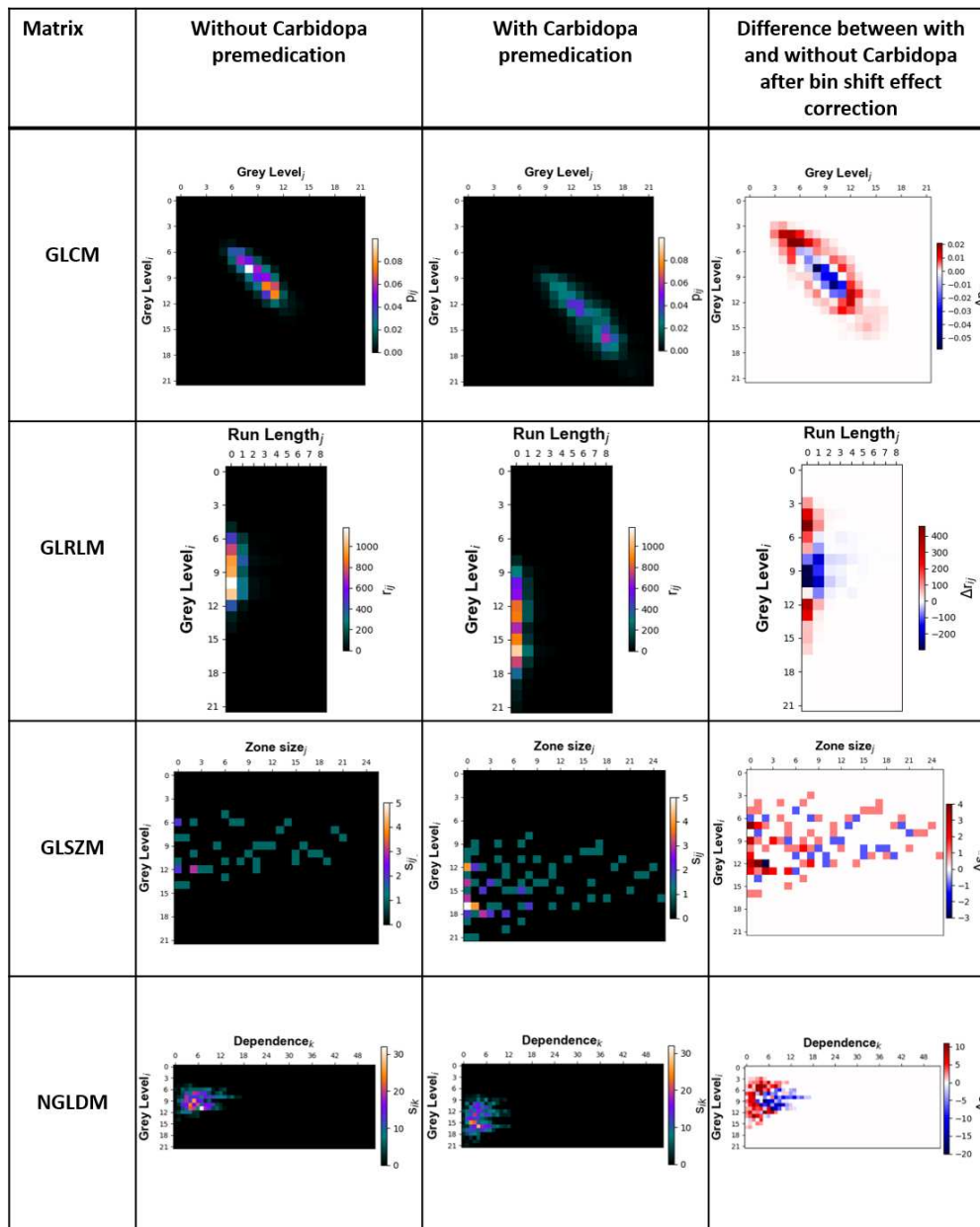


Figure 2.4 – Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbidopa premedication on textural matrices.

The impact on features extracted from other matrices may be more difficult to describe because their link with the bin spread is less direct. This link might depend on the original spatial distribution of the grey levels in the VOI. In general, the bin spread will introduce some heterogeneity by distributing the grey levels over a larger interval of bins thus breaking some runs, zones into smaller ones for GLRLM (Figure B.2) and GLSZM (Figure B.3) respectively and reduce the number of dependencies for the NGLDM (Figure B.4). This is consistent with the observations of [Orlhac et al. \(2015\)](#) who showed that an increase in SUV was associated with an increased heterogeneity in case of absolute discretization. The other five features significantly modified but with a weak correlation are:

- Grey level non uniformity from GLRLM (Spearman correlation of -0.299 , Equation 2.6) measures the distribution of the series across grey levels, with smaller values indicating a more homogeneous

distribution. Since the healthy brain VOI is a fairly homogeneous region, the bin spread will distribute the runs over a larger number of grey levels by breaking up long runs into several smaller runs and leading to a more homogeneous repartition of the runs over the grey levels (mean values of 704.6 vs 956.2 for patients respectively with and without Carbidopa premedication). This will cause both the total number of runs in the GLRLM N_s and the sum of the number of runs by grey level $\sum_{i=1}^{N_g} r_i$ to increase resulting in counterbalancing effects whose ratio will depend on the initial distribution in the matrix.

$$\text{Grey level non uniformity} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} r_i^2 \quad (2.6)$$

with N_g the number of grey levels and N_s the total number of runs

- Small zone emphasis from GLSZM (Spearman correlation of 0.270, Equation 2.7) as its name indicates measures whether the number of small zones is important in the VOI. The effect of bin spread on GLSZM is less clear than GLRLM because zones are not computed from directional matrices but directly from 3D neighbors making them less subject to the bin spread. There is however a tendency to split large zones into smaller ones. Similarly as for the previous feature, the total number of zones N_s might increase as well as the sum of the number of zones by zone size $\sum_{j=1}^{N_z} s_{.j}$ resulting in a counterbalancing effect whose ratio will depend on the initial distribution in the matrix.

$$\text{Small zone emphasis} = \frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{s_{.j}}{j^2} \quad (2.7)$$

with N_z the maximal zone size and N_s the total number of zones

- Zone size non uniformity normalized from GLSZM (Spearman correlation of 0.275, Equation 2.8) which highlights the variability of zone sizes within the VOI. This feature involves the same compromise as the Small zone emphasis with N_s^2 and $s_{.j}^2$ that evolve in the same way. The lack of correlation coming from this counterbalancing effect is also emphasized by the higher correlation of the non-normalized version of this feature (Spearman correlation of 0.591, Equation 2.9) where the power associated with N_s and $s_{.j}$ is different and contrary to the Small zone emphasis and Zone size non uniformity normalized.

$$\text{Zone size non uniformity normalized} = \frac{1}{N_s^2} \sum_{j=1}^{N_z} s_{.j}^2 \quad (2.8)$$

$$\text{Zone size non uniformity} = \frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_z} s_{.j}^2 \quad (2.9)$$

with N_z the maximum zone size and N_s the total number of zones

- Dependence count non uniformity normalized from NGDLM (Spearman correlation of 0.340, Equation 2.10) which represents the distribution of the dependence of grey levels in the VOI. This parameter is computed in the same way as the Zone size non uniformity normalized from the GLSZM with NGDLM also based on 3D neighborhood. Moreover, the same phenomenon was also observed when N_s and $s_{.j}$ have different power with the Dependence count non uniformity (Equation 2.11) showing a higher correlation with SUV_{mean} (Spearman correlation of 0.605). Thus, the poor correlation can also be

attributed to this counterbalancing effect.

$$\text{Dependence count non uniformity normalized} = \frac{1}{N_s^2} \sum_{j=1}^{N_n} s_{\cdot j}^2 \quad (2.10)$$

$$\text{Dependence count non uniformity} = \frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_n} s_{\cdot j}^2 \quad (2.11)$$

with N_n the maximum dependence count and N_s the total number of neighborhoods

- Dependence count variance from NGDLM (Spearman correlation of -0.339 , Equation 2.12) estimates the variance in dependence counts over the different possible dependence counts. The mean dependence count $\mu = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_n} j p_{ij}$ might decrease because of the fragmentation of the voxels dependency induced by the bin spread. However, the effect might also be related to the initial variance within the VOI as for the Inverse variance from GLCM which could explain the poor correlation.

$$\text{Dependence count variance} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_n} (j - \mu)^2 p_{ij} \quad (2.12)$$

with N_n the maximum dependence count and N_s the total number of neighborhoods

The analysis of the remaining 20 features, that are not significantly modified by Carbidopa premedication, is very straightforward since the majority are not affected by SUV_{mean} as is the case for the morphological features. The absolute Spearman correlation ranged from 0.000 to 0.247 except for two features for which the correlation was superior or equal to 0.4. However, these two features were nearly significantly modified by Carbidopa premedication (Run length non uniformity from GLRLM $p = 0.09$ and Dependence count entropy from NGDLM $p = 0.06$).

In our study, carbidopa premedication induced an increase in TTP in both healthy brain and tumor ($p < 0.001$ in healthy brain and 0.025 in the tumors). In tumors, this effect was independent of the histo-molecular diagnosis, which is known to affect the TTP of the dynamic analysis (Verger et al., 2018c, Vettermann et al., 2019, Lohmann et al., 2015). Nonetheless, in tumors the slope was influenced by the histo-molecular diagnosis but not by Carbidopa premedication whereas the premedication significantly increased the slope in the healthy brain (respectively $p = 0.96$ and $p < 0.001$).

To evaluate the effects of Carbidopa premedication on dynamic parameters in the same population with and without premedication, which was not available for this study, simulations of TACs with Carbidopa premedication were performed from TACs of patients without premedication using the compartmental analysis. These simulations also allowed us to test our main biological hypothesis, namely that the effects of Carbidopa are based on an increase in the bioavailability of plasma ^{18}F -FDOPA without modification of the rate constants (Huang et al., 1991b, Hoffman et al., 1992). Interestingly, these simulations on two patients, one LGG and one HGG, identified an increase in TTP in healthy brain and tumors related to Carbidopa premedication as in our study population. Moreover, and in contrast to what was found in our population, the slope was also increased by the Carbidopa premedication in tumors. This suggests that in our population this effect on slope was mitigated by tumor heterogeneity. The increase of TTP and slope in patients with Carbidopa premedication raises the question of an underestimation of the aggressive tumor profiles which may impact the choice of therapeutic strategy and therefore potentially affect the overall survival of patients in extreme cases. Nevertheless, it should be noted that the absolute changes in TTP and slope in tumors after Carbidopa premedication are small, respectively of the order of $+4$ min and $+0.5 \text{ SUV} \cdot \text{h}^{-1}$.

Thus, the risk of underestimation of tumor aggressiveness in case of Carbidopa premedication appears to be relatively low.

This study also showed that the normalization of tumor values to healthy brain VOI allows to cancel the effects of Carbidopa premedication. For the static and radiomics features, this normalization consisted in dividing the whole static images by the SUV_{mean} in the healthy brain VOI before extraction of the features. Dynamic features were extracted from a TAC_{ratio} representing the evolution of the ratio between tumor and brain TACs that was computed using fitted TACs to avoid noise amplification. This is particularly interesting information, as the use of ratios is already classically implemented in static data analysis for ^{18}F -FDOPA PET in neuro-oncology. The validation of the use of such ratios for the normalization of radiomics and dynamic features makes it a method that is particularly suited to harmonization in case of a heterogeneous population in terms of Carbidopa premedication. Since glioma is a rare pathology, the reliance on multicentric studies to obtain large enough cohorts is even more important. These multicentric studies could only be conducted after harmonizing the data contributed by the participating centers while the use of Carbidopa premedication in the protocols remains very different between individual centers. This method has the additional advantage of not forcing centers to adapt their protocols but to allow them to keep working as usual.

The limitations of this study are mainly related to its retrospective nature. The cohorts with and without Carbidopa premedication were not composed of the same patients. The heterogeneity among the included patients limited the study of the effects of Carbidopa premedication in tumors. We therefore used simulations to validate our hypothesis. These simulations were performed on the patient data and were particularly relevant for dynamic and radiomics features. Even though no significant differences were found between the two groups of patients, a potential inclusion bias may have been introduced due to the link between the recruitment period and the Carbidopa premedication.

As opposed to the striatum, whether glioma cells metabolize ^{18}F -FDOPA is still unknown as pointed out by [Schiepers et al. \(2007\)](#). This probably partially explains the recommendation for using Carbidopa premedication in ^{18}F -FDOPA PET in Parkinson's disease ([Morbelli et al., 2020](#)) and not in neuro-oncology ([Law et al., 2019](#)). While the neuro-oncology recommendation was not founded on any evidence-based data from the literature, our study which investigated the effects of carbidopa on both static, dynamic and radiomic parameters supports the current recommendation.

3

Dynamic parameters as biomarkers of interest in ^{18}F -FDOPA PET for gliomas

3.1 Introduction

Our two previous studies validate and optimize a dynamic analysis methodology for clinical routine practice. The Ref SQ model, a combination of the SQ model and healthy brain normalization, was assessed in terms of both its performance and its capacity to harmonize heterogeneous Carbidopa premedication data.

We can now explore the potential of dynamic parameters as biomarkers of interest for the two main ^{18}F -FDOPA PET glioma indications in our department: the characterization of gliomas at the initial diagnosis and the detection of glioma recurrences. The aim of the following studies is to compare the diagnostic performance of the Ref SQ dynamic parameters to the static parameters classically used in clinical routine practice and to determine whether they could provide different and complementary information.

3.2 Integration of dynamic parameters in the analysis of ^{18}F -FDOPA PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas

3.2.1 Résumé

En pratique clinique, la TEP cérébrale à la ^{18}F -FDOPA est interprétée sur des images statiques à l'aide d'indices dérivés du SUV. L'objectif de cette étude est de déterminer la plus-value de l'intégration à cette analyse de paramètres dynamiques semi-quantitatifs pour la prédiction des caractéristiques moléculaires des gliomes au diagnostic initial.

Nous avons inclus rétrospectivement 58 patients ayant bénéficié d'un examen TEP à la ^{18}F -FDOPA adressés pour un diagnostic initial de gliomes et pour lesquels une classification moléculaire, conformément à la classification WHO 2016, a été obtenue. Les ratios de fixation TBR et TSR ainsi que le volume tumoral métabolique ont été calculés sur les images statiques. Des paramètres dynamiques (TTP et pente de la courbe après la 10ème minute) ont été extraits à partir de la courbe de l'évolution du TBR en fonction du temps.

21 gliomes IDH muté et sans codélétion 1p/19q, 16 gliomes IDH muté et avec codélétion 1p/19q et 21 gliomes IDH non muté ont été identifiés rétrospectivement. Contrairement aux paramètres statiques, les paramètres dynamiques permettaient de différencier les gliomes selon ces caractéristiques moléculaires. En effet, le paramètre TTP était capable d'identifier : 1) la mutation IDH (AUC de 0,789 et exactitude diagnostique de 74% avec comme critère un $\text{TTP} \geq 5,4 \text{ min}$) et 2) la codélétion 1p/19q (AUC de 0,679, exactitude diagnostique de 69% avec comme critère $\text{TTP} \geq 6,9 \text{ min}$). De plus, le TTP des gliomes IDH non muté était significativement plus court que ceux des gliomes IDH muté et sans codélétion 1p/19q et des gliomes IDH muté et avec codélétion 1p/19q pris individuellement ($p \leq 0,007$).

Ainsi, la prédiction des caractéristiques moléculaires des gliomes au diagnostic initial avec le TEP à la ^{18}F -FDOPA, et notamment la présence ou l'absence d'une mutation IDH, peut être obtenue grâce au paramètres dynamiques mais pas avec les classiques paramètres statiques.

3.2.2 Introduction

The characterization of gliomas at the initial diagnosis is not the main indication in Europe even though amino-acid PET is currently recommended in this setting by the RANO group (Albert et al., 2016). Only a few studies had previously examined dynamic ^{18}F -FDOPA PET but they were only performed with a compartmental analysis. Moreover, these studies characterized gliomas according to the old WHO 2007 classification. A paradigm change was introduced in the WHO 2016 classification with the introduction of molecular parameters to create more homogeneous groups in terms of patient outcomes and patient care. The two most important molecular parameters of this new classification are the IDH mutation and the 1p/19q co-deletion that have both been associated with a better prognosis (Eckel-Passow et al., 2015). In ^{18}F -FDOPA PET, only static parameters were studied with inconclusive results (Cicone et al., 2019b), even though another study by Verger et al. (2017a) suggested that the IDH mutation might be paradoxically associated with a lower uptake in diffuse glioma. SQ dynamic parameters were examined by ^{18}F -FET PET and showed a high predictive performance for non-invasively determining IDH mutation status (Verger et al., 2018c, Lohmann et al., 2018, Vettermann et al., 2019). In newly diagnosed gliomas, the objective was thus to try to non-invasively characterize gliomas according to the WHO 2016 classification (Louis et al., 2016).

We retrospectively selected consecutive patients referred to the nuclear medicine department of the Nancy university hospital between November 2012 and October 2017 for an initial ^{18}F -FDOPA PET glioma characterization. Fifty-eight patients that satisfied the selection criteria previously defined in Section 2.1 (except that patients with no abnormal uptake were not excluded) were finally included in the study. The enrollment of patients into either study was approved by the institutional ethics committee (Comité d'Étique du CHRU de Nancy - FRANCE) on June 7, 2018, and authorization from the CNIL (National Commission on Information Technology and Civil Liberties) was delivered on June 25, 2018 (authorization n° R2018-11). This work was conducted as part of the medical thesis of Dr. Merwan Ginet, resident nuclear physician at the Nancy university hospital, and was accepted for publication in the European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.

3.2.3 Article

ORIGINAL ARTICLE



Integration of dynamic parameters in the analysis of ^{18}F -FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas

Merwan Ginet¹ · Timothée Zaragori^{1,2} · Pierre-Yves Marie^{1,3} · Véronique Roch¹ · Guillaume Gauchotte^{4,5} · Fabien Rech^{6,7} · Marie Blonski^{6,7} · Zohra Lamiral³ · Luc Taillandier^{7,8} · Laëtitia Imbert^{1,2} · Antoine Verger^{1,2} 

Received: 24 April 2019 / Accepted: 23 August 2019 / Published online: 16 September 2019
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Purpose ^{18}F -FDopa PET imaging of gliomas is routinely interpreted with standardized uptake value (SUV)-derived indices. This study aimed to determine the added value of dynamic ^{18}F -FDopa PET parameters for predicting the molecular features of newly diagnosed gliomas.

Methods We retrospectively included 58 patients having undergone an ^{18}F -FDopa PET for establishing the initial diagnosis of gliomas, whose molecular features were additionally characterized according to the WHO 2016 classification. Dynamic parameters, involving time-to-peak (TTP) values and curve slopes, were tested for the prediction of glioma types in addition to current static parameters, i.e., tumor-to-normal brain or tumor-to-striatum SUV ratios and metabolic tumor volume (MTV).

Results There were 21 IDH mutant without 1p/19q co-deletion (IDH+/1p19q-) gliomas, 16 IDH mutants with 1p/19q co-deletion (IDH+/1p19q+) gliomas, and 21 IDH wildtype (IDH-) gliomas. Dynamic parameters enabled differentiating the gliomas according to these molecular features, whereas static parameters did not. In particular, a longer TTP was the single best independent predictor for identifying (1) IDH mutation status (area under the curve (AUC) of 0.789, global accuracy of 74% for the criterion of a TTP \geq 5.4 min) and (2) 1p/19q co-deletion status (AUC of 0.679, global accuracy of 69% for the criterion of a TTP \geq 6.9 min). Moreover, the TTP from IDH- gliomas was significantly shorter than those from both IDH+/1p19q- and IDH+/1p19q+ ($p \leq 0.007$).

Conclusion Prediction of the molecular features of newly diagnosed gliomas with ^{18}F -FDopa PET and especially of the presence or not of an IDH mutation, may be obtained with dynamic but not with current static uptake parameters.

Keywords ^{18}F -FDopa PET · Dynamic analysis · Glioma · Diagnosis · WHO 2016 classification · IDH mutation

Merwan Ginet and Timothée Zaragori contributed equally to this work.

This article is part of the Topical Collection on Oncology – Brain

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04509-y>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Antoine Verger
a.verger@chru-nancy.fr

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

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

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

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

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

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

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

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

Introduction

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

Until now, studies with 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA (¹⁸F-FDopa), an amino acid PET radiotracer approved and currently used in Europe for assessing recurrent brain tumors [7–10], have been mainly performed using standard uptake value (SUV)-derived indices such as tumor-to-brain or tumor-to-striatum ratios [7–9, 11, 12]. Albeit less used in routine practice, the metabolic tumor volume (MTV) has also been shown to be informative in this setting [13]. However, this standard analysis does not take into account the dynamic information previously shown to markedly improve the grading of gliomas, although this improvement was established for PET recorded with O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (¹⁸F-FET), another amino acid radiotracer extensively used in glioma imaging [14, 15]. In these dynamic ¹⁸F-FET studies, low-grade gliomas typically show a continuous increasing slope with a late time-to-peak, as opposed to an early time-to-peak, followed by a steeper slope in high-grade gliomas [14, 15]. Dynamic data of ¹⁸F-FDopa were previously analyzed in only a few pilot studies [16–18], without considering the molecular characteristics involved in the World Health Organization (WHO) 2016 classification of gliomas, and only by modeling tracer kinetics with multi-compartmental models [19]. For routine ¹⁸F-FET PET imaging, it has however been shown that a much more simple analysis of time-activity curves can provide key information for tumor characterization [14, 15].

In addition, the WHO classification of gliomas has recently been upgraded with the introduction of molecular parameters including IDH (isocitrate dehydrogenase enzyme isoform) mutation and 1p/19q co-deletion, leading to improve the link with patient prognosis [19]. In particular, the presence of an IDH mutation at initial diagnosis is strongly associated with an enhanced prognosis [19]. The correspondence with this new glioma classification has since been analyzed for PET performed with amino acids other than ¹⁸F-FDopa [20–23] or more recently with ¹⁸F-FDopa PET using only static parameters and with inconclusive results [24]. Notwithstanding the latter, the potential effect of IDH mutation on ¹⁸F-FDopa uptake has been suggested in diffuse gliomas [25, 26].

In light with the above, this study aimed to determine the added value of dynamic ¹⁸F-FDopa PET parameters for predicting the molecular features of newly diagnosed gliomas according to the WHO 2016 classification.

Material and methods

Patients

Consecutive patients in whom ¹⁸F-FDopa PET imaging was performed for a newly diagnosed glioma were retrospectively selected, and only those for whom the dynamic PET parameters and the features of IDH mutation and 1p/19q co-deletion status were available according to the WHO 2016 classification [19], were included for the final analysis. In addition, the time window between PET imaging and neuropathological confirmation was 56.0 (9.3; 109.0) days [8]. A flowchart describing patient selection is provided in Supplemental Fig. 1. The local ethics committee (Comité d’Ethique du CHRU de Nancy) approved the retrospective data evaluation on June 7, 2018, and the CNIL (National Commission on Information Technology and Liberties) number authorization was delivered on June 25, 2018 (R2018-11). This research complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

PET recording and reconstruction

¹⁸F-FDopa PET-computed tomography (CT) scans were obtained on a Biograph hybrid system involving a six-detector CT for attenuation correction (Biograph 6 True Point, SIEMENS, Erlangen, Germany). Patients were instructed to fast for at least 4 h and certain patients received Carbidopa administration 1 h prior to their exam, the latter having been shown to increase striatal dopaminergic activity [27], as well as brain tumor uptake [16]. The CT scan was first recorded and immediately followed by a 30-min 3D list-mode PET recording initiated during the bolus injection of 3 MBq of ¹⁸F-FDopa per kilogram of body weight. The static PET images were reconstructed with the list-mode data acquired from 10 to 30-min post-injection [9, 28] while the dynamic PET images involved 6 consecutive frames of 20 s each followed by 28 frames of 1 min each [18].

All images were reconstructed with an OSEM 2D algorithm (2 iterations, 21 subsets, 4-mm Gaussian post-reconstruction filter), corrected for attenuation, scatter, and radioactive decay, and displayed in a 256 × 256 matrix with 2.7 × 2.7 × 3.0 mm³ voxels.

Analyses of PET images

Different regions of interest (ROIs) were placed on the static PET images using a dedicated software (Oasis, Nicesoft, Paris, France). These consisted of two spherical ROIs of 2-cm diameter each, the first of which was centered on the tumor area of maximum uptake [17] for determining maximal and mean standardized uptake values (SUV_{max} and SUV_{mean}, respectively) of the tumor, and the second on the contralateral basal ganglia for the computing of tumor-to-striatum (TSR)

ratios. An elliptic ROI (2×4 cm) was additionally positioned on the semi-oval center of the unaffected contralateral hemisphere, including white and gray matter [9], for the computing of tumor-to-normal brain (TBR) ratios. TSR and TBR were computed as SUV_{mean} or SUV_{max} of the tumor divided by the SUV_{mean} of the striatum (TSR_{mean} and TSR_{max}) or of normal brain (TBR_{mean} and TBR_{max}).

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

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

In addition, given that TBR values are likely to be much less influenced by Carbido-pa premedication than SUV, time-activity curves, representing the evolution of the TBR_{mean} as a function of time (TAC_{ratio}), were extracted with the PLANET® Dose software (DOSIsoft, Cachan, France) and with the ROIs previously placed on the static images (see above). Each dynamic frame was previously registered on the CT images, to take into account potential patient movements during acquisitions [29]. Two dynamic parameters were determined from fitted curves to overcome noise effects, using a method already validated for ^{18}F -FET in the same setting [30], namely (i) time-to-peak (TTP), corresponding to the delay between the beginning of the dynamic acquisition (time of tracer injection) and the time-point of the maximal TBR_{mean} value and (ii) the slope from the 10th minute of the TBR_{mean} -based curve, calculated through linear regressions applied on the 10th to 30th minute interval.

Pathological grading of gliomas

Glioma classification according to the WHO 2016 standard was obtained from tumor samples provided by surgery or stereotactic biopsy [19]. IDH mutation status was assessed by immunohistochemistry with IDH1 R132H protein expression (Dianova, clone H09), or Sanger sequencing in case of ATRX immunohistochemical loss without IDH1 R132H staining [31]. Tumors presenting oligodendroglial morphology or showing IDH mutation without ATRX loss were additionally tested for 1p/19q co-deletion using multiplex PCR fragment analysis (loss of heterozygosity), or comparative genomic hybridization [26].

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as percentages and continuous variables as medians (first quartile, third quartile). Intergroup comparisons were performed with Chi-squared tests for categorical variables and Mann-Whitney tests or Kruskal-Wallis tests for continuous variables. In the first step,

Mann-Whitney tests were performed between gliomas with and without IDH mutation and additionally between gliomas with and without a 1p/19q co-deletion. A multivariate model including both static and dynamic parameters was applied for parameters reaching a sufficiently high level of significance at univariate analysis (probability value equal or less than 0.1). In the second step, Kruskal-Wallis tests were performed between the three following glioma groups: IDH mutant without 1p/19q co-deleted gliomas, IDH mutant with 1p/19q co-deleted gliomas, and IDH wildtype gliomas. Probability values of less than 0.05 were considered significant.

Receiver-operating-characteristic (ROC) curves were also tested for the prediction of molecular parameters (i.e., IDH mutation and 1p/19q co-deletion) by static and dynamic PET parameters. Optimal threshold values, extracted from the ROC curves, were considered to be those associated with the maximal value of the product of sensitivity by specificity. Analyses were performed with the SPSS (SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) software package.

Results

Patients

Fifty-eight patients (44.8 (34.2, 59.4) years old, 20 women) were retrospectively selected with histological diagnosis obtained by surgery ($n = 34$) or biopsy ($n = 24$): 21 IDH mutant without 1p/19q co-deletion (IDH+/1p19q-) gliomas, 16 IDH mutant with 1p/19q co-deletion (IDH+/1p19q+) gliomas, and 21 with IDH wildtype (IDH-) gliomas, according to the WHO 2016 classification (Table 1). Contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI was observed in 7 (33.3%) patients with IDH+/1p19q- gliomas, 2 (12.5%) patients with IDH+/1p19q+ gliomas, and 10 (47.6%) patients with IDH- gliomas (Table 1). The 10 tumors that could not be detected with ^{18}F -FDopa PET ($TBR_{\text{max}} < 1.6$) were only diffuse gliomas involving 5 IDH+/1p19q- gliomas (23.8% of this population), 2 IDH+/1p19q+ gliomas (12.5% of this population) and 3 IDH- gliomas (14.3% of this population) (Table 1). No significant difference in Carbido-pa premedication ($p = 0.27$) was noted among the 3 glioma groups (i.e., (i) IDH+/1p19q-, (ii) IDH+/1p19q+, and (iii) IDH- groups). All static and dynamic PET parameters did not significantly differ between anaplastic (grade III WHO 2016) and non-anaplastic gliomas (grade II WHO 2016) ($p > 0.54$).

Prediction of the IDH mutation and 1p/19q co-deletion statuses

Results of univariate analyses are depicted in Table 2 and ROC curves in Figs. 1 and 2. As detailed in Table 2, only dynamic parameters (i.e., TTP and slope) were significant univariate PET predictors of the IDH mutation status (for

Table 1 Patient characteristics

	Patients			Age (years), median (Q1, Q3)	Female gender, <i>n</i> (%)
	All (<i>n</i> = 58), <i>n</i> (%)	TBR _{max} < 1.6 (<i>n</i> = 10), <i>n</i> (%)	CE on MRI (<i>n</i> = 19), <i>n</i> (%)		
IDH+/1p19q- astrocytomas	12 (20.7%)	3 (30.0%)	4 (21.1%)	IDH+/1p19q- gliomas (<i>n</i> = 21)	7 (33.3%)
Anaplastic IDH+/1p19q- astrocytomas	8 (13.8%)	2 (20.0%)	2 (10.5%)		
IDH+/1p19q- glioblastomas	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	IDH+/1p19q+ gliomas (<i>n</i> = 16)	5 (31.3%)
IDH+/1p19q+ oligodendrogliomas	7 (12.1%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)		
Anaplastic IDH+/1p19q+ oligodendrogliomas	9 (15.5%)	2 (20.0%)	1 (5.3%)		
IDH- astrocytomas	6 (10.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	IDH- gliomas (<i>n</i> = 21)	8 (38.1%)
Anaplastic IDH- astrocytomas	5 (8.6%)	2 (20.0%)	1 (5.3%)		
IDH- glioblastomas	10 (17.2%)	0 (0.0%)	9 (47.4%)		
			<i>p</i> value	0.016*	0.901

**p* < 0.05 for the global 3 groups comparisons

†*p* < 0.05 for comparison between IDH mutant and IDH wildtype gliomas

CE, contrast enhancement; IDH+/1p19q-, IDH mutant without 1p/19q co-deletion gliomas; IDH+/1p19+, IDH mutant with 1p/19q co-deletion gliomas; IDH-, IDH wildtype gliomas; TBR, tumor-to-brain ratio

TTP *p* < 0.001, area under the curve (AUC) = 0.789, and for slope *p* = 0.013 and AUC = 0.698) whereas TTP was the sole significant predictor of the 1p/19q co-deletion status (*p* = 0.034 and AUC = 0.679). The global accuracies for predicting the IDH mutation status reached 74% (sensitivity 76%, specificity 73%) when using the criterion of a TTP ≥ 5.4 min, and 62% (sensitivity 67%, specificity 59%) when using the criterion of a slope ≥ -0.39 h⁻¹ (Fig. 1). For the prediction of the 1p/19q co-deletion status, a global diagnostic accuracy of 69% (sensitivity 69%, specificity 69%) was achieved when using

the criterion of a TTP ≥ 6.9 min (Fig. 2). No static parameter reached a sufficiently high level of significance at univariate analysis (Table 2) to be tested in a multivariate model together with the significant univariate dynamic parameters (Fig. 3).

Prediction of IDH+/1p19q- gliomas, IDH+/1p19q+ gliomas, and IDH- gliomas

Intergroup comparisons of PET parameters in each of the three glioma groups are given in Table 3. TTP was the only

Table 2 Results of the univariate analyses for predicting IDH mutation and 1p/19q co-deletion statuses with the considered static and dynamic PET variables

Parameter	<i>p</i> value	AUC	Cut-off	Sensitivity	Specificity	Accuracy
IDH mutation status						
TSR _{mean}	0.704	NS	-	-	-	-
TSR _{max}	0.955	NS	-	-	-	-
TBR _{mean}	0.523	NS	-	-	-	-
TBR _{max}	0.734	NS	-	-	-	-
MTV (mL)	0.740	NS	-	-	-	-
TTP (min)	< 0.001*	0.789	≥ 5.4	76%	73%	74%
Slope (h ⁻¹)	0.013*	0.698	≥ -0.39	67%	59%	62%
1p/19q co-deletion status						
TSR _{mean}	0.708	NS	-	-	-	-
TSR _{max}	0.429	NS	-	-	-	-
TBR _{mean}	0.931	NS	-	-	-	-
TBR _{max}	0.774	NS	-	-	-	-
MTV (mL)	0.531	NS	-	-	-	-
TTP (min)	0.034*	0.679	≥ 6.9	69%	69%	69%
Slope (h ⁻¹)	0.186	NS	-	-	-	-

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

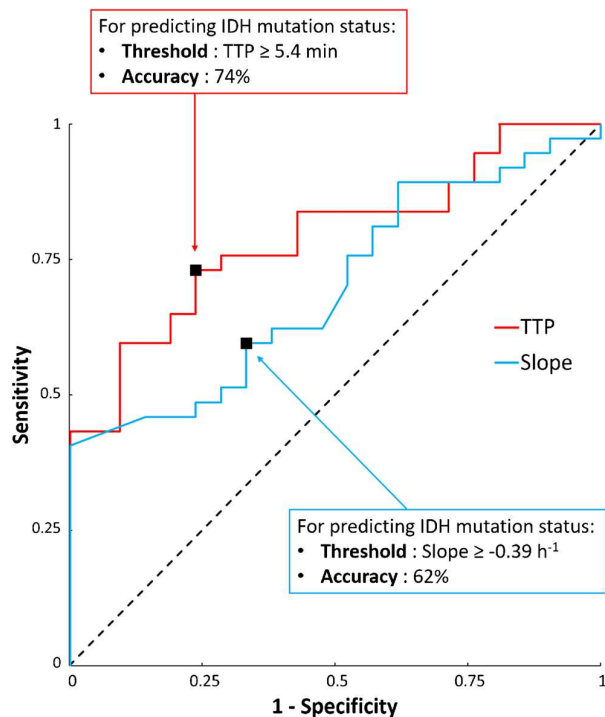


Fig. 1 ROC curves illustrating the sensitivity and specificity of TTP and slope in predicting IDH mutation status. Optimal thresholds and its associated accuracies are indicated

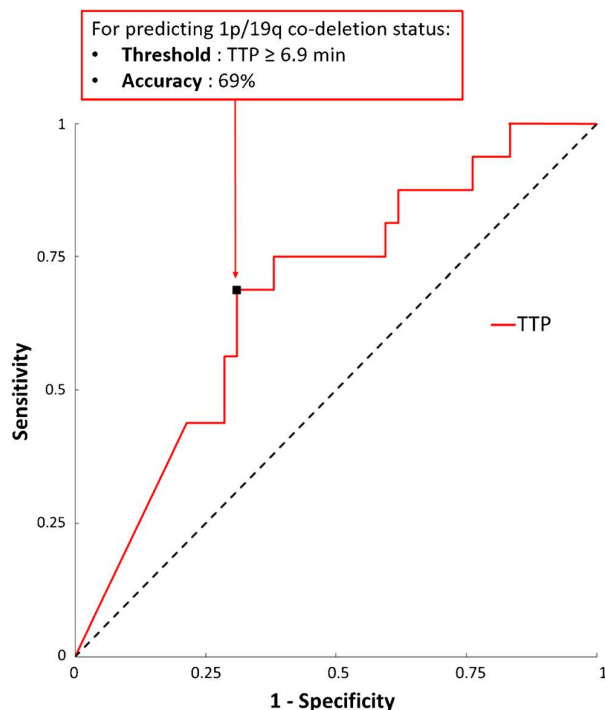


Fig. 2 ROC curves illustrating the sensitivity and specificity of TTP in predicting 1p/19q co-deletion status. Optimal threshold and its associated accuracy are indicated

significant univariate PET predictor of this 3-group comparison discriminating IDH⁻ gliomas from IDH⁺/1p19q⁻ gliomas ($p = 0.007$, AUC = 0.766, cut-off 5.1 min, accuracy 74%, sensitivity 76%, specificity 71%) as well as IDH⁺/1p19q⁺ gliomas ($p = 0.003$, AUC = 0.818, cut-off 6.2 min, accuracy 78%, sensitivity 75%, specificity 81%).

Discussion

The present study shows that the prediction of the molecular features according to the WHO 2016 classification of newly diagnosed gliomas with ¹⁸F-FDopa PET imaging and especially the assessment of IDH mutation is achieved owing exclusively to dynamic parameters, and especially TTP. Dynamic ¹⁸F-FDopa PET parameters were able to discriminate IDH wildtype gliomas from the IDH mutant gliomas associated or not with a 1p/19q co-deletion, underlying the more general information that IDH mutation can be predicted non-invasively to a certain level by ¹⁸F-FDopa PET. The dynamic PET TTP parameter was additionally found to be a predictor of the 1p/19q co-deletion status, although at a lower level of significance.

To date, the characterization of gliomas with dynamic analyses of ¹⁸F-FDopa PET has been reported in only a few studies, which were furthermore performed with compartmental models and involved limited numbers of patients (16 to 37), all of which had inconclusive or poorly conclusive results [16–18]. These previous studies were moreover based on the 2007 WHO classification of gliomas [32], whereas the WHO 2016 classification, including molecular parameters, provides a much more accurate characterization with regard to prognostic and therapeutic outcomes [19]. This recent upgrade in the WHO classification is mainly related to the introduction of molecular parameters of high prognostic and therapeutic significance, especially the presence or absence of IDH mutation and 1p/19q co-deletion [19]. In addition, the use of dynamic analysis with ¹⁸F-FDopa PET is not yet proposed in the recent EANM guidelines for brain tumor imaging [28].

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

As a result, the use of the dynamic TTP parameter enabled a non-invasive prediction of the IDH mutation status independently of the presence or absence of an additional 1p/19q co-deletion. The IDH wildtype gliomas exhibited a particularly short TTP, a feature currently considered to characterize those gliomas associated with a particularly poor outcome [33]. From a clinical standpoint, differentiating the group of IDH wildtype gliomas from IDH mutant gliomas with a non-invasive method is particularly useful, thereby favoring the

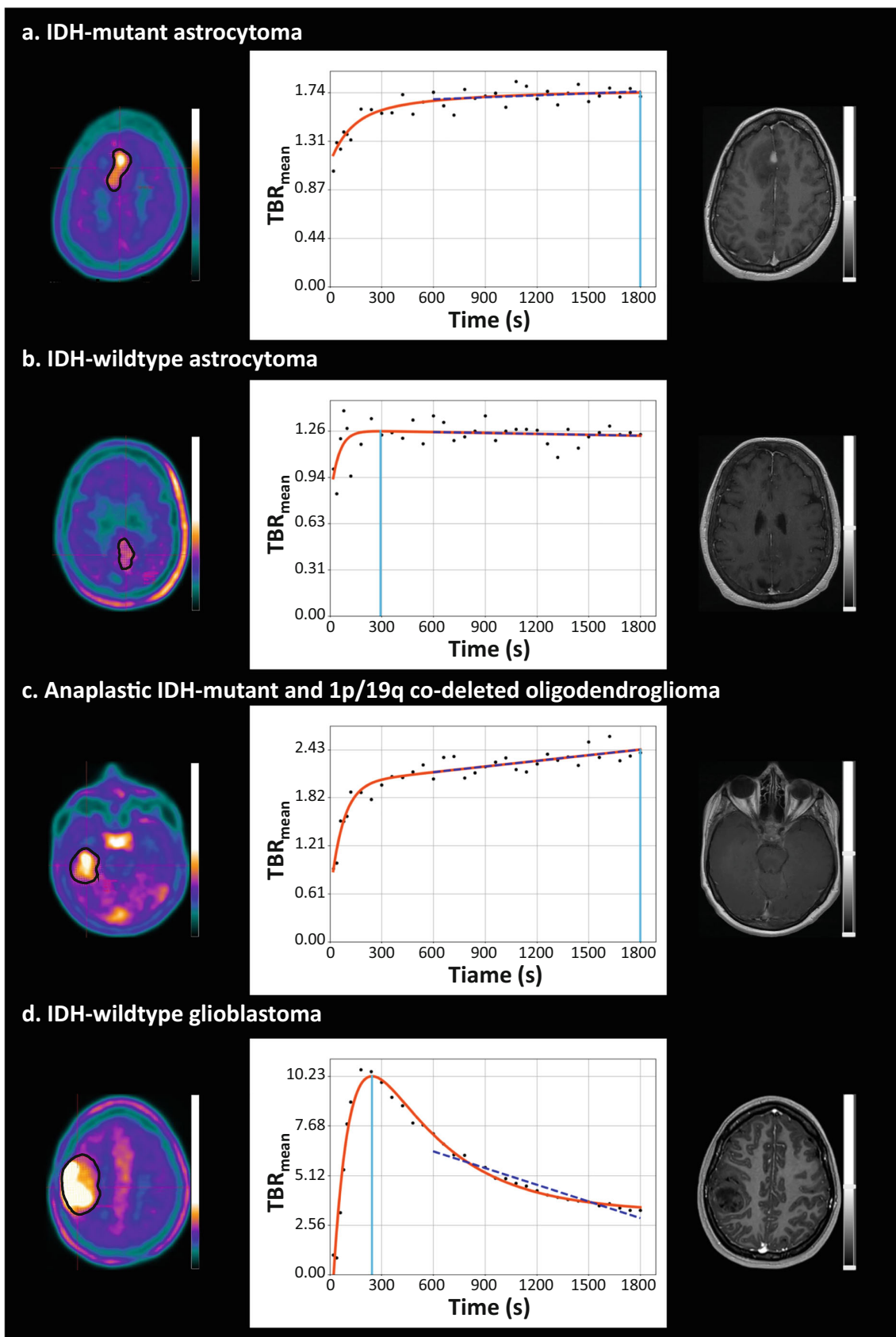


Table 3 Median (interquartile range) of all considered static or dynamic PET parameters in each of the three glioma groups with the results of intergroup comparisons

Parameter	IDH+/1p19q- (<i>n</i> = 21)	IDH+/1p19q+ (<i>n</i> = 16)	IDH- (<i>n</i> = 21)	<i>p</i> value
TSR _{mean}	1.04 (0.88, 1.29)	1.30 (0.95, 1.55)	1.16 (0.88, 1.49)	0.687
TSR _{max}	1.91 (1.30, 2.42)	2.16 (1.45, 3.06)	2.38 (1.33, 3.32)	0.766
TBR _{mean}	1.35 (1.24, 1.73)	1.58 (1.24, 2.01)	1.63 (1.23, 2.23)	0.832
TBR _{max}	2.54 (1.66, 3.39)	2.94 (1.88, 4.08)	3.33 (1.73, 4.81)	0.742
MTV (mL)	16.60 (2.34, 37.24)	25.97 (12.98, 42.40)	17.88 (2.58; 62.23)	0.642
TTP (min)	7.87 (4.81; 30.00)†	10.85 (5.09, 30)†	4.09 (2.64, 5.69)	0.001*
Slope (h ⁻¹)	-0.12 (-0.85, 0.13)	-0.29 (-1.27, 0.29)	-0.65 (-2.20, -0.14)	0.05

**p* < 0.05 for intergroup comparison between 3 groups

†*p* < 0.05 for comparison with IDH- gliomas

IDH+/1p19q-, IDH mutant without 1p/19q co-deletion gliomas; IDH+/1p19+, IDH mutant with 1p/19q co-deletion gliomas; IDH-, IDH wildtype gliomas; MTV, metabolic tumor volume; TBR, tumor-to-brain ratio; TSR, tumor-to-striatum ratio; TTP, time-to-peak

identification of patients for whom initiating treatment cannot be delayed [34]. It is even more important when dealing with IDH wildtype diffuse gliomas where searching for MRI contrast enhancement is unfortunately weakly contributive (only one patient with IDH wildtype astrocytoma exhibited contrast enhancement on MRI in the present study (see Table 1)). On the other hand, predicting the IDH mutant gliomas conferring a better prognosis [33] could benefit elderly patients presenting high rates of clinical deficit at initial diagnosis and for whom biopsy or surgery is particularly at risk [35].

Moreover, our results suggest that TTP may also provide a certain degree of prediction of the 1p/19q co-deletion status. This prediction may be obtained with the criterion of a particularly long TTP, of at least 6.9 min, in contrast to the most aggressive IDH wildtype entities. This additional observation is also of particular importance since gliomas with both IDH mutation and a 1p/19q co-deletion are currently characterized

by high amino acid uptakes, notably with ¹⁸F-FET and ¹¹C-methionine PET, which may lead to a difficult differentiation from glioblastoma in static analyses [36–38].

In addition, one PET study performed with another amino acid, ¹¹C-methionine, had proposed to discriminate the oligodendroglial component of gliomas through the criterion of a lower slope at the late phase [39]. These results are clearly different from those of the present ¹⁸F-FDopa study, confirming that the kinetics information provided by the different amino acid radiotracers is not comparable in this clinical setting [40].

The mechanisms leading to the tumor uptake of amino acid radiotracers have mostly been analyzed for ¹⁸F-FET and still remain to be fully understood, particularly for ¹⁸F-FDopa. While it is generally considered that the uptake of ¹⁸F-FDopa is carried out with the L-system amino acid transporters and in particular, with the LAT1 transporters which are over-expressed in gliomas, the intensity of ¹⁸F-FDopa uptake is nonetheless not correlated with the level of LAT1 expression [41]. Indeed, the tumor uptake of amino acid tracers is also correlated with cell proliferation and microvessel density, with a disruption of the blood brain barrier likely facilitating the initial tumor uptake of the tracers, as well as their subsequent passive back diffusion [42]. It must nevertheless be pointed out that the faster kinetics observed herein for certain tumors is not solely explained by the breakdown of the blood brain barrier. This is particularly the case for our eleven IDH wildtype astrocytomas for which the kinetics were in most of cases particularly fast, with short TTP and negative slope, whereas the MRI contrast enhancement, which accompanies the breakdown of the blood brain barrier, was observed in only one of these IDH wildtype astrocytomas (Table 1).

In high-grade tumors, the breakdown of the blood brain barrier, but also microvessel density and LAT1 expression, are particularly manifest [42], thereby explaining our observations of a faster uptake and a faster washout of ¹⁸F-FDopa within the IDH wildtype gliomas. This consideration is

Fig. 3 Representative examples of metabolic tumor volume delineation for each glioma group, performed on an axial slice of ¹⁸F-FDopa PET (left column) with the dynamic TBR_{mean} curve (middle column) providing the time-to-peak delay-time (light blue line) and the 10 to 30 min slope (dark blue line), along with, for illustration purposes, the same slice location recorded on contrast-enhanced T1-weighted MRI (right column). **a** 27-year-old woman with an IDH mutant astrocytoma with contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR_{mean} of 1.4, TBR_{max} of 2.7, TSR_{mean} of 1, TSR_{max} of 2, MTV of 16.6 ml, TTP of 30 min, and slope of 0.21 h⁻¹). **b** 79-year-old woman with an IDH wildtype astrocytoma without contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR_{mean} of 1.3, TBR_{max} of 1.6, TSR_{mean} of 1, TSR_{max} of 1.2, MTV of 12.3 mL, TTP of 4.9 min, and slope of -0.07 h⁻¹). **c** 57-year-old woman with an anaplastic IDH mutant and 1p/19q co-deleted oligodendroglioma without contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR_{mean} of 1.7, TBR_{max} of 2.8, TSR_{mean} of 1.3, TSR_{max} of 2.2, MTV of 27.5 mL, TTP of 30 min, and slope of 0.86 h⁻¹). **d** 22-year-old woman with an IDH wildtype glioblastoma with contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR_{mean} of 2.7, TBR_{max} of 5.3, TSR_{mean} of 2.2, TSR_{max} of 4.2, MTV of 73 ml, TTP of 4.1 min, and slope of -10.34 h⁻¹)

supported by previous kinetic modeling studies where high-grade tumors, representing the most aggressive entities, were found exhibiting the highest transport rate constant [16].

Up to now, no previous ^{18}F -FDopa PET imaging study had been conducted to discriminate the molecular features of gliomas according to the WHO 2016 classification in a population including both diffuse gliomas and glioblastomas and using dynamic parameters. A few studies [24–26] had already attempted to characterize these molecular features with static parameters and in populations including (i) both diffuse gliomas and glioblastomas but with inconclusive results with regard to the discrimination of IDH mutation or 1p/19q co-deletion [24] and (ii) only diffuse gliomas and with results showing a significantly higher ^{18}F -FDopa uptake in IDH mutant gliomas comparatively with the IDH wildtype gliomas [25, 26]. These findings are in accordance with those from the present study in which no static parameter was able to discriminate the molecular features of gliomas in our admixed population of diffuse gliomas and glioblastomas. In addition, we also found that the IDH wildtype diffuse gliomas (IDH wildtype astrocytomas) showed a significantly lower MTV than IDH mutant diffuse gliomas (IDH mutant astrocytomas and IDH mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas) (see additional results in Supplemental Fig. 2). It should also be pointed out that glioblastomas (grade IV gliomas) were able to be discriminated herein from all other gliomas with the dual criterion of a high MTV and short TTP ($p < 0.01$, accuracy of 95%, see Supplemental Fig. 2).

Our retrospectively selected study population represents a particular and highly selected group, even if the proportions of the different glioma types fit well with data from epidemiological studies [43]. Nevertheless, extrapolation to more general populations should be carried out with caution, particularly for the diagnostic thresholds and performances documented herein for the prediction of each glioma type with ^{18}F -FDopa PET. It should additionally be pointed out that the TAC ratios used in the present study likely allow overcoming a possible interference of Carbidopa premedication taken by certain patients [27], thereby rendering our results as independent as possible of this premedication. Notwithstanding, close results were documented when SUV values were used instead of TBR for TAC in the present study, with dynamic parameters being the sole predictors, namely (1) TTP and slope for IDH mutation and (2) slope for 1p/19q co-deletion (results not shown). Finally, it should also be kept in mind that dynamic analyses could only be obtained with a dual analysis of MRI images in instances of a very low tumor uptake of ^{18}F -FDopa PET. This was the case of 17% of our patients, a proportion comparable with those previously documented in other amino acid PET studies [44, 45].

Altogether, the present study highlights the significant added value of including dynamic parameters for the routine analysis of the ^{18}F -FDopa PET imaging of gliomas. The latter

is indeed associated with a marked improvement in the characterization of molecular features of newly diagnosed gliomas according to the WHO 2016 classification, especially for the non-invasive identification of IDH mutation status. These findings need to be further confirmed in larger scale prospective trials involving additional clinical and MRI variables of interest, in order to improve the non-invasive prediction of glioma types as well as to optimize patient management. Further clinical questions involving ^{18}F -FDopa PET imaging in gliomas such as recurrence or treatment monitoring could also be assessed by integrating these dynamic parameters.

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

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed written consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Langen K-J, Galldiks N, Hattingen E, Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:279.
2. Langen K-J, Galldiks N. Update on amino acid PET of brain tumours. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:354–61.
3. Galldiks N, Langen K-J. Amino acid PET in neuro-oncology: applications in the clinic. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:395–7.
4. Verger A, Langen KJ. PET Imaging in Glioblastoma: use in clinical practice. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. pp. 155–174.
5. Verger A, Arbizu J, Law I. Role of amino-acid PET in high-grade gliomas: limitations and perspectives. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;62:254–66.
6. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response assessment in neuro-oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncol*. 2016;18:1199–208.
7. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. ^{18}F -FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with ^{18}F -FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med*. 2006;47:904–11.
8. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6- ^{18}F -Fluoro-L-Dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med*. 2010;51:1532–8.
9. Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karcher G, et al. Correlation of SUV-derived indices with tumoral

- aggressiveness of gliomas in static 18F-FDOPA PET: use in clinical practice. *Clin Nucl Med*. 2015;40:e429–35.
10. Humbert O, Bourg V, Mondot L, Gal J, Bondiau P-Y, Fontaine D, et al. 18F-DOPA PET/CT in brain tumors: impact on multidisciplinary brain tumor board decisions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:558–68.
 11. Bund C, Heimburger C, Imperiale A, Lhermitte B, Chenard M-P, Lefebvre F, et al. FDOPA PET-CT of nonenhancing brain tumors. *Clin Nucl Med*. 2017;42:250–7.
 12. Patel CB, Fazzari E, Chakhoyan A, Yao J, Raymond C, Nguyen H, et al. 18F-FDOPA PET and MRI characteristics correlate with degree of malignancy and predict survival in treatment-naïve gliomas: a cross-sectional study. *J Neuro-Oncol*. 2018;139:399–409.
 13. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20:3550–9.
 14. Pöppel G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1933–42.
 15. Lohmann P, Herzog H, Rota Kops E, Stoffels G, Judov N, Filss C, et al. Dual-time-point O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *Eur Radiol*. 2015;25:3017–24.
 16. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med*. 2007;48:1651–61.
 17. Nioche C, Soret M, Gontier E, Lahutte M, Dutertre G, Dulou R, et al. Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic 18F-FDOPA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2013;38:81–7.
 18. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncol*. 2014;16:434–40.
 19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131:803–20.
 20. Lopci E, Riva M, Olivari L, Raneri F, Soffietti R, Piccardo A, et al. Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1155–64.
 21. Verger A, Stoffels G, Bauer EK, Lohmann P, Blau T, Fink GR, et al. Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:443–51.
 22. Kebir S, Weber M, Lazaridis L, Deuschl C, Schmidt T, Mönninghoff C, et al. Hybrid 11C-MET PET/MRI combined with “Machine Learning” in glioma diagnosis according to the revised glioma WHO classification 2016. *Clin Nucl Med*. 2019;44:214–20.
 23. Suchorska B, Giese A, Biczok A, Unterrainer M, Weller M, Drexler M, et al. Identification of time-to-peak on dynamic 18F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro-Oncol*. 2018;20:279–88.
 24. Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Arcella A, Giangaspero F, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma. *Ann Nucl Med*. 2019;33:295–302.
 25. Verger A, Metellus P, Sala Q, Colin C, Bialecki E, Taieb D, et al. IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1306–11.
 26. Isal S, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Planel S, Chawki MB, et al. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II–III gliomas. *Br J Radiol*. 2018;91(1084):20170803.
 27. Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, Grafton SC, Luxen A, Mahoney DK, et al. The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *J Nucl Med*. 1992;33:1472–7.
 28. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:540–57.
 29. Ye H, Wong K-P, Wardak M, Dahlbom M, Kepe V, Barrio JR, et al. Automated movement correction for dynamic PET/CT images: evaluation with phantom and patient data. Chen K, editor. *PLoS ONE*. 2014;9:e103745.
 30. Cecon G, Lohmann P, Stoffels G, Judov N, Filss CP, Rapp M, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-Oncol*. 2017;19:281–8.
 31. Perizzolo M, Winkfein B, Hui S, Krulicki W, Chan JA, Demetrick DJ. IDH mutation detection in formalin-fixed paraffin-embedded gliomas using multiplex PCR and single-base extension: IDH1/2 mutation detection by SNaPshot®. *Brain Pathol*. 2012;22:619–24.
 32. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007;114:97–109.
 33. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372:2481–98.
 34. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncol*. 2013;15:595–606.
 35. Kaloshi G, Psimaras D, Mokhtari K, Dehais C, Houillier C, Marie Y, et al. Supratentorial low-grade gliomas in older patients. *Neurology*. 2009;73:2093–8.
 36. Jansen NL, Schwartz C, Graute V, Eigenbrod S, Lutz J, Egensperger R, et al. Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [18F]FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas. *Neuro-Oncol*. 2012;14:1473–80.
 37. Manabe O, Hattori N, Yamaguchi S, Hirata K, Kobayashi K, Terasaka S, et al. Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:896–904.
 38. Bashir A, Brennum J, Broholm H, Law I. The diagnostic accuracy of detecting malignant transformation of low-grade glioma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography: a retrospective study. *J Neurosurg*. 2018;130:451–64.
 39. Nomura Y, Asano Y, Shinoda J, Yano H, Ikegame Y, Kawasaki T, et al. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *J Neuro-Oncol*. 2018;138:649–58.
 40. Verger A, Taieb D, Guedj E. Is the information provided by amino acid PET radiopharmaceuticals clinically equivalent in gliomas? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1408–10.
 41. Dadone-Montaudié B, Ambrosetti D, Dufour M, Darcourt J, Almairac F, Coyne J, et al. [18F] FDOPA standardized uptake values of brain tumors are not exclusively dependent on LAT1 expression. *PLoS One*. 2017;12:e0184625.
 42. Pöppel G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, et al. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med*. 2006;47:393–403.
 43. Jiang H, Cui Y, Wang J, Lin S. Impact of epidemiological characteristics of supratentorial gliomas in adults brought about by the 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system. *Oncotarget*. 2017;8:20354–61.

44. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med.* 2015;56:9–15.
45. Unterrainer M, Schweisthal F, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Fendler WP, et al. Serial 18F-FET PET imaging of primarily 18F-FET-negative glioma: does it make sense? *J Nucl Med.* 2016;57:1177–82.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3.2.4 Discussion

We showed that the non-invasive prediction of the most important glioma molecular parameters is feasible with ^{18}F -FDOPA PET thanks to the dynamic parameters which were the only parameters to reach statistical significance. This adds additional evidence to support the introduction of ^{18}F -FDOPA PET dynamic analysis for glioma into the recommendations of the international guidelines as is already the case for ^{18}F -FET (Law et al., 2019) and as was previously discussed in Chapter 2.1.

For the prediction of the IDH mutation, the dynamic parameters showed high diagnostic performance with AUCs of 0.789 and 0.698 respectively for TTP and slope. By applying a cut-off of 5.4 min and -0.39 h^{-1} , the diagnostic accuracy was respectively 74% and 62% with a fairly balanced sensitivity and specificity (sensitivity of 76% and 67% and specificity of 73% and 59% respectively for TTP and slope). On the other hand, the TTP was the only significant parameter for predicting the 1p/19q co-deletion with nonetheless a lower performance when compared to the IDH mutation (cut-off: 6.9 min, sensitivity: 69%, specificity: 69%, accuracy: 69%, AUC: 0.679). These performances were similar to those reported for ^{18}F -FET by Verger et al. (2018c) (accuracy of 72% and 70% respectively for TTP and slope), Lohmann et al. (2018) (accuracy of 73% and 80% respectively for TTP and slope) and Vettermann et al. (2019) (accuracy of 79%) on larger cohorts. However, the current study is the first to report results for the prediction the 1p/19q co-deletion using amino-acid PET dynamic parameters. In the multivariate analysis, the addition of metabolic tumor volume to TTP was able to discriminate IDH wildtype astrocytomas from other gliomas and IDH wildtype glioblastomas from other gliomas with AUCs of 0.938 and 0.908, respectively (Figure 3.1).

From a clinical perspective, the non-invasive discrimination of IDH wildtype gliomas from IDH mutant gliomas allows the early identification of patients for whom the treatment must start as soon as possible (Pallud et al., 2013). It is even more important to distinguish the IDH wildtype diffuse astrocytomas with the combination of TTP and metabolic tumor volume since they are often associated with no contrast enhancement on MRI (only one with contrast enhancement in our cohort) and thus can be misclassified as a non-aggressive glioma. Dynamic ^{18}F -FET also showed to be useful in the setting of gliomas without contrast enhancement on MRI (Jansen et al., 2012, Vettermann et al., 2019, Kunz et al., 2019). Biologically, the shorter TTP and negative slope observed in IDH wildtype gliomas seems to not only be linked to the concentration of LAT (Dadone-Montaudié et al., 2017) but also to some perfusion mechanism as evidenced in dynamic ^{18}F -FET PET (Pöpperl et al., 2006).

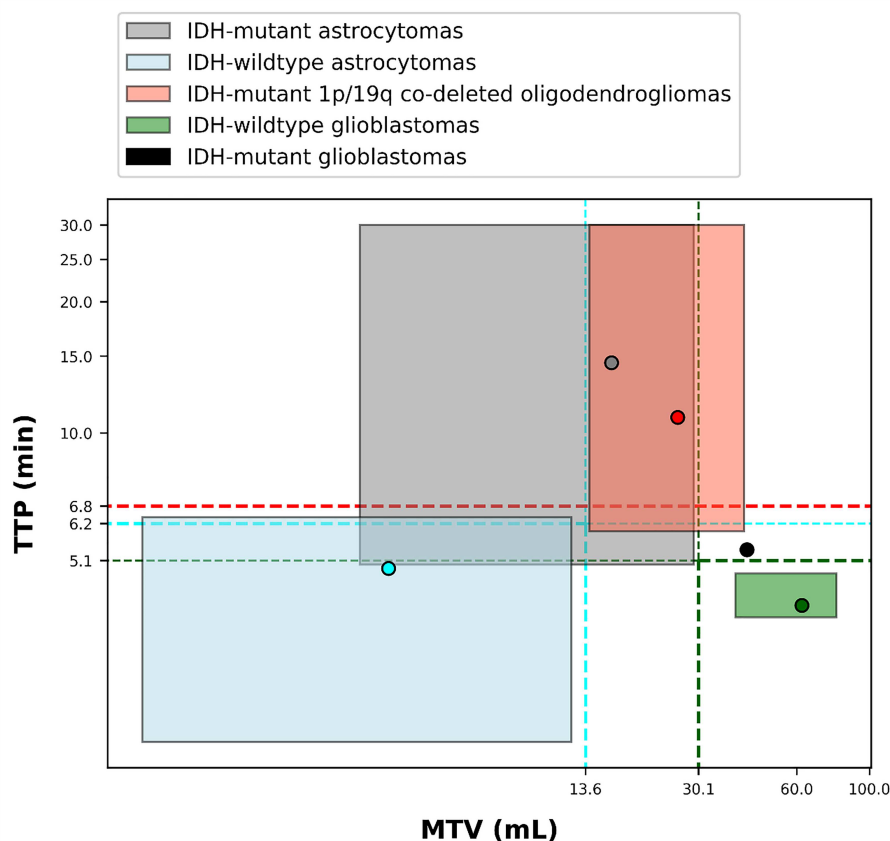


Figure 3.1 – Distribution of median values (circles) and interquartile ranges (colored rectangles) according to both metabolic tumor volume (MTV) and TTP expressed as a natural logarithm, for gliomas classified as IDH-wildtype (blue), IDH-mutant (grey) astrocytomas, IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas (red) and IDH-wildtype-glioblastomas (green). The single case of an IDH-mutant glioblastoma is represented as a black circle. The threshold diagnostic values provided by the receiver operating characteristic curve analysis to distinguish each glioma type are represented by dashed lines. Extracted from [Ginet et al. \(2020\)](#).

3.3 Use of static and dynamic [^{18}F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression

3.3.1 Résumé

Les images statiques de TEP à la ^{18}F -FDOPA sont actuellement utilisées pour identifier les patients avec un gliome en récurrence ou progression après un traitement. Cependant, la potentielle valeur ajoutée des paramètres dynamiques reste inconnue dans cette indication. Le but de cette étude est d'évaluer les performances des paramètres statiques et dynamiques d'une TEP à la ^{18}F -FDOPA pour détecter les patients avec un gliome en récurrence ou progression ainsi que leur lien avec le devenir du patient.

Cette étude a inclus rétrospectivement 51 patients ayant bénéficié de TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la suspicion de récurrence ou progression de leur gliome sur l'IRM post résection chirurgicale. Les paramètres statiques, incluant les TBR et TSR moyen et maximum ainsi que le volume tumoral métabolique, ainsi que les paramètres dynamiques, avec le TTP et la pente, ont été étudiés pour prédire : (1) la récurrence ou progression de gliomes à 6 mois après l'examen TEP et (2) la survie sur un suivi plus long.

Tous les paramètres statiques étaient des facteurs prédictifs significatifs pour détecter un gliome en récurrence ou progression (exactitude diagnostique $\geq 94\%$) avec tous les paramètres statiques aussi associés avec la survie sans progression dans la population globale ($p < 0,001$, 29,7 vs 0,4 mois pour le TBR_{max} , le TSR_{max} et le volume tumoral métabolique). La pente était le seul facteur prédictif parmi les paramètres dynamiques pour prédire la récurrence ou progression d'un gliome et était aussi associé avec la survie sans progression ($p < 0,001$, 18,0 vs 0,4 mois). Cependant, aucune information additionnelle n'était apportée par rapport aux paramètres statiques.

Bien que les patients atteints de récurrence ou de progression de gliome puissent être détectés à la fois par les paramètres statiques et dynamiques en TEP à la ^{18}F -FDOPA, la plupart de l'information diagnostique peut être obtenue grâce aux paramètres statiques conventionnels.

3.3.2 Introduction

^{18}F -FDOPA PET is currently approved and used in Europe for assessing recurrent brain tumors (Chen et al., 2006, Fueger et al., 2010, Janvier et al., 2015, Humbert et al., 2019, Cui et al., 2021) and the only indication with a marketing authorisation application in France. It is a particular setting where MRI can be faulted since it is dependent on a breakdown of the blood brain barrier and may thus be limited in the differential diagnosis of post treatment changes and glioma recurrences (Albert et al., 2016). In the meantime, ^{18}F -FDOPA PET yielded high diagnostic performances in this context with accuracies of 82%, 84% and 96% respectively reported in the studies of Herrmann et al. (2014), Youland et al. (2018) and Karunanithi et al. (2013). All these studies were performed using static parameters only, that nonetheless seems to perform well alone. Dynamic ^{18}F -FDOPA PET in the context of glioma recurrences was only evaluated to grade gliomas, using a 2TC model which is more difficult to perform in clinical routine practice. For other amino-acid radiotracers, only ^{18}F -FET was studied in terms of dynamic parameters which showed a lower performance than static ones in a univariate analysis (Galldiks et al., 2015, Verger et al., 2018a, Pyka et al., 2018, Maurer et al., 2019). In the multivariate analysis, some of these studies showed that dynamic parameters had an added-value (Galldiks et al., 2015, Pyka et al., 2018, Maurer et al., 2019). Since ^{18}F -FDOPA and PET were shown to behave similarly (Lapa et al., 2014), we could expect that dynamic ^{18}F -FDOPA parameters may also enhance the potential of static parameters that already have a high diagnostic performance.

We retrospectively selected consecutive patients referred to the nuclear medicine department of the Nancy university hospital between November 2012 and October 2017 for differentiating glioma recurrences from post treatment changes and predict patient outcome. Fifty-one patients were included on the basis of a surgically resected glioma that were referred for differentiating recurrences/tumor progression from post-therapeutic effects by ^{18}F -FDOPA PET after obtaining a non-informative MRI. Patients were only included if there was a minimum two-month interval between the date of acquisition and the surgery or the end of radiotherapy treatment, to reduce the risk of false positive uptake (Sala et al., 2014). The enrollment of patients into either study was approved by the institutional ethics committee (Comité d'Étique du CHRU de Nancy - FRANCE) on June 7, 2018, and authorization from the CNIL (National Commission on Information Technology and Civil Liberties) was delivered on June 25, 2018 (authorization n° R2018-11). This work was accepted for publication in the EJNMMI Research.


3.3.3 Article

ORIGINAL RESEARCH

Open Access

Use of static and dynamic [^{18}F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression



Timothée Zaragori^{1,2†}, Merwan Ginet^{1†}, Pierre-Yves Marie^{1,3}, Véronique Roch¹, Rachel Grignon¹, Guillaume Gauchotte^{4,5}, Fabien Rech^{6,7}, Marie Blonski^{7,8}, Zohra Lamiral³, Luc Taillandier^{7,8}, Laëtitia Imbert^{1,2} and Antoine Verger^{1,2*} 

Abstract

Background: Static [^{18}F]-F-DOPA PET images are currently used for identifying patients with glioma recurrence/progression after treatment, although the additional diagnostic value of dynamic parameters remains unknown in this setting. The aim of this study was to evaluate the performances of static and dynamic [^{18}F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence/progression as well as assess further relationships with patient outcome.

Methods: Fifty-one consecutive patients who underwent an [^{18}F]-F-DOPA PET for a suspected glioma recurrence/progression at post-resection MRI, were retrospectively included. Static parameters, including mean and maximum tumor-to-normal-brain (TBR) ratios, tumor-to-striatum (TSR) ratios, and metabolic tumor volume (MTV), as well as dynamic parameters with time-to-peak (TTP) values and curve slope, were tested for predicting the following: (1) glioma recurrence/progression at 6 months after the PET exam and (2) survival on longer follow-up.

Results: All static parameters were significant predictors of glioma recurrence/progression (accuracy $\geq 94\%$) with all parameters also associated with mean progression-free survival (PFS) in the overall population (all $p < 0.001$, 29.7 vs. 0.4 months for TBR_{max} , TSR_{max} , and MTV). The curve slope was the sole dynamic PET predictor of glioma recurrence/progression (accuracy = 76.5%) and was also associated with mean PFS ($p < 0.001$, 18.0 vs. 0.4 months). However, no additional information was provided relative to static parameters in multivariate analysis.

Conclusion: Although patients with glioma recurrence/progression can be detected by both static and dynamic [^{18}F]-F-DOPA PET parameters, most of this diagnostic information can be achieved by conventional static parameters.

Keywords: [^{18}F]-F-DOPA, Glioma, Recurrence, Dynamic analysis, Amino-acid PET

* Correspondence: a.verger@chru-nancy.fr

[†]Timothée Zaragori and Merwan Ginet contributed equally to this work.

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

²IADI, INSERM, UMR 1254, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France
Full list of author information is available at the end of the article

Background

Gliomas represent approximately 80% of malignant tumors of the central nervous system (CNS) [1]. These tumors have a poor prognosis with a median overall survival of 15 months for glioblastomas, the most common of glioma entities. This particular poor prognosis partly results from a high risk of recurrence/progression with a median progression-free survival (PFS) of only 8 to 11 weeks for high-grade gliomas [2]. Even though magnetic resonance imaging (MRI) remains the gold standard for imaging these tumors, MRI is nonetheless dependent on the disruption of the blood–brain barrier and may hence be limited with regard to the differential diagnosis between residual tumors and post-therapeutic changes in tumors with suspected recurrence [3].

Amino-acid PET has been proposed as a criterion for detecting glioma recurrence by the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group [3] and has become a current indication for differentiating glioma recurrence from treatment-induced changes, as stated in the recent joint European Association of Nuclear Medicine (EANM)/European Association of Neuro-Oncology (EANO)/RANO practice guidelines [4].

[¹⁸F]-F-DOPA is an amino acid PET tracer for which the ability to diagnose glioma recurrence has been previously established [5–7]. In particular, [¹⁸F]-F-DOPA PET was found to detect glioma recurrence with an accuracy as high as 82% in a retrospective study of 110 patients, in which the lesion-to-normal-tissue ratio was additionally predictive of PFS [8]. More recently, in a study in which glioma recurrence was proven histologically, [¹⁸F]-F-DOPA PET accuracy was reported to reach 84%, using maximum [¹⁸F]-F-DOPA uptake as diagnostic parameter [9]. This accuracy for detecting glioma recurrence was even higher, reaching 96%, in a prospective, albeit smaller study of 28 patients [10].

However, all of the aforementioned [¹⁸F]-F-DOPA PET studies [5–10] were conducted while solely taking into account static [¹⁸F]-F-DOPA PET parameters, whereas information provided by dynamic parameters was not considered. It should be noted that such dynamic parameter-derived information has previously been studied in the assessment of glioma recurrence/progression with another widely used amino-acid radiotracer, O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([¹⁸F]-FET) [11–14], [¹⁸F]-FET, and [¹⁸F]-F-DOPA being known to present relatively equal performances [15]. Dynamic [¹⁸F]-F-DOPA parameters have also been used to distinguish high grade from low-grade recurrent gliomas with regard to the World Health Organization (WHO) 2007 classification [16]. Moreover, such parameters were recently found to allow characterizing the molecular features of gliomas according to the WHO 2016 classification [17]. However, it remains unknown whether dynamic parameters may also enhance

the diagnostic accuracy of [¹⁸F]-F-DOPA PET prescribed for detecting glioma recurrence/progression.

The aim of the present study was thus to assess the performances of [¹⁸F]-F-DOPA PET with both static and dynamic parameters in detecting patients with progressive or recurrent glioma and for assessing further relationships with patient outcome.

Materials and methods

Patients

From October 2012 to October 2017, 245 patients referred to the Department of Nuclear Medicine at the CHRU Nancy for brain tumor assessment were investigated by [¹⁸F]-F-DOPA PET. Fifty-one of these patients were retrospectively selected on the basis that they had an initial history of surgically resected glioma and that the considered [¹⁸F]-F-DOPA PET had been prescribed for differentiating recurrence/tumor progression from post-therapeutic effects after a non-contributive MRI. As usual in our department, a minimum delay of 2 months is always respected between the surgery or end of radiotherapy and the performing of [¹⁸F]-F-DOPA PET in order to reduce the risk of [¹⁸F]-F-DOPA PET false positives [18].

In such patients, a clinical follow-up and MRI are systematically performed at least every 3 months or at shorter intervals as clinically indicated after surgery [8]. For the present study, the final diagnosis of glioma recurrence/progression at 6 months or for further assessment of survival was blinded from the [¹⁸F]-F-DOPA PET results and was based on current guidelines for which a recurrence/progression is the result of any new tumor or brain lesion at MRI and/or clear increase in tumor size or in contrast enhancement, and/or significant clinical deterioration, with all of these criteria not being attributable to other non-tumor causes and not due to steroid tapering [19–21]. For 4 patients having undergone stereotactic biopsy or open resection, the diagnosis of recurrence/progression was assessed histologically.

The assessment of [¹⁸F]-F-DOPA PET parameters for differentiating recurrence/progression from post-therapeutic effects was based on the evaluation of the previous criteria during a 6-month follow-up period. However, PFS and overall survival (OS) were calculated from the date of the PET exam to the date of definite diagnosis of progression and of death, respectively, with a minimum delay of 19 months of observation. The final date for reporting any event for PFS or OS was June 1, 2019.

The local ethics committee (Comité d’Ethique du CHRU de Nancy) approved the retrospective data evaluation on June 7, 2018, and authorization from the CNIL (National Commission on Information Technology and

Civil Liberties) was delivered on June 25, 2018 (authorization n° R2018-11). This study complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

Initial pathological grading of the gliomas

All cases were reviewed and classified according to the WHO 2016 classification from tumor samples provided by surgery or stereotactic biopsy [22]. IDH mutation status was assessed by immunohistochemistry with IDH1 R132H protein expression (Dianova, clone H09), or by Sanger sequencing in case of ATRX immunohistochemical loss without IDH1 R132H staining [23]. Tumors presenting oligodendroglial morphology or showing IDH mutation without ATRX loss were additionally tested for 1p/19qco-deletion using multiplex PCR fragment analysis (loss of heterozygosity), or comparative genomic hybridization [24].

PET recordings and image reconstruction

[¹⁸F]-F-DOPA PET-computed tomography (CT) scans were obtained on a Biograph hybrid system involving a six-detector CT for attenuation correction (Biograph 6 True Point, SIEMENS, Erlangen, Germany). Patients were instructed to fast for at least 4 h with some patients also receiving Carbidopa administration 1 h prior to their exam ($n = 17$). The CT scan was recorded first and immediately followed by a 30-min 3D list-mode PET recording initiated during the bolus injection of 3 MBq of [¹⁸F]-F-DOPA per kilogram of body weight. The static PET images were reconstructed from the list mode data ranging from 10 to 30 min post-injection [4, 7], while the PET images reconstructed for dynamic parameters encompassed 6 consecutive frames of 20 s each followed by 28 frames of 1 min each. The choice of this acquisition time frame was based on previous studies performed with [¹⁸F]-FET PET (from 0 to 40 min post-injection with a reconstructed 20- to 40-min static image [25]) and on the maximum observed uptake of [¹⁸F]-F-DOPA in a PET study involving high-grade and low-grade gliomas (respectively 8 and 10 min post-injection) [26].

All static and dynamic images were reconstructed with an OSEM 2D algorithm (2 iterations, 21 subsets, 4-mm Gaussian post-reconstruction filter), corrected for attenuation, scatter, and radioactive decay, and displayed in a 256×256 matrix with $2.7 \times 2.7 \times 3.0$ mm³ voxels.

Analyses of PET images

Regions of interest (ROIs) were placed on the static PET images using a dedicated software (DOSIsoft, Cachan, France). A spherical ROI of 2 cm diameter, centered on the maximum lesion uptake, was used for determining

maximum and mean standardized uptake values (SUV_{max} and SUV_{mean}, respectively). Tumor-to-striatum (TSR) and tumor-to-normal-brain (TBR) ratios were computed as SUV_{mean} or SUV_{max} of the lesion uptake divided by the SUV_{mean} of the striatum (TSR_{mean} and TSR_{max}) or of normal brain (TBR_{mean} and TBR_{max}). The SUV_{mean} from the striatum was obtained from the contralateral basal ganglia, which was segmented using a threshold of 65% of maximal uptake, while the normal reference brain SUV_{mean} was obtained with a crescent shape ROI (2× 8 cm) positioned on the semi-oval center of the unaffected contralateral hemisphere, including white and gray matter [4].

When no abnormal [¹⁸F]-F-DOPA uptake was detected, the ROIs of the potential residual tumor were placed at the site of maximal MRI abnormalities with a fused display of PET and fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) MRI images [7].

As previously described [27], the metabolic tumor volume (MTV) was obtained through a 3D auto-contouring process with a threshold corresponding to the SUV_{mean} of the contralateral striatum.

In addition, time-activity curves, representing the evolution of the TBR_{mean} as a function of time (TAC_{ratio}), were extracted with the PLANET® Dose software (DOSIsoft, Cachan, France) and with the ROIs previously placed on static images (see above). Each dynamic frame was previously registered on the CT images in order to take into account potential patient movements during acquisitions [28]. Two dynamic parameters were determined from fitted curves to overcome noise effects, using a method already validated for [¹⁸F]-FET in the same setting [29], namely, (i) time-to-peak (TTP), corresponding to the delay between the onset of the dynamic acquisition (time of tracer injection) and the time-point of the maximal TBR_{mean} value and (ii) slope, calculated with a linear regression applied from the 10th to 30th minute.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as percentages and continuous variables as median and interquartile range due to the non-normality of variable distributions.

Recurrence/progression at 6 months follow-up

Univariate analysis was performed using Mann-Whitney tests applied between patients with glioma recurrence/progression and the remaining patients. In order to calculate diagnostic performances, the optimal threshold for each static and dynamic PET parameter was determined from ROC curves using the maximal value of the product of sensitivity and specificity. Thereafter, a multivariable logistic regression model with forward selection

was performed for predicting patients with glioma recurrence/progression.

Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

The dichotomized parameters, which were determined according to previously mentioned optimal thresholds, were used in survival analyses. For this purpose, univariate survival probabilities according to the Kaplan-Meier method with the log-rank test used and the hazard ratio interval of each parameter with its 95% confidence interval were calculated to compare survival curves.

p values obtained in univariate analysis as well as in survival analysis were adjusted using Benjamini-Hochberg correction in order to reduce the risk of false discovery [30]. *p* values lower than 0.05 were considered as significant.

Analyses were performed with SPSS (SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) and R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Patient characteristics and follow-up data

The study population included 51 patients with a median age of 50.8 [44.4–59.0] years, 23 of whom were women. According to the 2016 WHO classification for gliomas [22], 8 gliomas (16%) had been initially classified as IDH-mutant astrocytomas (including 2 with anaplastic

component), 6 (12%) as IDH-wildtype astrocytomas (including 2 with anaplastic component), 12 (24%) as IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas (including 4 with anaplastic component), 22 (43%) as IDH-wildtype glioblastomas (GBM), and 3 (6%) as IDH-mutant GBM. Median delay times from the date of surgery to the [¹⁸F]-F-DOPA PET exam and from the date of the non-contributive MRI to the PET exam were 12.7 [5.9–23.5] months and 16 [7–30] days, respectively.

After the subsequent 6-month follow-up period, 34 patients were ultimately considered as having a recurrent or progressive glioma (3 IDH-mutant astrocytomas, 6 IDH-wildtype astrocytomas, 6 IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas, 17 IDH-wildtype GBM and 2 IDH-mutant GBM) with 4 cases exhibiting a second recurrence and 2 cases a third recurrence. The remaining 17 patients were thus considered to exhibit only treatment-related changes at MRI. Patient characteristics are detailed in Table 1 as well as in the supplemental Table.

With regard to the location of tumor recurrence, 94% (32/34) were observed in the area of the resection cavity, whereas the remaining 6% (2/34) were located remotely.

During an observation period of 41 [23–50] months following the PET exam, 22 patients (43%) died and 43 (84%) had evidence of tumor progression. In the overall population, median survival was 24 [14–43] months.

Table 1 Patient characteristics

<i>n</i> = 51	Value
Age (years)	
Median [range]	50.8 [21.2; 75.3]
Female gender <i>n</i> (%)	23 (45)
Primary histopathological type <i>n</i> (%)	
IDH-mutant astrocytoma	8 (16)
IDH-wildtype astrocytoma	6 (12)
IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendroglioma	12 (24)
IDH-wildtype glioblastoma	22 (43)
IDH-mutant glioblastoma	3 (6)
Histopathological WHO grade of the primary tumor <i>n</i> (%)	
II	18 (35)
III	8 (16)
IV	25 (49)
Primary treatment <i>n</i> (%)	
Surgery	15 (29)
Surgery + radiotherapy	2 (4)
Surgery + chemotherapy	9 (18)
Surgery + radiotherapy + chemotherapy	25 (49)

WHO World Health Organization

Table 2 Median [interquartile range] of PET parameters in the overall population as well as comparatively between the 2 groups of patients with or without glioma recurrence or progression

Parameter	Overall	No recurrence/progression (<i>n</i> = 17)	Recurrence/progression (<i>n</i> = 34)	Adjusted <i>p</i> value
Static				
TBR _{max}	2.22 [1.36; 3.12]	1.26 [1.12; 1.37]	2.71 [2.20; 3.69]	< 0.001
TBR _{mean}	1.57 [1.02; 2.13]	0.84 [0.75; 1.04]	1.95 [1.57; 2.70]	< 0.001
TSR _{max}	1.31 [0.82; 1.90]	0.77 [0.65; 0.82]	1.64 [1.31; 2.28]	< 0.001
TSR _{mean}	0.92 [0.65; 1.43]	0.51 [0.46; 0.65]	1.19 [0.92; 1.69]	< 0.001
MTV	1.49 [0.00; 8.22]	0.00 [0.00; 0.00]	5.35 [1.49; 15.75]	< 0.001
Dynamic				
TTP	7.70 [3.35; 18.65]	14.53 [1.55; 30.00]	7.67 [4.13; 14.62]	1
Slope	− 0.14 [− 0.82; 0.13]	0.07 [− 0.07; 0.31]	− 0.59 [− 0.94; − 0.08]	< 0.001

MTV metabolic tumor volume, TBR tumor-to-normal brain ratio, TSR tumor-to-striatum ratio

PET prediction of glioma recurrence/progression

As detailed in Tables 2 and 3, all studied PET parameters, except TTP, were significant univariate predictors of glioma recurrence/progression (all adjusted $p < 0.001$), with a global diagnostic accuracy of 96% being reached with TBR_{max}, TSR_{max}, and MTV. Meanwhile, the curve slope was the sole significant dynamic PET predictor, although its predictive value was somewhat lower than that obtained with the other PET predictors (i.e., with a lower area under the ROC curve and with a global diagnostic accuracy of only 76.5%, as detailed in Table 3).

On multivariate analysis, TSR_{max} was the only parameter selected by the model to predict glioma recurrence/progression, with no other dynamic or static PET parameter able to provide any significant additional predictive information (Table 4).

When separating the gliomas into two groups according to their respective grade at initial diagnosis [22], all of the static parameters as well as the curve slope were able to discriminate recurrent or progressive gliomas in initially classified high-grade gliomas ($n = 33$, $p \leq 0.001$), whereas the slope parameter was not discriminative in low-grade gliomas ($n = 18$, $p = 0.13$) (Fig. 1).

PET parameters for predicting PFS and OS

All PET parameters, except TTP, were also significant predictors of PFS on Kaplan-Meier analyses, although none were predictive of OS (adjusted p value = 1). More precisely, PFS times were much longer in patients with vs. those without a TBR_{max} ≤ 1.61 (29.7 vs. 0.4 months, log-rank test adjusted $p < 0.001$, hazard ratio (HR) = 7.45 [2.39; 23.21], $p < 0.01$), a TBR_{mean} ≤ 1.3 (27.8 vs. 0.5 months, log-rank test adjusted $p < 0.001$, HR = 5.81 [2.04; 16.53], $p < 0.01$), a TSR_{max} ≤ 1.0 (29.7 vs. 0.4 months, log-rank test adjusted $p < 0.001$, HR = 7.45 [2.39; 23.21], $p < 0.01$), a TSR_{mean} ≤ 0.83 (25.6 vs. 0.0 months, log-rank test adjusted $p < 0.001$, HR = 6.0 [1.83; 19.63], $p = 0.01$), a MTV ≤ 0.045 mL (29.7 vs. 0.4 months, log-rank test adjusted $p < 0.001$, HR = 7.45 [2.39; 23.21], $p < 0.01$), or a curve slope ≥ -0.26 h⁻¹ (18.0 vs. 0.4 months, log-rank test adjusted $p < 0.001$, HR = 2.45 [1.18; 5.07], $p = 0.03$). The corresponding survival curves are depicted in Fig. 2.

Representative examples of patients with or without glioma recurrence/progression investigated with [¹⁸F]-F-DOPA PET imaging are provided in Fig. 3.

Discussion

In the present population of patients with suspected glioma recurrence/progression at post-resection MRI,

Table 3 Results provided by ROC curve analyses for the PET identification of patients with glioma recurrence or progression

	AUC	CI (95%) AUC	Threshold	Sensitivity	Specificity	Accuracy
TBR _{max}	0.969	(0.923–1.0)	1.61	97.1%	94.1%	96.0%
TBR _{mean}	0.983	(0.956–1.0)	1.3	94.1%	94.1%	94.1%
TSR _{max}	0.976	(0.939–1.0)	1.0	97.1%	94.1%	96.0%
TSR _{mean}	0.986	(0.964–1.0)	0.83	91.2%	100%	94.1%
MTV	0.978	(0.939–1.0)	0.045 mL	97.1%	94.1%	96.0%
Slope	0.818	(0.702–0.935)	− 0.26 h ⁻¹	67.6%	94.1%	76.5%

AUC area under the curve, CI confidence interval, MTV metabolic tumor volume, TBR tumor-to-normal brain ratio, TSR tumor-to-striatum ratio

Table 4 Results of logistic regression for the prediction of recurrence/progression at 6 months after [^{18}F]-F-DOPA PET

Parameter	Coefficient	p value
Intercept	- 10.179	0.001*
TBR _{mean}	-	0.244
TBR _{max}	-	0.605
TSR _{mean}	-	0.116
TSR _{max}	10.039	0.002*
MTV	-	0.729
Slope	-	0.380

*Indicates parameters ultimately included in the final multivariable model
 MTV metabolic tumor volume, TBR tumor-to-normal brain ratio, TSR tumor-to-striatum ratio

both static and dynamic [^{18}F]-F-DOPA PET parameters were significant predictors of a glioma recurrence/progression at 6 months, as well as of progression-free survival on the longer term. This diagnostic information was however mostly achieved with conventional static parameters, with limited additional diagnostic information provided by dynamic parameters, contrary to that previously reported in the very different clinical setting of newly diagnosed gliomas [17].

The diagnostic performances of [^{18}F]-F-DOPA PET imaging in the present study were very high, in keeping with those reported in a previous study [10], reaching a global accuracy of 96% for predicting patients with glioma recurrence/progression at 6 months after the [^{18}F]-F-DOPA PET exam. This global accuracy is moreover higher when compared with the 82% level previously reported for the [^{18}F]-F-DOPA PET detection of glioblastoma recurrence in a population of 110 patients [8].

Of particular note, upon multivariate analysis, none of the dynamic parameters were shown to provide any

additional diagnostic information, comparatively to that obtained with static parameters. This statement may be explained by the high performance values obtained with the static parameters in this setting of suspicion of glioma recurrence/progression (accuracy $\geq 94\%$).

These results partially support previous results documented for [^{18}F]-FET and in which the univariate predictive values of the dynamic parameters were consistently lower than that of static parameters [11–14]. In particular, in a large study cohort including 124 patients, dynamic [^{18}F]-FET PET parameters (TTP, curve pattern) were less predictive than static parameters (TBR_{max}, TBR_{mean}) for glioma recurrence/progression [11].

Furthermore, in our study, the curve slope was predictive of outcome only in the subgroup of high-grade gliomas, similarly to what has been reported for dynamic parameters in a [^{18}F]-FET PET study involving only high-grade gliomas [31]. Despite the fact that the number of patients was relatively limited, particularly for low-grade gliomas, this finding further strengthens the fact that dynamic parameters are ostensibly more relevant in instances of high expected uptake, i.e., in high-grade gliomas [5–7], in which a clear decreasing slope in kinetics is typically reported in these most aggressive glioma entities [16, 17]. The washout observed in high-grade gliomas, even if still to be well defined, could be related to microvessel density and LAT1 expression but also to the disruption of the blood brain barrier which likely facilitates the initial tumor uptake of the tracers, as well as their subsequent passive backdiffusion [32]. By contrast, lower-grade gliomas preferentially exhibit consistently increasing curves [17, 33, 34], which are very similar to the [^{18}F]-F-DOPA time-activity curves expected in normal brain tissue or reactive tissue

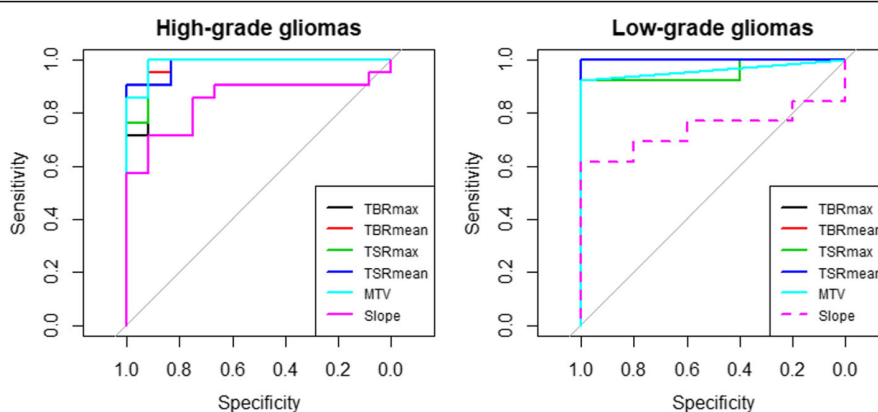


Fig. 1 Receiver operating characteristic (ROC) curves for TBR_{max}, TBR_{mean}, TSR_{max}, TSR_{mean}, MTV, and slope parameters for differentiating between recurrent or progressive gliomas and treatment-related changes in high-grade gliomas ($n = 33$, left panel) and in low-grade gliomas ($n = 18$, right panel). Significant ROC curves are represented in solid lines

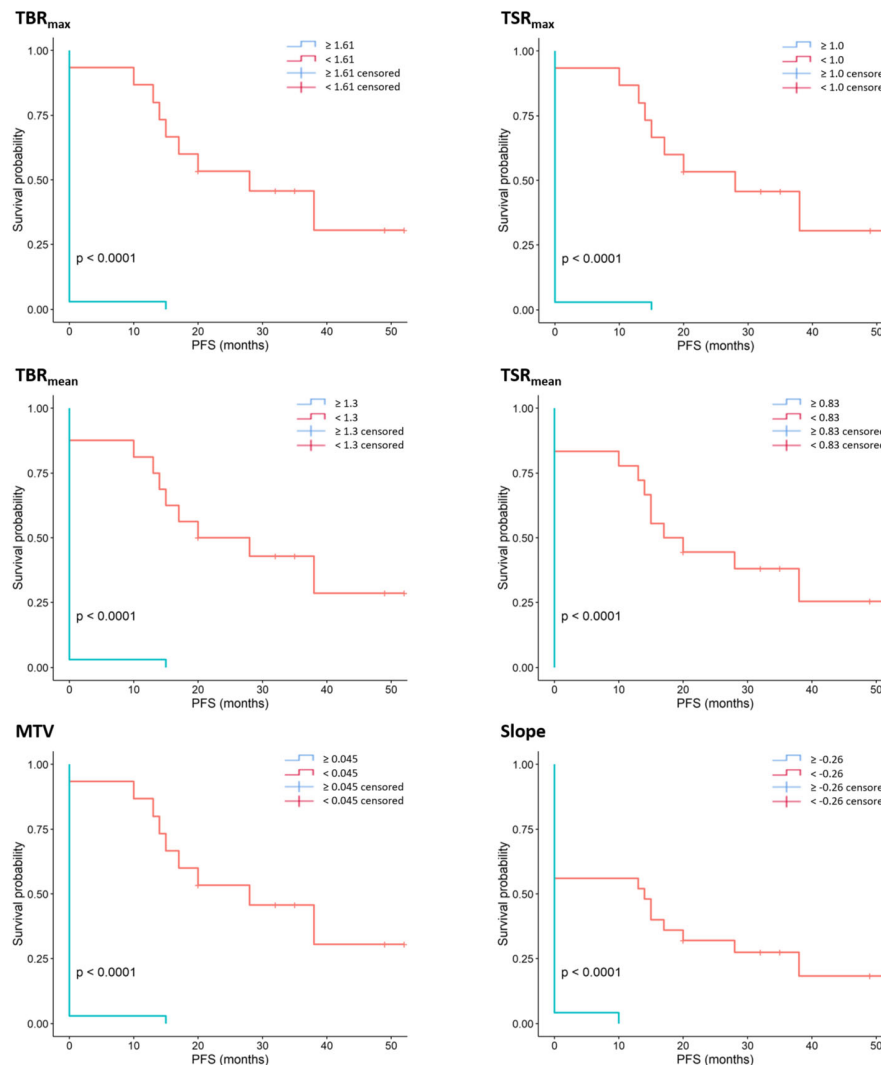
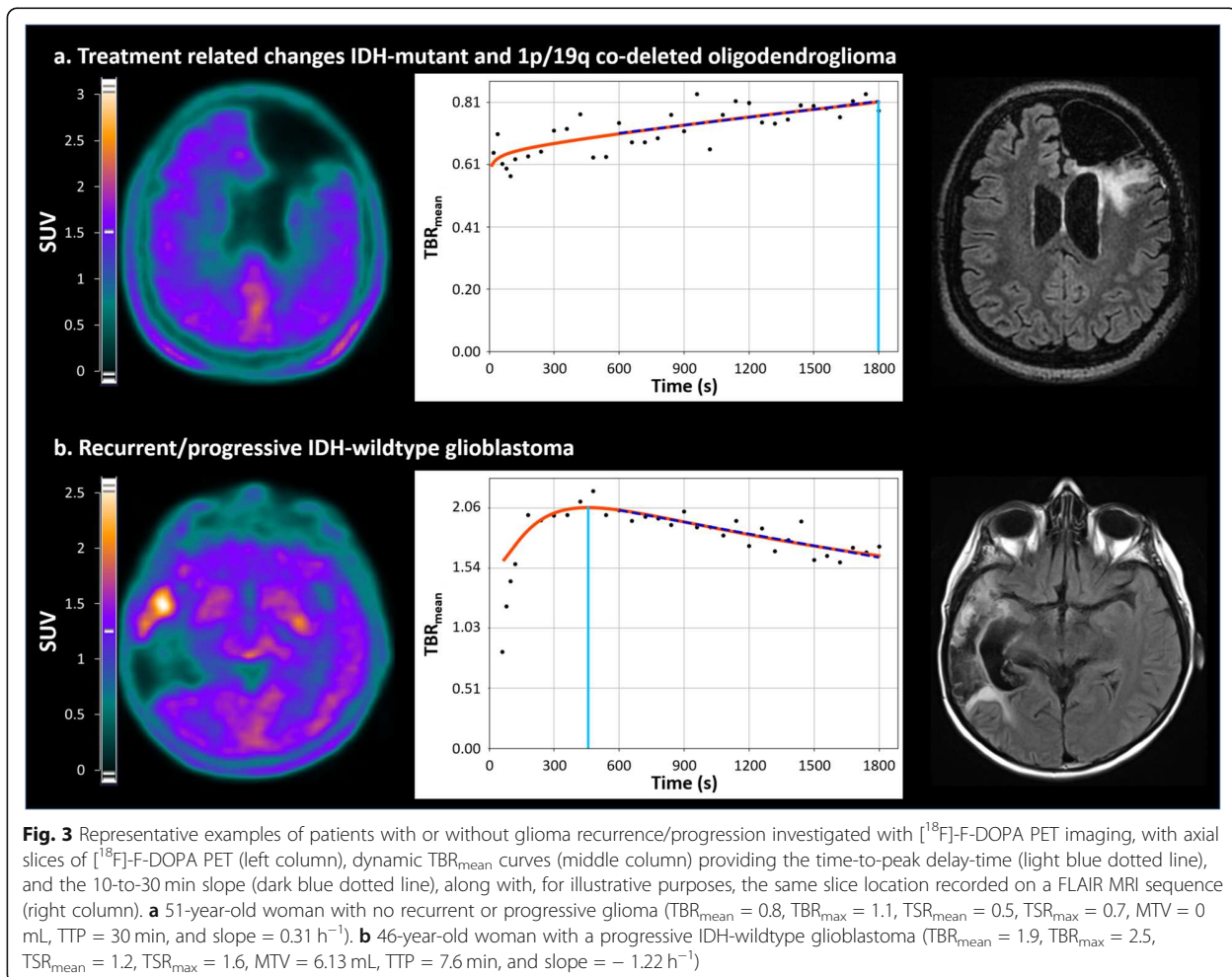


Fig. 2 Kaplan-Meier survival plots for the prediction of progression-free survival using maximal tumor-to-background ratios (upper left panel), mean tumor-to-background ratios (middle left panel), metabolic tumor volume (lower left panel), maximal tumor-to-striatum ratio (upper right panel), mean tumor-to-striatum ratio (middle right panel), and slope (lower right panel) as discriminators. Corresponding log-rank test adjusted p values are < 0.0001 for all presented curves

changes [5]. Thus, the use of dynamic parameters in this setting of low-grade gliomas could hence be more challenging. Another potential rationale is that a sufficiently high tumor uptake is required for an accurate determination of dynamic parameters, whereas this uptake was too low in the present study in cases of an absence of any glioma recurrence/progression (median $TBR_{\text{mean}} = 0.84$, see Table 2). In contrast to the previous hypotheses, the potential confounding influence of reactive tissue changes, in line with the inflammatory and healing processes induced by surgery and/or radiotherapy and/or chemotherapy [35, 36] cannot be used to explain the lower diagnostic performances from dynamic parameters. Both static and dynamic parameters should

normally be affected in the same manner by the complex histology of the treated sites, involving varying levels of reactive gliosis, inflammatory cells, and radiation-induced changes. Moreover, in our clinical practice, [^{18}F]-F-DOPA PET for detecting glioma recurrence/progression is performed at least 2 months after the surgery or at the end of radiotherapy, limiting the risk of the aforementioned confounding factors.

[^{18}F]-F-DOPA PET imaging was also predictive of PFS in the present series of suspected recurrent gliomas, with a lower uptake and an increasing slope being associated with a longer PFS (Fig. 1). Several studies have observed similar relationships between static amino-acid PET parameters and PFS in recurrent gliomas [8, 37–40].



Irrespectively, the data provided herein by [^{18}F]-F-DOPA PET imaging was furthermore predictive of patient outcome well beyond the 6-month period, reaching up to 18 and 29 months of mean PFS according to dynamic and static parameters, respectively.

The main limitations inherent to this study are that results were obtained retrospectively in a single center. In addition, our sample size was too limited for providing separate analyses according to the different molecular features of the gliomas involved in the present study, whereas it is possible that [^{18}F]-F-DOPA uptake may vary according to these features [41–44]. Furthermore, the relative low number of histologically verified cases should lead to consider with caution the very high accuracy reported in this study. The time activity curves of tumors were expressed through ratios with tracer activity from normal brain, a method successfully tested by our team for the detection of newly diagnosed gliomas [17], along with the necessity to lower the possible interference of Carbidopa premedication [45]. Lastly, the calculation of the PFS and OS may be questioned given

that all included gliomas, mixing several entities and especially low- and high-grade gliomas, may have benefited from different therapeutic strategies. Notwithstanding, all applied treatments were performed in keeping with general standards [20, 21].

Conclusion

In summary, this novel study, assessing the relevance of [^{18}F]-F-DOPA kinetics in the diagnosis of recurrent gliomas shows that patients with a glioma recurrence/progression, occurring remotely after surgery, may be detected by both static and dynamic [^{18}F]-F-DOPA PET parameters. However, in this population mixing both low- and high-grade gliomas, much of this diagnostic information is achievable by conventional static parameters, contrary to that previously documented for the [^{18}F]-F-DOPA PET detection of newly diagnosed gliomas. Further studies are warranted to investigate the relevance of such [^{18}F]-F-DOPA kinetics in populations involving only high-grade gliomas.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00645-x>.

Additional file 1. Supplemental Table.

Abbreviations

PFS: Progression-free survival; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; EANM: European Association of Nuclear Medicine; EANO: European Association of Neuro-Oncology; WHO: World Health Organization; OS: Overall survival; CT: Computed tomography; ROI: Region of interest; SUV: Standardized uptake values; TBR: Tumor-to-normal-brain ratio; TSR: Tumor-to-striatum ratio; FLAIR: Fluid attenuation inversion recovery; MTV: Metabolic tumor volume; TTP: Time-to-peak; GBM: Glioblastomas; MET: ¹¹C-methyl-methionine

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

All authors participated either to the following: (1) study conception and design or analysis and interpretation of the data, or both (TZ, MG, VR, ZL, AV); (2) the drafting of the manuscript or its critical revision for important intellectual content (TZ, MG, FR, MB, GG, PYM, LI, AV); or (3) final approval of the submitted manuscript (FR, MB, GG, LT, LI, AV). The author(s) read and approved the final manuscript.

Funding

None

Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

Ethics approval and consent to participate

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The local ethics committee (Comité d'Ethique du CHRU de Nancy) approved the retrospective data evaluation on June 7, 2018, and authorization from the CNIL (National Commission on Information Technology and Civil Liberties) was delivered on June 25, 2018 (authorization n° R2018-11).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

All authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France. ²IADI, INSERM, UMR 1254, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France. ³INSERM, U1116, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France. ⁴Department of Pathology, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France. ⁵INSERM U1256, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France. ⁶Department of Neurosurgery, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France. ⁷Centre de Recherche en Automatique de Nancy CRAN, CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France. ⁸Department of Neuro-oncology, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France.

Received: 6 March 2020 Accepted: 13 May 2020

Published online: 29 May 2020

References

- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical report: primary brain and central nervous system tumors

- diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncol.* 2015;17(Suppl 4):iv1–62.
- Lamborn KR, Yung WKA, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, DeAngelis LM, et al. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro-Oncol.* 2008;10:162–70.
- Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncol.* 2016;18:1199–208.
- Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:540–57.
- Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med.* 2006;47:904–11.
- Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med.* 2010;51:1532–8.
- Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karchner G, et al. Correlation of SUV-derived indices with tumoral aggressiveness of gliomas in static 18F-FDOPA PET: use in clinical practice. *Clin Nucl Med.* 2015;40:e429–35.
- Herrmann K, Czernin J, Cloughesy T, Lai A, Pomykala KL, Benz MR, et al. Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. *Neuro-Oncol.* 2014;16:603–9.
- Youland RS, Pafundi DH, Brinkmann DH, Lowe VJ, Morris JM, Kemp BJ, et al. Prospective trial evaluating the sensitivity and specificity of 3,4-dihydroxy-6-[18F]-fluoro-L-phenylalanine (18F-DOPA) PET and MRI in patients with recurrent gliomas. *J Neuro-Oncol.* 2018;137:583–91.
- Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1025–35.
- Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tscherpel C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro-Oncol.* 2015;17:1293–300.
- Verger A, Filss CP, Lohmann P, Stoffels G, Sabel M, Wittsack H-J, et al. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma: a hybrid positron emission tomography/magnetic resonance study. *World Neurosurg.* 2018;113:e727–37.
- Pyka T, Hiob D, Preibisch C, Gempt J, Wiestler B, Schlegel J, et al. Diagnosis of glioma recurrence using multiparametric dynamic 18F-fluoroethyl-tyrosine PET-MRI. *Eur J Radiol.* 2018;103:32–7.
- Maurer GD, Brucker DP, Stoffels G, Filipinski K, Filss CP, Mottaghy FM, et al. ¹⁸F-FET PET imaging in differentiating glioma progression from treatment-related changes – a single-center experience. *J Nucl Med.* 2020;61:505–11.
- Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S, Buck AK, Bluemel C, et al. Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2014;55:1611–6.
- Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med.* 2007;48:1651–61.
- Ginet M, Zaragori T, Marie P-Y, Roch V, Gauchotte G, Rech F, et al. Integration of dynamic parameters in the analysis of 18F-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019.
- Sala Q, Metellus P, Taieb D, Kaphan E, Figarella-Branger D, Guedj E. 18F-DOPA, a clinically available PET tracer to study brain inflammation? *Clin Nucl Med.* 2014;39:e283–5.
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28:1963–72.
- Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e395–403.

21. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18:e315–29.
22. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016;131:803–20.
23. Perizzolo M, Winkfein B, Hui S, Krulicki W, Chan JA, Demetrick DJ. IDH mutation detection in formalin-fixed paraffin-embedded gliomas using multiplex PCR and single-base extension: IDH1/2 mutation detection by SNaPshot®. *Brain Pathol.* 2012;22:619–24.
24. Isal S, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Planel S, Chawki MB, et al. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II–III gliomas. *Br J Radiol.* 2018;91:20170803.
25. Verger A, Stoffels G, Bauer EK, Lohmann P, Blau T, Fink GR, et al. Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:443–51.
26. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncol.* 2014;16:434–40.
27. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20:3550–9.
28. Ye H, Wong K-P, Wardak M, Dahlbom M, Kepe V, Barrio JR, et al. Automated movement correction for dynamic PET/CT images: evaluation with phantom and patient data. Chen K, editor. *PLoS ONE.* 2014;9:e103745.
29. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, Judov N, Filss CP, Rapp M, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-Oncol.* 2017;19:281–8.
30. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1995;57:289–300.
31. Fleischmann DF, Unterrainer M, Bartenstein P, Belka C, Albert NL, Niyazi M. 18F-FET PET prior to recurrent high-grade glioma re-irradiation—additional prognostic value of dynamic time-to-peak analysis and early static summation images? *J Neuro-Oncol.* 2017;132:277–86.
32. Pöpperl G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, et al. Analysis of 134\Programs\LoresPropertyUpdate\ARTICLE_XML_FIGURE_PROPERTY_UPDATE.exe D:\Programs\ProductionJournal\Temp\13550_2020_645_Article_fulltext.xml \10.82.5.134\Prod\Figures\BJN\BJN00645\ONLINE8F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med.* 2006;47:393–403.
33. Pöpperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1933–42.
34. Lohmann P, Herzog H, Rota Kops E, Stoffels G, Judov N, Filss C, et al. Dual-time-point O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *Eur Radiol.* 2015;25:3017–24.
35. Carideo L, Minniti G, Mamede M, Scaringi C, Russo I, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake parameters in glioma: effects of patients' characteristics and prior treatment history. *Br J Radiol.* 2018;91:20170847.
36. Stegmayr C, Stoffels G, Kops ER, Lohmann P, Galldiks N, Shah NJ, et al. Influence of dexamethasone on O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine uptake in the human brain and quantification of tumor uptake. *Mol Imaging Biol.* 2019;21:168–74.
37. Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Sato Y, Tomabechi M, Kato K, et al. MRI and 11C-methyl-L-methionine PET differentiate bevacizumab true responders after initiating therapy for recurrent glioblastoma. *Clin Nucl Med.* 2016;41:852–7.
38. Beppu T, Sato Y, Sasaki T, Terasaki K, Yamashita F, Sasaki M, et al. Comparisons between PET with 11C-methyl-L-methionine and arterial spin labeling perfusion imaging in recurrent glioblastomas treated with bevacizumab. *Clin Nucl Med.* 2019;44:186–93.
39. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Waitz D, Tinkhauser G, Kostron H, et al. O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma. *J Nucl Med.* 2011;52:856–64.
40. Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, Fink GR, Shah NJ, Coenen HH, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:22–33.
41. Verger A, Metellus P, Sala Q, Colin C, Bialecki E, Taieb D, et al. IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1306–11.
42. Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Arcella A, Giangaspero F, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma. *Ann Nucl Med.* 2019;33:295–302.
43. Zaragori T, Guedj E, Verger A. Is IDH mutation status associated with 18F-FDopa PET uptake? *Ann Nucl Med.* 2020:1–2.
44. Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Minniti G. Reply to Zaragori et al.: "Is IDH mutation status associated with 18F-FDopa PET uptake.". *Ann Nucl Med.* 2020:1–2.
45. Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, Grafton SC, Luxen A, Mahoney DK, et al. The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1992;33:1472–7.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

3.3.4 Discussion

In this study, both static and dynamic parameters were significant predictors of a glioma recurrence at 6 months but also of PFS with a high uptake and a decreasing slope associated with a poor prognosis. The static parameters seem to contain most of the diagnostic information with very high diagnostic performances and dynamic parameters were of limited added value, in contrast to the characterization of gliomas at the initial diagnosis. Indeed, the performance of static parameters reached an AUC and an accuracy of 0.986 and 96% respectively for the TSR_{mean} whereas the slope was the sole dynamic predictor with an AUC and an accuracy of 0.818 and 76.5% respectively.

The very high predictive performance of the static parameters was consistent with (Karunanithi et al., 2013) or even higher (Herrmann et al., 2014, Youland et al., 2018) than previous ^{18}F -FDOPA PET published studies. The performance of dynamic parameters was lower and did not provide any added value since they were not included in the model constructed in the multivariate analysis. In ^{18}F -FET PET, similar higher diagnostic performances for static parameters than dynamic parameters were reported (Galdiks et al., 2015, Verger et al., 2018a, Pyka et al., 2018, Maurer et al., 2019). However, several studies reported an added value of the dynamic parameters when combined with static parameters. Two reasons might explain why these results were not found in the present study:

1. Our static parameters had a higher diagnostic performance that reached 96% which leaves less room for the contribution of the dynamic parameters;
2. Our multivariate analysis was performed with a general linear model which was not the case in the ^{18}F -FET PET studies that used a combination of two binary features obtained using the threshold determined from the univariate analysis, e.g. $X \geq A$ or $Y \geq B$.

The subgroup analysis showed that the slope was only predictive of glioma recurrences in HGGs (Figure 3.2). Indeed, LGGs exhibited consistently increasing slopes which is also an expected pattern in regions of post treatment changes (Chen et al., 2006) thus making it difficult to discriminate it from glioma recurrences with this parameter. Dynamic false positive cases could also be due to too short an interval from radiotherapy treatment (Sala et al., 2014), even though special attention was given to the time interval in this study, or to the use of bevacizumab. Indeed, the use of this antiangiogenic treatment has an impact on tumor perfusion thus influencing the shape of the TAC and the dynamic parameters. Bevacizumab is also expected to have a greater impact in HGG cases where a washout is expected while being more prescribed for this type of gliomas.

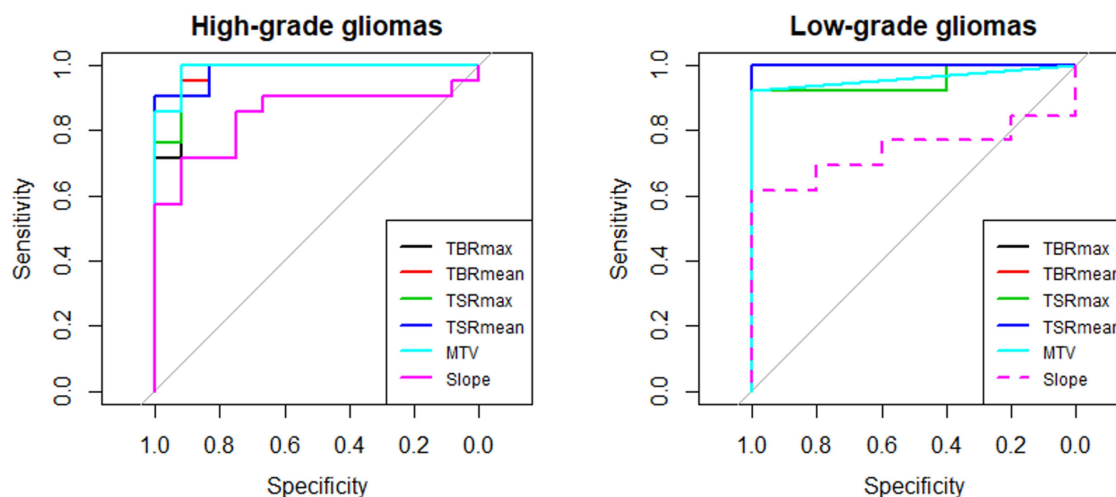


Figure 3.2 – Receiver operating characteristic curves for static and dynamic parameters significant in global population (TBR_{mean} , TBR_{max} , TSR_{mean} , TSR_{max} , MTV and slope) to detect glioma recurrences in HGG (left, $n = 33$) and LGG (right, $n = 18$) with significant parameters represented in solid lines. Extracted from Zaragori et al. (2020).

3.4 Discussion

The main limitation of our two studies was inherent to their retrospective and monocentric nature. The number of patients included was relatively small making it difficult to provide robust results when performing subgroup analyses and to extrapolate the diagnostic thresholds from our study to other centers. In the second study, the small number of histologically verified cases investigated, require the very high accuracy obtained to be considered with caution.

Overall, dynamic ^{18}F -FDOPA PET showed its capacity to non-invasively predict molecular parameters at initial diagnosis and glioma diagnosis. The added value was clear in the former setting but relies mainly on static parameters in the latter setting. These studies were performed on everyday clinical cohort's general population to gather a maximal amount of information about the dynamic analysis using this radiotracer before focusing on subgroups that are more relevant to neuro-oncologists and neuro-surgeons. This does however more closely correspond to the reality of clinical routine practice, at least in our center. These promising results encouraged us to further investigate the dynamic analysis by for example including the radiomics analysis at initial diagnosis or by focusing on HGGs in case of glioma recurrences.

4

¹⁸F-FDOPA PET for the non-invasive prediction of glioma molecular parameters: a radiomics study

4.0.1 Résumé

L'évaluation des gliomes par imagerie TEP à la ¹⁸F-FDOPA en complément de l'IRM a montré une haute performance en combinant des caractéristiques statiques et dynamiques pour prédire de manière non invasive la mutation IDH et la codélétion 1p/19q, que l'OMS a classées comme paramètres significatifs en 2016. Cette étude évalue si des caractéristiques radiomiques de la TEP à la ¹⁸F-FDOPA améliorent encore les performances et les contributions de chacune de ces caractéristiques aux performances.

Notre étude a inclus 72 patients atteints de gliome au diagnostic initial, sélectionnés rétrospectivement, avec des acquisitions dynamiques de TEP à la ¹⁸F-FDOPA. Un ensemble de 114 features, y compris des caractéristiques statiques et dynamiques conventionnelles ainsi que des caractéristiques radiomiques, ont été extraites et des modèles d'apprentissage automatique ont été entraînés pour prédire la mutations IDH et la codélétion 1p/19q. Les modèles étaient basés sur un algorithme d'apprentissage automatique construit à partir de caractéristiques stables, pertinentes et non corrélées sélectionnées par *clustering* hiérarchique suivi d'un processus de sélection de caractéristiques par bootstrap. Les modèles ont été évalués en comparant l'AUC à l'aide d'une approche de CV imbriquée. L'importance des caractéristiques a été évaluée à l'aide des valeurs SHAP.

Les meilleurs modèles ont permis de prédire la mutation IDH (LR avec régularisation l_2 et 5 caractéristiques) et la codélétion 1p/19q (SVM non linéaire et 15 caractéristiques) avec une AUC de 0,846 [0,805; 0,889] et 0,719 [0,656; 0,784] respectivement. Pour la prédiction de la mutation IDH, les caractéristiques dynamiques étaient les plus importantes dans le modèle (TTP: 32,6%) et ont également contribué, bien que plus modérément, à la prédiction de la codélétion 1p/19q (pente : 13,6% et TTP: 4,3%). Les car-

actéristiques radiomiques ont également été utiles pour prédire la codélétion 1p/19q (jusqu'à 17,6% pour la *Small zone low grey level emphasis* de la matrice GLSZM).

La TEP à la ^{18}F -FDOPA est un outil efficace pour la prédiction non invasive des paramètres moléculaires des gliomes en utilisant un ensemble complet de caractéristiques radiomiques. La contribution de chaque ensemble de caractéristiques montre l'importance d'intégrer systématiquement l'acquisition dynamique et de développer l'utilisation des caractéristiques radiomiques dans la routine clinique.

4.1 Introduction

^{18}F -FDOPA PET dynamic imaging was found to be able to non-invasively predict the IDH mutation and the 1p/19q co-deletion in contrast to static parameters (Section 3.2.3). However, static parameters only represent a simple analysis of static images and do not extract all of the information available in these images. There was also a need to confirm our results in a larger cohort and using a more robust model to handle the relationship between the different features.

Radiomics analysis aims to solve these issues by extracting numerous quantitative features from images, some of which being inaccessible to the naked eye (Visvikis et al., 2019). Among the features extracted, the textural features detailed in Section 1.3.2.2 try for example to characterize the intra-tumoral heterogeneity. These radiomics features are usually used in combination with ML algorithms that allow to model the complex relationship between these numerous features with the objective of non-invasively predicting specific tumor phenotypes or patient outcomes.

There is a growing number of studies that try to characterize gliomas at initial diagnosis using radiomics analysis. Several important molecular parameters of the WHO 2016 classification of gliomas (Louis et al., 2016) were explored:

1. the IDH mutation with Lohmann et al. (2018) and Haubold et al. (2020), using ^{18}F -FET PET, that respectively reported an accuracy of up to 80% based on a combination of a single dynamic and radiomics feature and an AUC of 0.639 based on radiomics features only. Another study using ^{18}F -FDG PET reported an AUC as high as 0.890 (Li et al., 2019);
2. the 1p/19q co-deletion with only one study by Haubold et al. (2020) with an AUC of 0.858;
3. methylation of the MGMT promoter, which was associated with a better response to chemotherapy (Hegi et al., 2005), and was investigated by Haubold et al. (2020), Kong et al. (2019b) and Qian et al. (2020) respectively using ^{18}F -FET (AUC: 0.649), ^{18}F -FDG (AUC: 0.860) and ^{18}F -FDOPA (accuracy: 78%);
4. the proliferative activity through Ki-67 expression in a study by Kong et al. (2019a) that reported an AUC of 0.760.

Only a minority of studies to date have been performed with the recommended amino-acid radiotracers (Law et al., 2019) and no study has assessed the potential of amino-acid PET imaging by exploiting the acquisition as a whole, i.e. including static, dynamic and radiomics features, according to the WHO 2016 classification of gliomas (Louis et al., 2016).

Our objective was thus to see how each type of feature would perform for predicting IDH mutation status and 1p/19q co-deletion and specifically to examine if the promising dynamic parameters perform well when combined with radiomics features, which are extracted using more advanced image analysis. Since dynamic analysis requires longer acquisition times and more complex logistics, it is important to determine whether this analysis is mandatory to obtain high diagnostic performances. As discussed above, all the association with all the features extracted and the outputs will be modeled using an ML model to unleash their

full potential. However, in the context of gliomas at initial diagnosis, building an ML model is challenging and must be adapted to this rare pathology, with few available patients, and an unbalanced incidence of the different types of glioma. Seventy-two patients were included and satisfied the same inclusion criteria defined in Section 2.1, i.e. (1) neuropathological diagnosis based on the WHO 2016 classification (Louis et al., 2016), (2) a maximum of 150 days, for diffuse gliomas, and 60 days, for glioblastomas, from the ^{18}F -FDOPA PET to ensure that there was no transformation between neuropathological diagnosis and PET acquisition (Verger et al., 2018c), (3) available raw-data for *a posteriori* reconstruction and (4) visually abnormal uptake to exclude gliomas with isometabolic and photopenic uptake (Galldiks et al., 2019a, Zaragori et al., 2021a). All patients were referred to the nuclear medicine department of the Nancy university hospital for an initial characterization of their glioma between November 2012 and November 2019. The patients included were part of a clinical study named RADDOPAG ("Évaluation de l'utilisation des radiomiques dans les examens TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la caractérisation des gliomes" [Evaluating the use of radiomics in ^{18}F -FDOPA PET scans to characterize gliomas]) approved by the institutional ethics committee (Comité d'Étique du CHRU de Nancy - FRANCE) on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244). This study was accepted for publication in the Journal of Nuclear Medicine.

4.2 Article

¹⁸F-FDOPA PET for the Noninvasive Prediction of Glioma Molecular Parameters: A Radiomics Study

Timothée Zaragori^{1,2}, Julien Oster², Véronique Roch¹, Gabriela Hossu^{2,3}, Mohammad B. Chawki¹, Rachel Grignon¹, Celso Pouget^{4,5}, Guillaume Gauchotte^{4,5}, Fabien Rech^{6,7}, Marie Blonski^{7,8}, Luc Taillandier^{7,8}, Laëtitia Imbert^{1,2}, and Antoine Verger^{1,2}

¹Department of Nuclear Medicine and Nancyclotep Imaging Platform, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France; ²INSERM, IADI, UMR 1254, Université de Lorraine, Nancy, France; ³CIC 1433 Innovation Technologique, INSERM, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France; ⁴Department of Pathology, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France; ⁵INSERM U1256, Université de Lorraine, Nancy, France; ⁶Department of Neurosurgery, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France; ⁷Centre de Recherche en Automatique de Nancy CRAN, CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, Nancy, France; and ⁸Department of Neuro-Oncology, CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Nancy, France

The assessment of gliomas by ¹⁸F-FDOPA PET imaging as an adjunct to MRI showed high performance by combining static and dynamic features to noninvasively predict the isocitrate dehydrogenase (IDH) mutations and the 1p/19q codeletion, which the World Health Organization classified as significant parameters in 2016. The current study evaluated whether other ¹⁸F-FDOPA PET radiomics features further improve performance and the contributions of each of these features to performance. **Methods:** Our study included 72 retrospectively selected, newly diagnosed glioma patients with ¹⁸F-FDOPA PET dynamic acquisitions. A set of 114 features, including conventional static features and dynamic features, as well as other radiomics features, were extracted and machine-learning models trained to predict IDH mutations and the 1p/19q codeletion. Models were based on a machine-learning algorithm built from stable, relevant, and uncorrelated features selected by hierarchic clustering followed by a bootstrapped feature selection process. Models were assessed by comparing area under the curve using a nested cross-validation approach. Feature importance was assessed using Shapley additive explanations values. **Results:** The best models were able to predict IDH mutations (logistic regression with L2 regularization) and the 1p/19q codeletion (support vector machine with radial basis function kernel) with an area under the curve of 0.831 (95% CI, 0.790–0.873) and 0.724 (95% CI, 0.669–0.782), respectively. For the prediction of IDH mutations, dynamic features were the most important features in the model (time to peak, 35.5%). In contrast, other radiomics features were the most useful for predicting the 1p/19q codeletion (up to 14.5% of importance for the small-zone low-gray-level emphasis). **Conclusion:** ¹⁸F-FDOPA PET is an effective tool for the noninvasive prediction of glioma molecular parameters using a full set of amino-acid PET radiomics features. The contribution of each feature set shows the importance of systematically integrating dynamic acquisition for prediction of the IDH mutations as well as developing the use of radiomics features in routine practice for prediction of the 1p/19q codeletion.

Key Words: ¹⁸F-FDOPA PET; radiomics; glioma; machine learning; WHO 2016 classification

J Nucl Med 2021; 00:1–11

DOI: 10.2967/jnumed.120.261545

The World Health Organization (WHO) 2016 classification of gliomas shifted from a purely histology-based approach (1) to the integration of molecular parameters (2). These parameters notably include isocitrate dehydrogenase (IDH) mutations and the 1p/19q codeletion, which are determinant in the patient's prognosis (3).

PET imaging using radiolabeled amino acids is currently recommended as an adjunct to MRI by the Response Assessment in Neuro-Oncology group (4), with the ability to noninvasively predict molecular parameters using, among others, 6-¹⁸F-fluoro-L-DOPA (¹⁸F-FDOPA) (5). One advantage of such an image-derived noninvasive prediction is the ability to study the metabolism of the whole tumor area, whereas histopathologic analyses consider only part of the tumor. In a recent series of 58 newly diagnosed gliomas, ¹⁸F-FDOPA PET imaging was found to predict IDH mutational status with an accuracy of 74% thanks to the integration of dynamic features (5).

This correlated with the emergence of the radiomics field, which extracts numerous quantitative features from images on the basis of classic static and dynamic features (5) but also others, such as morphologic and textural features (6). These radiomics studies helped to noninvasively predict specific tumor phenotypes by using machine learning algorithms to identify advanced imaging biomarkers representative of the intratumoral heterogeneity (7).

Radiomics is increasingly being used in the PET characterization of gliomas at the initial diagnosis (8), even though only a minority of studies to date has been performed with the amino-acid tracers recommended for glioma assessment (9–11). It has therefore become paramount to understand the potential significance of particular imaging features—that is, static, dynamic, and other radiomics features—to predict IDH mutations and the 1p/19q codeletion. To the best of our knowledge, in the age of radiomics no study has yet assessed the potential benefits of amino-acid PET imaging to characterize the molecular parameters of gliomas according to the WHO 2016 classification by exploiting amino-acid PET acquisition as a whole.

Received December. 9, 2020; revision accepted April. 6, 2021.

For correspondence or reprints, contact: Antoine Verger (a.verger@chru-nancy.fr).

Published online

COPYRIGHT © 2021 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.

The current study therefore aimed to determine to what extent the high-throughput extraction of advanced imaging biomarkers can predict these molecular parameters and the contributions of each of these ^{18}F -FDOPA PET features to performance.

MATERIALS AND METHODS

Patients

We retrospectively selected newly diagnosed glioma patients who were investigated by ^{18}F -FDOPA PET for suspected glioma components in the Department of Nuclear Medicine at the CHRU of Nancy, between November 2012 and November 2019. Only included patients satisfying the following selection criteria were included: patients with a neuropathologic diagnosis of grade II, III, or IV glioma according to the WHO 2016 classification (2) with a maximum delay from the time of the ^{18}F -FDOPA PET of 150 d for diffuse grade II or III glioma and 60 d for glioblastoma, in line with previously published time ranges (5,12,13); patients with a dynamic analysis and available raw data; and patients with visually abnormal ^{18}F -FDOPA uptake, that is, by excluding isometabolic and photopenic gliomas (14,15). A flowchart of patient selection is shown in Figure 1. The institutional ethics committee (Comité d'Éthique du CHRU de Nancy) approved the evaluation of retrospective patient data on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244). This research complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

^{18}F -FDOPA PET Acquisition and Image Reconstruction

Patients were instructed to fast for at least 4 h before the examination, and some patients were administered carbidopa 1 h before the examination to increase uptake of the tracer in the brain (16). Patients were scanned on a conventional PET/CT camera (Biograph 6 True Point; Siemens Healthineers) and on a digital PET/CT camera (Vereos; Philips). A CT scan was first recorded for each patient, immediately followed by a 30-min 3-dimensional list-mode PET recording initiated during the bolus injection of 3 MBq (conventional) or 2 MBq (digital) of ^{18}F -FDOPA per kilogram of body weight. Dynamic PET images consisted of 30 frames of 1 min each, whereas static PET images were reconstructed from the list-mode data acquired 10–30 min after injection (Fig. 2 (10,17)).

The conventional PET/CT static and dynamic images were reconstructed using the ordered-subsets expectation maximization 2-dimensional algorithm (2 iterations, 21 subsets, 4-mm gaussian postreconstruction filter) without time-of-flight information and $256 \times 256 \times 148$ voxels of $2.7 \times 2.7 \times 3$ mm with a slice spacing of 1.5 mm for the static and dynamic images. The digital static images were reconstructed using the time-of-flight information and a high-resolution protocol with the ordered-subsets expectation maximization 3-dimensional algorithm (2 iterations, 10 subsets, a deconvolution of the point-spread function) and $256 \times 256 \times 164$ voxels of $1 \times 1 \times 1$ mm, whereas a protocol with a lower spatial resolution was used for the dynamic images in order to limit the level of noise—that is, 3 iterations, 15 subsets, without point-spread function, and $128 \times 128 \times 82$ voxels of $2 \times 2 \times 2$ mm (18).

All images were corrected for attenuation using CT, dead time, random coincidences, and scattered coincidences during the reconstruction process.

Segmentation

Volumes of interest (VOIs) for tumor, contralateral healthy brain, and striatum were defined on the static image using LifeX software (lifexsoft.org) (19).

This healthy brain uptake was measured in a crescent-shaped VOI manually positioned on the unaffected hemisphere so as to comprise both white and gray matter, as recommended (10).

Tumor VOI was segmented semiautomatically using a threshold of 1.6 for healthy brain SUV_{mean} (10). The striatum was delineated semiautomatically using a threshold of 70% of the SUV_{max} ^{18}F -FDOPA uptake and corrected manually when required.

When a VOI comprised multiple components, the one with the largest volume was retained in the analysis. All final VOIs were visually inspected by an experienced physician to ensure the quality of the methods applied. Examples of representative VOIs are provided in Figure 2.

Image Preprocessing and Extraction of Features

Figure 2 illustrates the workflow of image preprocessing and the extraction of features.

Static Features. Mean, maximum, and peak tumor-to-normal-brain ratios and tumor-to-striatum ratios were computed as, respectively, SUV_{mean} , SUV_{max} , and SUV_{peak} in the tumor VOI divided by the SUV_{mean} in the brain and the striatum VOI. The metabolic tumor volume was defined as the volume of the tumor VOI.

Dynamic Features. Each dynamic frame was first registered to the associated CT image, in order to correct for any potential patient movement during the acquisition (20). The brain and tumor time-activity curves were extracted by retrieving the SUV_{mean} for each frame, respectively, in the brain VOI and in the volume corresponding to the SUV_{peak} of the tumor VOI on the static image, to represent the most aggressive part of the tumor (21). To overcome noise effects, a nonlinear fit was applied to each time-activity curve (5,22), with a function dedicated to tumoral vascularization (patent WO/2008/053268, entitled “Method and System for Quantification of Tumoral Vascularization”) and a nonlinear least optimization using the trust-region-reflective algorithm. Given that tumor-to-normal-brain values are less likely to be influenced by carbidopa premedication than is SUV, the time-activity curve ratio, representing the evolution of the ratio between the tumor- and brain-fitted time-activity curves, was calculated (5). Time to peak was computed as the delay between the beginning of the dynamic acquisition and the time of the maximum uptake value, and the slope of the linear regression of the data between the 10th and 30th minutes was then determined (5).

Other Radiomics Features. For patients whose acquisition was performed on the conventional PET camera, isotropic voxel resampling was performed using the SimpleITK Python package following Image Biomarker Standardization Initiative recommendations to reach a voxel size of $2.7 \times 2.7 \times 2.7$ mm with tricubic spline interpolation. Each static image was normalized by the SUV_{mean} in the brain VOI to compensate for differences in carbidopa premedication in our population—differences that are known to impact SUV measurements (23). A fixed bin size of 0.1 was used for absolute image discretization in all patients. One hundred five features were extracted from the tumor VOI, including morphologic, local intensity, intensity-based statistical, intensity histogram, and textural features. A 3-dimensional merging strategy was used for textural matrices (24). Extraction of the features was based on the guidelines and benchmark values of the Image Biomarker Standardization Initiative (24) using pyradiomics (<https://github.com/Radiomics/pyradiomics>) or an in-house software for local intensity features that were not available in pyradiomics. The full list of extracted features is given in Supplemental Table 1, and extraction parameters are given in Supplemental Table 2 (supplemental materials are available at <http://jnm.snmjournals.org>).

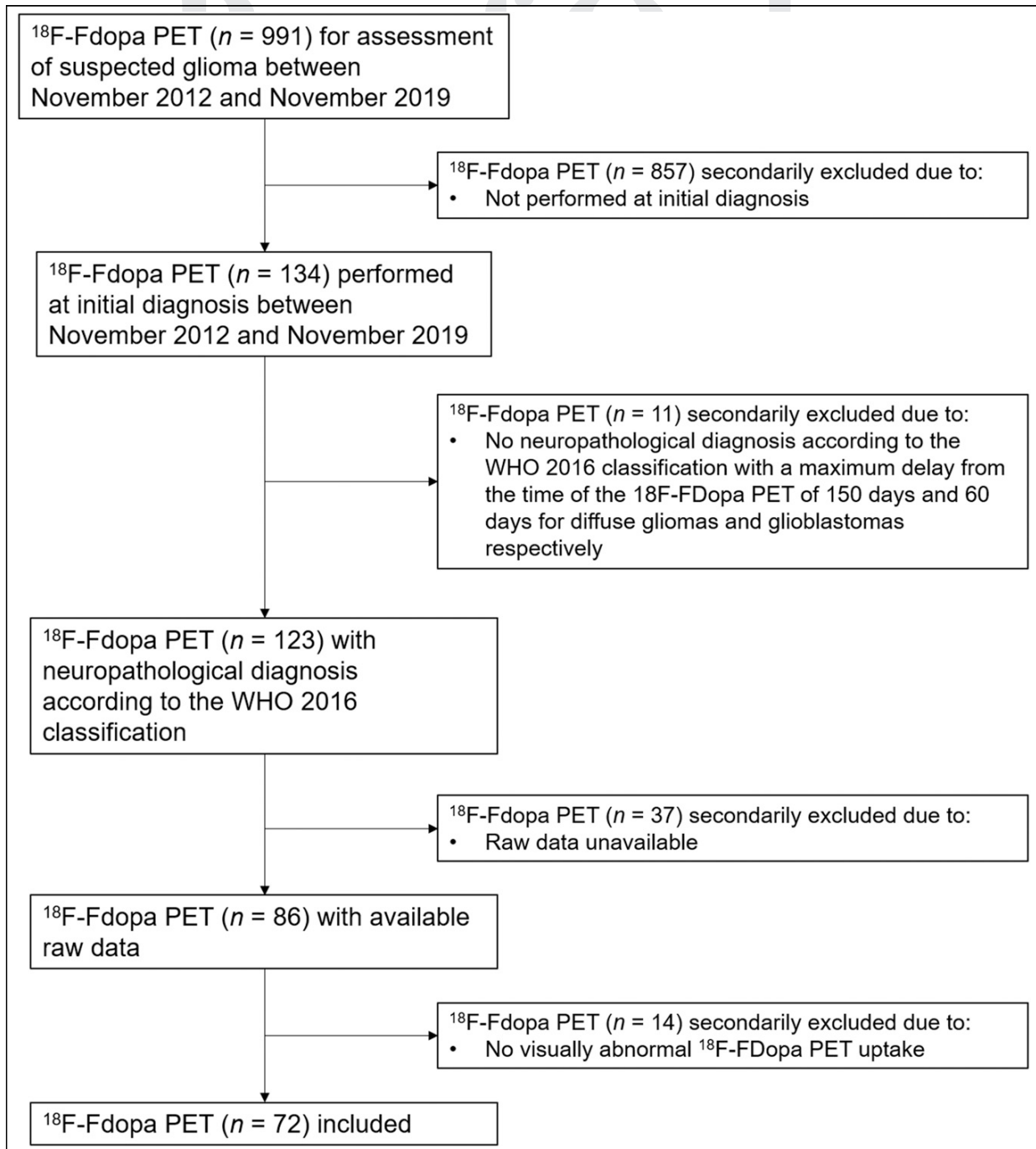


FIGURE 1. Flowchart of retrospective selection of study patients.

These 114 features were used for the following classification tasks: IDH mutant (IDH-positive) versus IDH wild-type (IDH-negative) gliomas, and gliomas with and without 1p/19q codeletion (1p19q-positive vs. 1p19q-negative).

Data Harmonization

All extracted features other than dynamic features were harmonized with the modified ComBat method (<http://github.com/SteinCK/M-ComBat>) (25)

using the digital PET device as a reference. This harmonization proved to be efficient for removing the device effect without altering the biologic variation (26). Dynamic features were not harmonized since they represent semiquantitative kinetic features and are not much affected by the PET device (9).

Model Building

For a given training and validation set, all transformations and the algorithm were fitted using the training set only. In the validation set, all

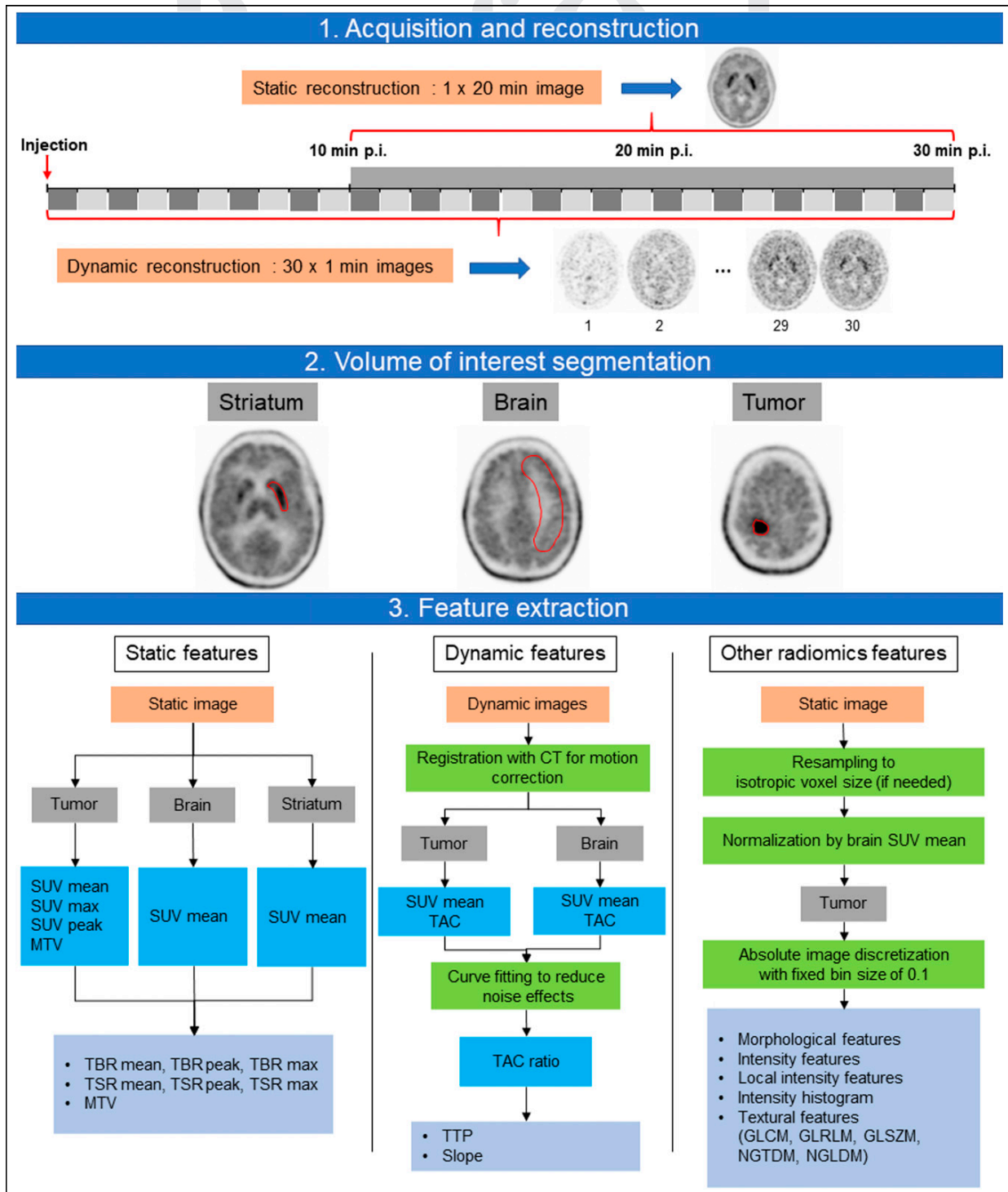


FIGURE 2. Detailed workflow of image acquisition and reconstruction, VOI segmentation (shown in red contours), and features extracted, where images and VOIs are listed in orange and gray rectangles, respectively, processing steps in green rectangles, intermediate results in dark blue rectangles, and final features in light blue rectangles. MTV = metabolic tumor volume; p.i. = after injection; TBR = tumor-to-normal-brain ratio; TSR = tumor-to-striatum ratio; TAC = time-activity curve; TTP = time to peak.

Proof Only

transformations computed on the training set were applied and the fitted algorithm was used to predict the output.

All static, dynamic, and other features were first normalized with a z score normalization. Then, dimensionality was reduced by hierarchic clustering (27), where highly correlated features (absolute Spearman correlation coefficient ≥ 0.9) are clustered together. For each cluster, the feature selected was the medoid of the cluster, that is, the feature that minimizes the dissimilarity from all other features in the cluster. The most relevant and stable uncorrelated features were selected on the basis of 100 bootstrap samples in which the features were ranked using the Wilcoxon score (28), with a global rank computed with the previously published importance score (27). A range of 5–15 selected features was tested, in increments of 5.

Finally, selected features were given as an input to a machine learning classification algorithm. Class imbalance for each classification task was addressed by assigning weights inversely related to the class's prevalence in the training data during machine-learning algorithm training. In the case of severely imbalanced groups in a given classification task (classification of 1p/19q codeletion), the Synthetic Minority Oversampling Technique algorithm (29) was used for oversampling the minority class. The performance of 5 classifiers implemented were compared: logistic regression with L2 regularization, neural networks, random forest, support vector machine with radial basis function kernel, and support vector machine with linear kernel.

Model Performance

Nested cross-validation was used to get an unbiased estimate of the model's performance (30), with repeated stratified cross-validations as inner and outer loops to reduce the influence of the variance on the results (31). Hyperparameters were tuned through an inner loop with a 3-fold stratified cross-validation repeated 50 times by optimizing the mean area under the curve (AUC) overall inner folds and using 100 iterations of a random search over the set of hyperparameters described in Supplemental Table 3. The model assessment was performed through the outer loop with a 10-fold stratified cross-validation repeated 5 times by calculating the mean AUC overall outer folds. For this purpose, software was developed in-house and is freely available online (https://github.com/TimZaragori/Sklearn_NestedCV/tree/master/Radiomics_gliomas_article). The whole modeling pipeline is shown in Figure 3. For each classification task, the final model selected was the one with the highest performance.

Statistical Analysis

Categorical variables are expressed as percentages, and continuous variables as medians (first to third quartiles), because variables did not follow a normal distribution. Groups were compared with the χ^2 test for categorical variables and the Mann–Whitney test for continuous variables. For each outer fold receiver-operating-characteristic curve, the optimal threshold was computed on the training set by selecting the point on the curve closest to (0,1) and applying it on the validation set to get the predictions. Diagnostic performance (accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value) was computed from outer model predictions. P values lower than 0.05 were considered significant. One thousand bootstrap iterations of outer results were used to determine the 95% CIs of each dataset performance. Analyses were performed with R software, version 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing). For each classification, the model introspection was performed using Shapley additive explanation (SHAP) values (32), which provide information on the importance of each feature by taking into account the whole modeling pipeline. SHAP values were computed

on each outer model and concatenated to obtain a global and reliable importance score for each feature.

RESULTS

Patients

We retrospectively selected 72 patients (mean age, 52.8 y [range, 38.4–64.7 y]; 29 women), who underwent ^{18}F -FDOPA PET for a newly diagnosed glioma, with a histopathologic diagnosis determined either from tissue obtained during surgery ($n = 33$) or from biopsies ($n = 39$): 43 IDH-positive gliomas from which 18 1p/19q codeleted. The time window between PET imaging and neuropathologic confirmation was 35 d (range, 11.5–84 d) for diffuse grade II or III gliomas and 3 d (range, 1–24 d) for glioblastomas. Data for 44 of the patients (61%) were acquired by conventional PET/CT, and data for 28 (39%) were acquired by digital PET/CT. Forty-two (58%) patients were premedicated with carbidopa. The patients who underwent the conventional PET/CT were already analyzed previously (5). Further details of the patient characteristics are provided in Table 1. The validations of the harmonization and normalization processes are shown in, respectively, Supplemental Tables 4 and 5.

Predicting IDH Mutations

The combination of logistic regression with L2 regularization and 5 selected features was the best-performing model for predicting IDH mutations and yielded an AUC of 0.831 (95% CI, 0.790–0.873) (details of the predictive performance of this model and the performance of all models for predicting IDH mutations are presented in Table 2 and Supplemental Fig. 1, respectively). The time to peak was found to be the feature with the highest importance, reaching a 35.5% contribution to the overall model's performance (Fig. 4). The other dynamic parameter, slope, was also among the 5 most contributive features, even though with a lower importance (4.3%).

Predicting the 1p/19q Codeletion

The 1p/19q codeletion was best predicted by a model that combined a support vector machine with a radial basis function kernel and 15 features selected (AUC, 0.724 [95% CI, 0.669–0.782]) (Supplemental Fig. 2 shows the results of all models for 1p/19q codeletion, and Table 2 shows the complete predictive performance of this model). In contrast to the prediction of the IDH mutations, the other radiomics features were the most contributive, with the small-zone low-gray-level emphasis GLSZM being the most important feature (14.5%) (Fig. 4).

An overview of the impact on the model of each feature according to its values for the interpretation of the radiomics signatures is shown in Figure 5. Representative examples of patients for both classifications, with their local interpretation using SHAP values, are provided in Figure 6.

DISCUSSION

The current study shows that ^{18}F -FDOPA PET imaging is an efficient tool for the noninvasive prediction of two of the most important molecular parameters of newly diagnosed gliomas according to the WHO 2016 classification, the IDH mutations using dynamic features and the 1p/19q codeletion using other radiomics features. Using a set of 114 radiomics features, a good performance for predicting these 2 parameters was achieved, with AUCs of 0.831 and 0.724, respectively. Interestingly, the greatest contribution to the

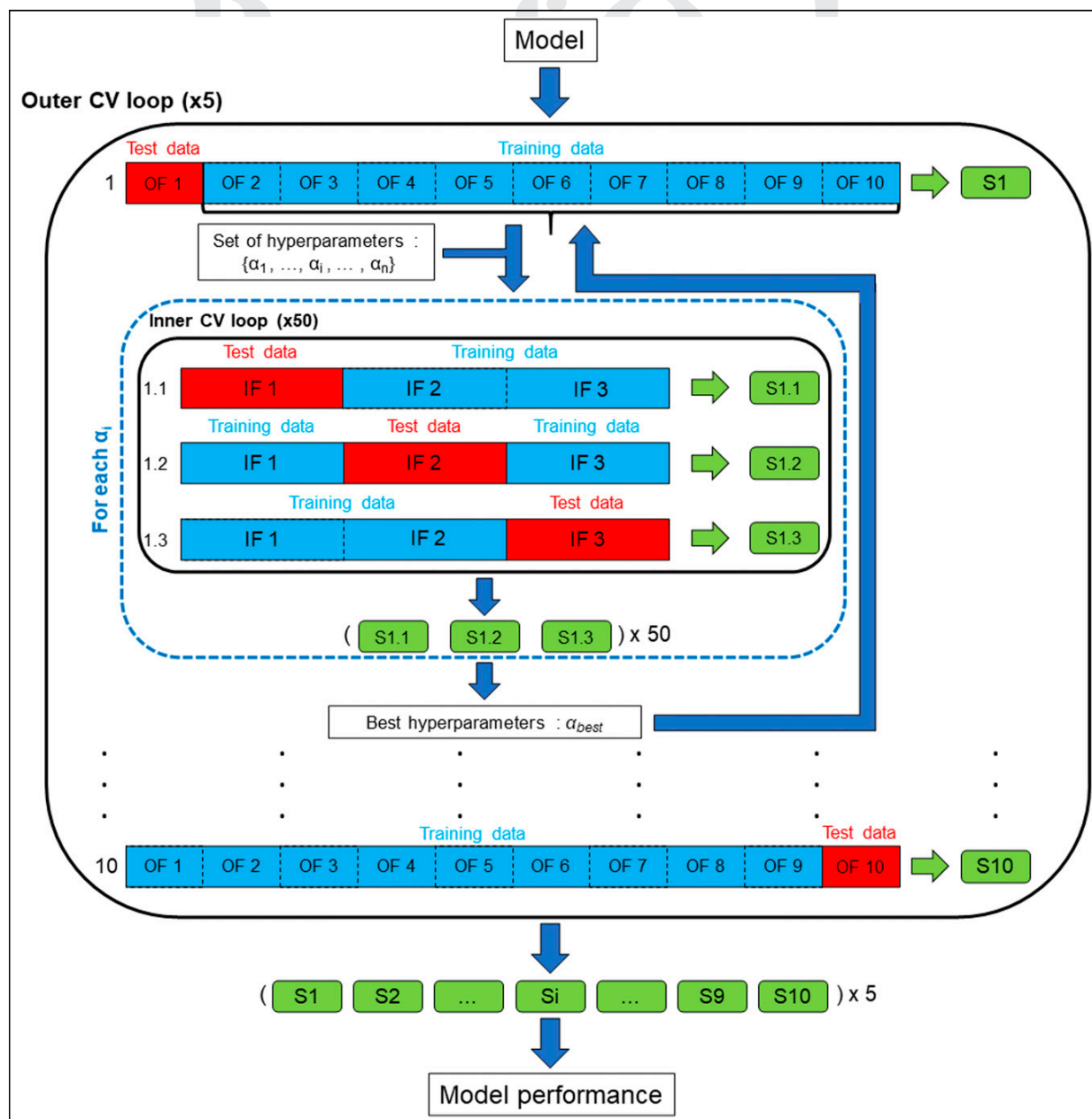


FIGURE 3. Modeling pipeline using nested cross-validation to obtain unbiased estimate of model performance. Fifty repeats of 3-fold cross-validation were used as inner loop and 5 repeats of 10-fold cross-validation as outer loop. For each fold of outer cross-validation, hyperparameters of model were tuned in inner cross-validation using only outer training data. Best hyperparameters chosen were then used to fit model to outer training data, and model performance was evaluated on outer test data. Blue and red rectangles, respectively, denote training and test data for each cross-validation. Green arrows represent predictions made by fitted model on test data, and green boxes represent score calculated from these predictions. CV = cross-validation; OF = outer fold; IF = inner fold; S = ■■■■; Si = ■■■■.

predictive performance for IDH mutations was provided by dynamic features, whereas the contribution of the set of other radiomics features was the most useful for predicting the 1p/19q codeletion (Table 2; Figs. 4 and 5).

Since the emergence of the radiomics field, only a few amino-acid PET studies have been devoted to the characterization of molecular parameters in newly diagnosed gliomas (8). Among these, only two

were performed for the 2 molecular parameters that are key features of the WHO 2016 classification. Lohmann et al. (9) focused their analysis exclusively on predicting IDH genotype, whereas Haubold et al. extended their analysis to various other molecular parameters using MR fingerprints and ^{18}F -FET but did not include the information provided by the dynamic PET acquisitions (11). The objective of our study was to predict the classification of newly diagnosed gliomas according to both

TABLE 1
Patient Characteristics ($n = 75$)

Characteristic	Conventional ($n = 44$)	Digital ($n = 28$)	All ($n = 72$)	P
Age (y)				0.020*
Median	42.4	57.2	51.0	
Range	19.8–73.7	20.3–78.6	19.8–78.6	
Female sex	15 (34)	14 (50)	29 (40)	0.273
Primary histopathologic type				0.305
Astrocytoma, IDH-mutant	10 (23)	7 (25)	17 (24)	
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	5 (11)	1 (4)	6 (8)	
Astrocytoma, IDH-wild-type	2 (5)	3 (11)	5 (7)	
Anaplastic astrocytoma, IDH-wild-type	2 (5)	3 (11)	5 (7)	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q codeleted	7 (16)	4 (14)	11 (15)	
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q codeleted	7 (16)	0 (0)	7 (10)	
Glioblastoma, IDH-wild-type	10 (23)	9 (32)	19 (26)	
Glioblastoma, IDH-mutant	1 (2)	1 (4)	2 (3)	
Carbidopa premedication	14 (32)	28 (100)	42 (58)	<0.001*
Contrast enhancement on MRI	18 (41)	11 (39)	29 (40)	1

* $P < 0.05$ for comparison between conventional PET and digital PET patients.
Data are number followed by percentage in parentheses, except for age.

TABLE 2
Model Performances for Each Classification

Classification	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
IDH-positive vs. IDH-negative (LR_L2 and 5 features selected)	0.831 (0.790–0.873)	77.0 (72.5–81.4)	70.7 (63.0–78.3)	74.7 (71.4–78.4)	82.5 (78.5–86.7)	70.9 (64.9–76.6)
1p19q-positive vs. 1p19q-negative (SVM_RBF and 15 features selected)	0.724 (0.669–0.782)	55.0 (43.0–66.0)	72.3 (66.7–78.5)	67.0 (62.5–71.2)	39.6 (30.4–48.3)	84.2 (80.5–88.2)

PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; IDH-positive = IDH mutant gliomas; IDH-negative = IDH wild-type gliomas; LR_L2 = logistic regression with L2 regularization algorithm; 1p19q-positive = 1p/19q codeleted gliomas; 1p19q-negative = gliomas not 1p/19q codeleted; SVM_RBF = support vector machine with radial basis function kernel algorithm.

Data are mean followed by 95% CI in parentheses.

IDH mutations and the 1p/19q codeletion by considering amino-acid PET data as a whole—that is, by extracting a full set of radiomics features, including dynamic ones, to better characterize the contribution of each group of features (static, dynamic, and other radiomics features) in the prediction of molecular parameters.

For the prediction of IDH mutations, our results are consistent with those of Lohmann et al. using dynamic ^{18}F -FET, who reported accuracies of greater than 70% (9) (vs. 74.7% in the

present study). Conversely, Haubold et al. reported lower predictive performances for IDH mutations (AUC of 0.639, vs. 0.831 in the present study) but without including any dynamic information in their analyses (11). This latter point underlines the fact that dynamic information is crucial for the prediction of IDH mutations, consistent with our previous results, in which dynamic features led to accuracies of up to 74% in predicting IDH mutations (5). For the prediction of the 1p/19q codeletion, the set

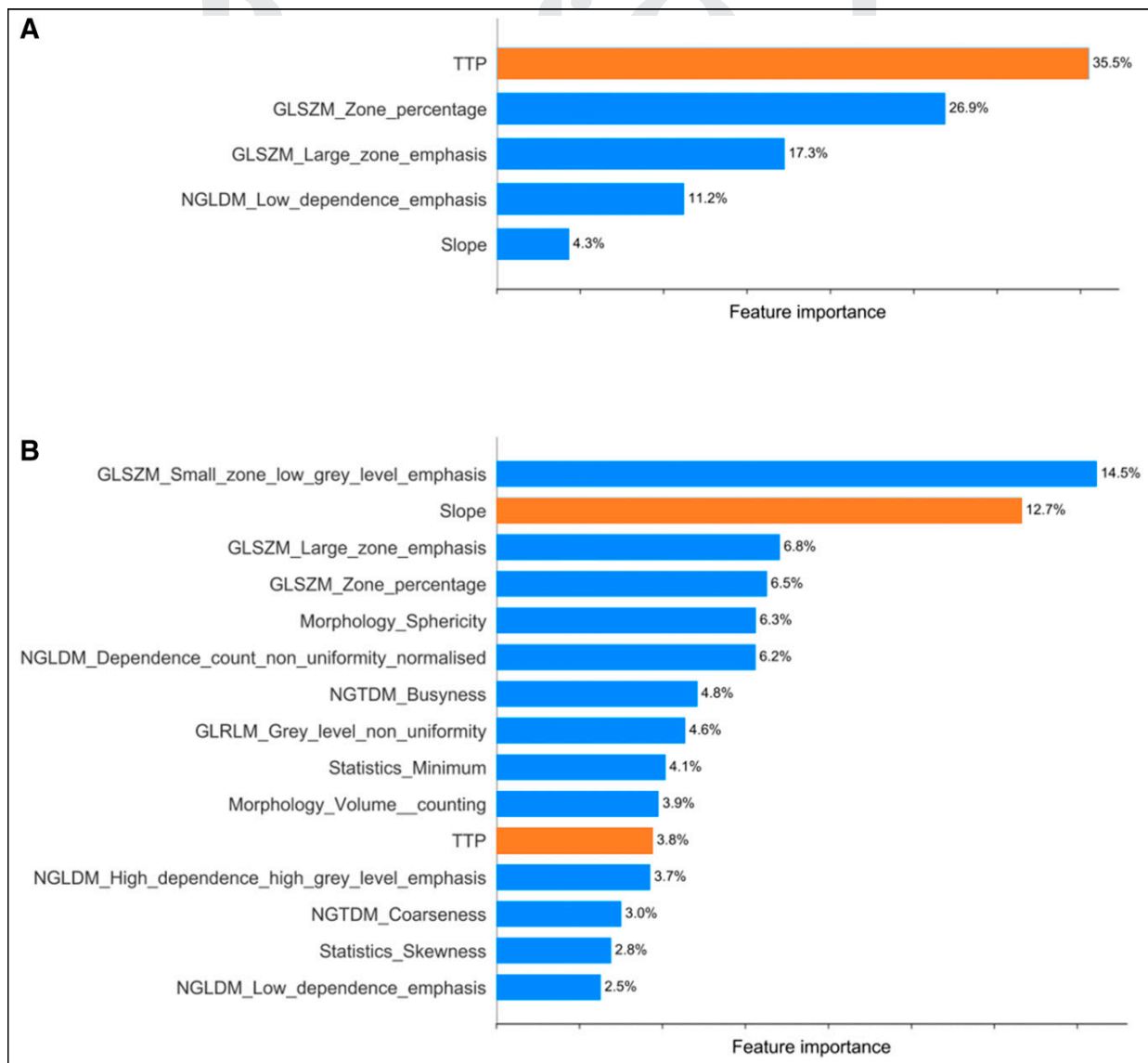


FIGURE 4. Feature importance derived from outer models for most contributive features to prediction of IDH mutations using logistic regression with L2 regularization and 5 features selected (A) and 1p/19q codeletion using support vector machine with radial basis function kernel and 15 features selected (B). Individual importance of each feature was normalized to sum of 1.0. Other radiomic features are in blue, and dynamic features are in orange.

of other radiomics features provided the most important contribution (Figs. 4 and 5). These statements are supported by the findings of Haubold et al., who reported a much higher prediction of the textural features for the classification of the 1p/19q codeletion (AUC of 0.858) than IDH mutations (AUC of 0.639). The highly predictive value of dynamic parameters for IDH mutations and other radiomics features for 1p/19q codeletion is further supported by additional results obtained when comparing the performances of the 114-feature dataset with the datasets having only static features, static and other radiomics features, and static and dynamic features (Supplemental Fig. 3).

It is crucial to try and explain glioma signatures in terms of the significance of the selected features (Figs. 4 and 5). In the signature of the IDH mutations, IDH wild-type gliomas are characterized by low

time-to-peak values. This is consistent with results from our previous study (5), in which IDH wild-type gliomas, reputed as more aggressive tumors, were associated with a breakdown of the blood–brain barrier but also a higher microvessel density and LAT1 expression. All these considerations are consistent with intense wash-in and washout phenomena, leading to short times to peak.

The signature interpretation for the 1p/19q codeletion classification is more complex and can be considered in 2 parts. The first is by focusing on features that have highly negative SHAP values and that help the classifier exclude a potential 1p19q-positive glioma. This is the case for high values of minimum IS, given that 1p19q-positive gliomas exhibit high amino-acid PET uptake (33), as well as low values of small-zone low-gray-level emphasis GLSZM and high values of busyness NGTDM, since

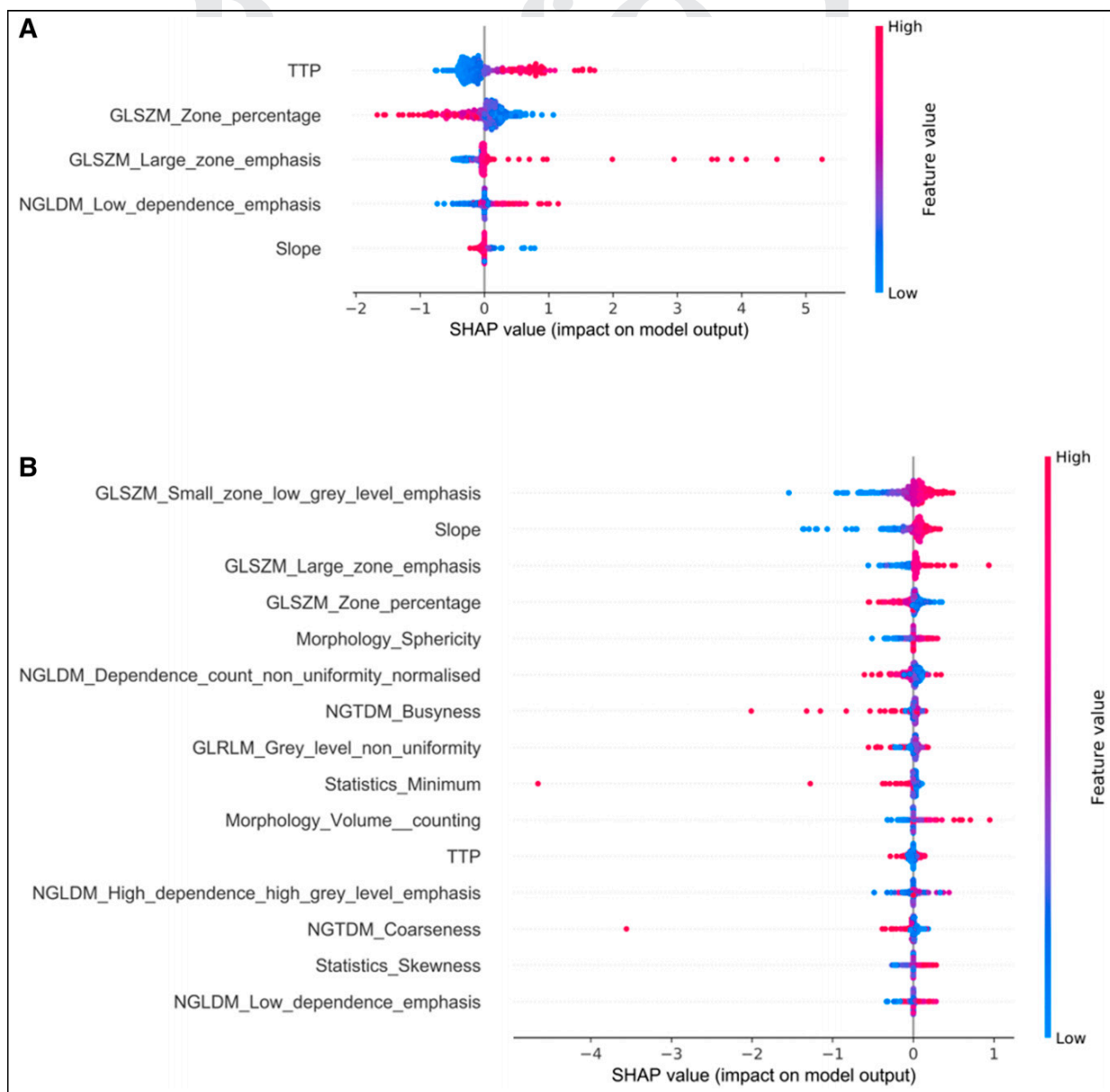


FIGURE 5. Overview of impact on model of each feature according to its values (for prediction of IDH mutations [A] and for prediction of 1p/19q codeletion [B]). Impact on model output is shown with SHAP values on x -axis, and feature value is displayed in colors (blue and red for, respectively, low and high values). For instance, in A, for classification of IDH mutations, high values of time to peak (in red) are showing positive SHAP values and thus are associated with prediction of positive class (IDH-positive gliomas) as opposed to low values of time to peak (in blue), which exhibit negative SHAP values, meaning that they are associated with prediction of negative class (IDH-negative gliomas).

1p19q-positive gliomas are homogeneous tumors. Second, and in contrast to the first interpretation of the signature, features exhibiting positive SHAP values allow the classifier to confirm a potential 1p19q-positive glioma. This is the case for features associated with a nonaggressive behavior such as high values of sphericity MORPH, characterizing spheric tumors or other features from the GLSZM matrix representative of a homogeneous tumor (high values of large-zone emphasis and low values of zone percentage).

As a limitation, the number of patients was relatively low, particularly the number of glioma patients with 1p/19 codeletions, even though the number was comparable to and even larger than that of other radiomics studies performed on this relatively rare entity (9,11). Our methodology for radiomics modeling (feature selection, nested cross-validation, and adapted corrections for imbalanced datasets) was nevertheless adapted to the number of patients to avoid the risk of overfitting. However, validation on an external dataset of the suggested models is still required before transfer to the clinical

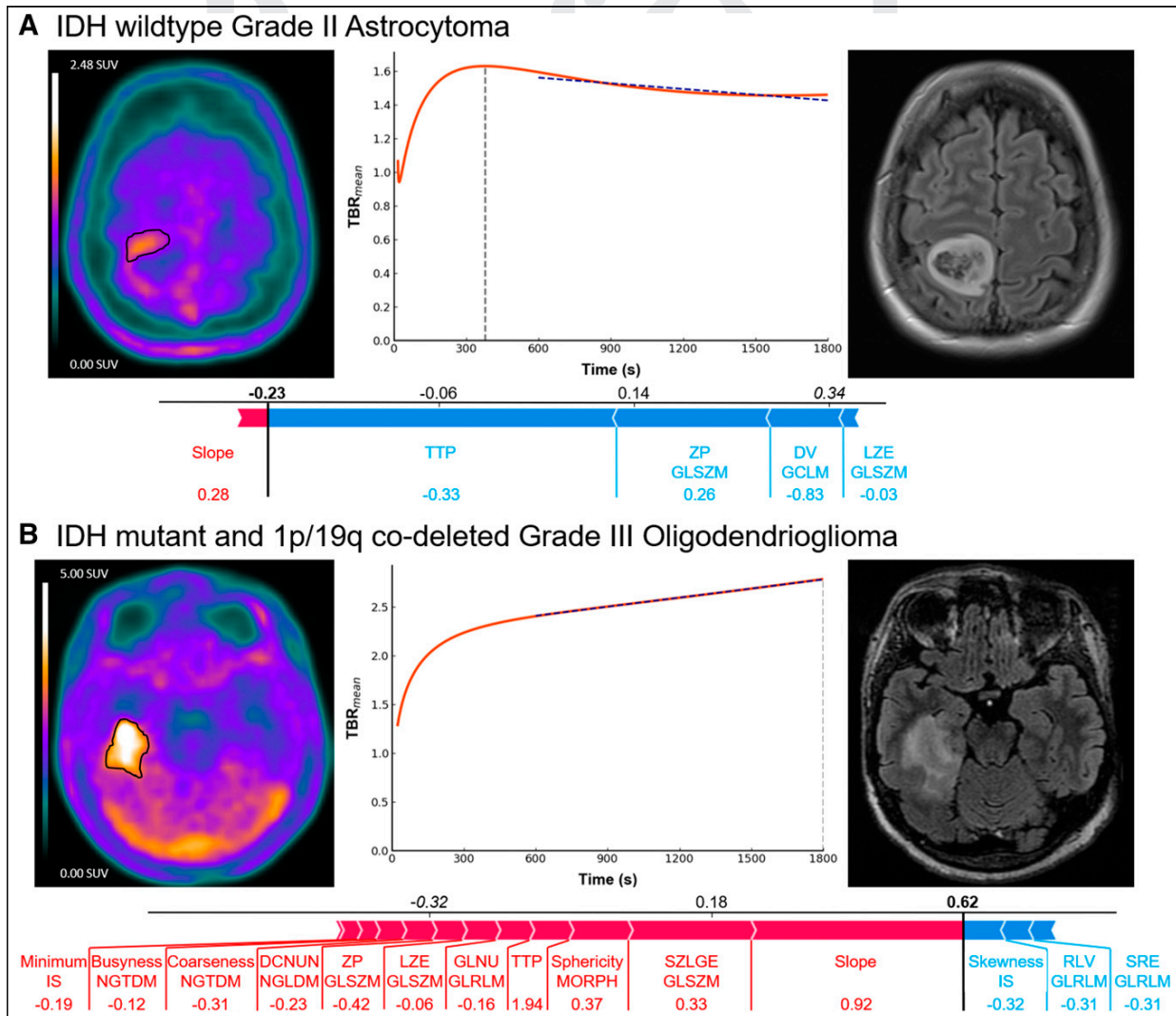


FIGURE 6. Representative examples of patients with IDH wild-type glioma (A) and 1p/19q codeleted glioma (B). Shown for each patient are axial slice of ^{18}F -FDOPA PET (left), dynamic mean tumor-to-normal-brain ratio curve (middle; time to peak, light gray dotted line; slope, dark blue dotted line), and same slice on FLAIR MRI (right), above graphic representing contribution of features involved in model prediction (IDH mutations classification [A]; 1p/19q codeletion classification [B]). Red features push prediction toward positive class, whereas blue features push toward negative class; longer arrow indicates more impact on model. Base model values (value of featureless model) and final decision values are displayed, respectively, in italics and boldface. For interpretation purposes, feature names along with their value (expressed in z score) are displayed under each arrow. TTP = time to peak; ZP = zone percentage; DV = difference variance; LZE = large-zone emphasis; SZLGE = small-zone low-gray-level emphasis; GLNU = gray-level nonuniformity; DCNUN = dependence count nonuniformity normalized.

setting. Another limitation is the use of 2 different PET cameras for acquisitions—a factor that we handled by harmonizing the features of each device using the modified ComBat method (Supplemental Table 4). In contrast to the ComBat method, the modified method has the advantage of aligning data in the space of a specific device so that results can be used in routine clinical practice.

CONCLUSION

To the best of our knowledge, our current study was the first to focus on predicting the presence of major molecular parameters that are of prognostic interest, based on the WHO 2016 glioma classification, by using a full set of amino-acid PET static, dynamic,

and radiomics features. Interestingly, most of the salient information for the prediction of IDH mutations is provided by the dynamic analysis, which highlights the necessity of systematically including dynamic acquisition as part of routine amino-acid PET imaging. However, for the classification of the 1p/19q codeletion, the predominant contribution of textural features shows the need to develop the routine extraction of such features through machine learning models as complementary tools for clinical interpretation.

DISCLOSURE

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Petra Neufing for critical review of the manuscript.

KEY POINTS

QUESTION: To what extent can the high-throughput extraction of advanced imaging biomarkers predict molecular parameters in gliomas, and what is the contribution of each ^{18}F -FDOPA PET feature to the performance?

PERTINENT FINDINGS: ^{18}F -FDOPA PET is an effective tool for the noninvasive prediction of glioma molecular parameters using a full set of amino-acid PET radiomics features, with respective AUCs of 0.831 (95% CI, 0.790–0.873) and 0.724 (95% CI, 0.669–0.782) for IDH mutations (dynamic features) and the 1p/19q codeletion (radiomics features).

IMPLICATIONS FOR PATIENT CARE: The contribution of each feature set shows the importance of systematically integrating the dynamic acquisition and of developing the use of radiomics features in clinical ^{18}F -FDOPA PET imaging.

REFERENCES

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007;114:97–109.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131:803–820.
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med*. 2015;372:2499–2508.
- Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol*. 2016;18:1199–1208.
- Ginet M, Zaragori T, Marie P-Y, et al. Integration of dynamic parameters in the analysis of ^{18}F -FDOPA PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1381–1390.
- Visvikis D, Cheze Le Rest C, Jaouen V, Hatt M. Artificial intelligence, machine (deep) learning and radio(geno)mics: definitions and nuclear medicine imaging applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2630–2637.
- Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006.
- Lohmann P, Galldiks N, Kocher M, et al. Radiomics in neuro-oncology: basics, workflow, and applications. *Methods*. 2021;188:112–121.
- Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, et al. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep*. 2018;8:13328.
- Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANO/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and ^{18}F FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:540–557.
- Haubold J, Demircioglu A, Gratz M, et al. Non-invasive tumor decoding and phenotyping of cerebral gliomas utilizing multiparametric ^{18}F -FET PET-MRI and MR fingerprinting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1435–1445.
- Verger A, Stoffels G, Bauer EK, et al. Static and dynamic ^{18}F -FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:443–451.
- Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, et al. Correlation of 6- ^{18}F -fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med*. 2010;51:1532–1538.
- Galldiks N, Unterrainer M, Judov N, et al. Photopenic defects on O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine PET: clinical relevance in glioma patients. *Neuro Oncol*. 2019;21:1331–1338.
- Zaragori T, Castello A, Guedj E, et al. Photopenic defects in gliomas with amino-acid PET and relative prognostic value: a multicentric ^{11}C -methionine and ^{18}F -FDOPA PET experience. *Clin Nucl Med*. 2021;46:e36–e37.
- Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. ^{18}F -FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med*. 2007;48:1651–1661.
- Janvier L, Olivier P, Blonski M, et al. Correlation of SUV-derived indices with tumoral aggressiveness of gliomas in static ^{18}F -FDOPA PET: use in clinical practice. *Clin Nucl Med*. 2015;40:e429–e435.
- Salvadori J, Imbert L, Perrin M, et al. Head-to-head comparison of image quality between brain ^{18}F -FDG images recorded with a fully digital versus a last-generation analog PET camera. *EJNMMI Res*. 2019;9:61.
- Nioche C, Orhac F, Boughdad S, et al. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res*. 2018;78:4786–4789.
- Ye H, Wong K-P, Wardak M, et al. Automated movement correction for dynamic PET/CT Images: evaluation with phantom and patient data. *PLoS One*. 2014;9:e103745.
- Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, et al. Biopsy validation of ^{18}F -DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro Oncol*. 2013;15:1058–1067.
- Zaragori T, Ginet M, Marie P-Y, et al. Use of static and dynamic ^{18}F -F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. *EJNMMI Res*. 2020;10:56.
- Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, et al. The effects of carbidopa administration on 6- ^{18}F fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *J Nucl Med*. 1992;33:1472–1477.
- Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. 2020;295:328–338.
- Stein CK, Qu P, Epstein J, et al. Removing batch effects from purified plasma cell gene expression microarrays with modified ComBat. *BMC Bioinformatics*. 2015;16:63.
- Orhac F, Boughdad S, Philippe C, et al. A postreconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. *J Nucl Med*. 2018;59:1321–1328.
- Leger S, Zwanenburg A, Pilz K, et al. A comparative study of machine learning methods for time-to-event survival data for radiomics risk modelling. *Sci Rep*. 2017;7:13206.
- Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Sci Rep*. 2015;5:13087.
- Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. *J Artif Intell Res*. 2002;16:321–357.
- Cawley GC, Talbot NLC. On over-fitting in model selection and subsequent selection bias in performance evaluation. *J Mach Learn Res*. 2010;11:2079–2107.
- Krstajic D, Buturovic LJ, Leahy DE, Thomas S. Cross-validation pitfalls when selecting and assessing regression and classification models. *J Cheminform*. 2014;6:10.
- Lundberg SM, Lee S-I. A unified approach to interpreting model predictions. *Adv Neural Inf Process Syst*. 2017;30:4765–4774.
- Jansen NL, Schwartz C, Graute V, et al. Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic ^{18}F FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas. *Neuro Oncol*. 2012;14:1473–1480.

4.3 Discussion

We determined that ^{18}F -FDOPA PET is able to non-invasively predict the two most important molecular parameters of the WHO 2016 classification (Louis et al., 2016): (1) the IDH mutation status using mainly dynamic parameters and (2) the 1p/19q co-deletion predominantly using radiomics features. Our study is the first amino-acid PET study to explore these two molecular features by using both dynamic and radiomics analysis in addition to the classical static parameters. Indeed, Lohmann et al. (2018) focused on predicting the IDH mutation status only while Haubold et al. (2020) did not use dynamic analysis.

The models developed yielded a high predictive performance for predicting IDH mutation status (AUC: 0.834, accuracy: 74.7%) and a more modest performance for predicting the 1p/19q co-deletion (AUC: 0.724, accuracy: 67.0%) respectively using a LR and 5 features selected and a SVM with a radial basis function kernel and 15 features selected. Feature importance was assessed using individual feature SHAP values (Section 1.4.4) and showed that TTP was the parameter that contributed most to the prediction of IDH mutation status, providing 35.5% of the diagnostic information, whereas dynamic parameters contributed somewhat less towards the prediction of the 1p/19q co-deletion, reaching 12.7% for the slope, with the most important contribution provided by the small-zone low-gray-level emphasis feature derived from the GLSZM (14.5%). Moreover, the assumptions were also supported by additional analysis when comparing the performances of the 114-feature dataset to dataset constructed with only static features, static and radiomics features, and static and dynamic features. For predicting IDH mutation status, datasets that included dynamic features yielded significantly higher performances while the significantly higher performances were found for the datasets with radiomics features for predicting 1p/19q co-deletion.

The present study confirmed our previous results indicating that dynamic parameters were able to predict IDH mutation with an accuracy of 74% whereas a lower predictive performance was found for predicting the 1p/19q co-deletion (Chapter 3). These results are also consistent with those reported by Lohmann et al. (2020b) with a diagnostic performance reaching 80% in 10-fold CV based on a combination of one radiomics feature and the slope dynamic parameter. Nonetheless, Haubold et al. (2020) reported a lower predictive performance for the IDH mutation with an AUC of 0.639 obtained without using any dynamic parameters, which highlights the importance of dynamic parameters in this setting. In contrast, the diagnostic performance for predicting the 1p/19q co-deletion is predominantly due to the contribution of radiomics features which is consistent with the higher performance results reported by Haubold et al. (2020) for this molecular parameter (AUC: 0.858). However, the number of patients included in the Haubold et al. (2020) study was lower than ours (42 patients and only 5 gliomas with a 1p/19q co-deletion) and their model included a higher proportion of features relative to their cohort size compared to our study (152% vs 21% respectively) which may have led to overfitting of their results.

ML interpretability is an area of research that is gaining importance over the last few years (Reyes et al., 2020). The objective is to understand the links between the features that are made by the model to be able to interpret how the model uses this information and gains knowledge about the underlying biological mechanism. It is of the utmost importance to interpret model predictions in the context of the lack of confidence that the the medical community has when faced with these "black boxes" to understand on what assumptions the predictions of the models rely on and thus correctly interpret the ML output and to ensure that the model has not been fooled (Buvat and Orlhac, 2021). The signature of the classifier for the IDH mutation revealed that a short TTP was predictive of IDH wildtype gliomas which is in line with the perfusion mechanism suggested in Chapter 3. For the classifier predicting the 1p/19q co-deletion, the signature interpretation is more complex and can be performed in two steps:

1. features that push towards the negative class (not 1p/19q co-deleted) with negative SHAP values

with for example high values of Zone percentage from GLSZM. These feature values are associated with heterogeneous tumors whereas 1p/19q co-deleted gliomas are usually classified as homogeneous tumors. It is also the case of low negative slope values since no wash-out is usually observed in 1p/19q co-deleted gliomas resulting in a positive slope;

2. features that push towards the positive class (1p/19q co-deleted) with positive SHAP values such as high values of Volume from the morphological family because 1p/19q gliomas exhibit a high metabolic tumor volume but also high values of Large zone emphasis from GLSZM still due to the homogeneity of this tumor type.

Even using SHAP values, the signatures remain difficult to interpret especially for the 1p/19q classifier which involves 15 features. For the interpreting and emitting hypothesis, it is difficult to handle more than two or three parameters at once and human logic usually occurs in a linear fashion while algorithms evaluate all of the features at the same time and can model non-linear relationships. Moreover, the overall interpretation of SHAP values might result from the superposition of different patterns of relationships that the model used according to the input values.

The robustness of our results is also confirmed when considering all the ML algorithms (Figure 4.1 top rows) by the fact that all linear models with 5 features selected (LR and the SVM with a linear kernel) performed the best for predicting the IDH mutation. Even though their performances were lower, the non-linear models (MLP, RF and SVM with radial basis function kernel) were still able to model this linear relationship and had also a high predictive power. However, the opposite trend emerges from the results of the prediction of the 1p/19q co-deletion with non-linear algorithms with 15 features selected performing better. This could lead one to believe that the relationship between the features is a simple linear relationship for predicting the IDH mutation and a more complex non-linear one for predicting the 1p/19q co-deletion.

An original radiomics modeling pipeline using a nested CV to perform an unbiased assessment of the true performance of the different models was developed for our study taking into account the specificity of our population, i.e. rare pathology and unbalanced groups. The nested CV allows for the automated hyperparameter optimization for each algorithm in the assessment process. This pipeline was chosen in order to perform both model selection and model assessment for a limited number of samples as presented in Section 1.4.3.3. In addition, the curse of dimensionality, the feature redundancy and the severe class imbalance, which are three major problems that commonly arise in radiomics modeling, were addressed by respectively performing a hierarchical clustering of correlated features, a bootstrapped feature selection process and using SMOTE algorithm (Chawla et al., 2002). In our pipeline, among the approaches presented in Section 1.4.2.3, the feature selection process was based on a filter method. This approach was mainly chosen for its low computation cost even though it lacks dependency with the algorithm. Indeed, the nested CV pipeline requires to fit the model a large number of times which means that it does not scale well in terms of computation costs. For example in our study, the pipeline consisted of 5 repetitions of 10 outer folds with for each 100 iterations of random search on 50 repetitions of 3 inner folds resulting in a total of 750000 models fitted for each combination of ML algorithm and number of features selected. The choice of the number of folds in the inner loop and outer loop was made according to the bias/variance tradeoff we wanted. In the inner loop, the low number of folds results in both a lower variance in order to make the selection of hyperparameters more robust and reduces the number of models to fit. We made the assumption that the bias would be similar on all hyperparameters making the relative comparison between them still robust. In the outer loop, we wanted to assess the true generalized performance so we favored the bias over the variance and compensated the high variance by a repetition of the CV process. We assessed whether the performances were different using another configuration of CV for the inner loop and outer loop and found similar results. Nested CV is not commonly used in the literature with the optimization

of hyperparameters rarely reported. However, using a simple CV instead of a Nested CV to perform both model selection and model assessment is expected to result in an optimistic bias as discussed in Section 1.4.3.3. An example of this optimistic bias is shown in Figure 4.1 emphasizing the importance of performing Nested CV.

Radiomics analysis combined with an ML model requires a large number of patients to produce robust results. The number of patients used in our study is relatively small for this kind of modeling but was similar or larger than other studies for characterizing gliomas at the initial diagnosis using amino-acid PET making our results at least comparable with these studies. However, we tried to adapt our modeling pipeline as best as possible to avoid the risk of overfitting that is increased in small cohorts. For this purpose, we used nested CV to obtain an unbiased generalized performance of our model while also performing a hyperparameter optimization. The feature selection process was performed using bootstrap to ensure some degree of robustness of the selected features and the imbalance between classes was handled by the ML algorithm but also by using SMOTE in cases of severe imbalance as for the classification of the 1p/19q co-deletion. Our results nevertheless need to be confirmed on an external test set as part of a multi-center collaboration to ensure our findings can be generalized before any clinical transfer.

Our study highlights the need to systematically include dynamic acquisition in the analysis pipeline of the clinical routine analysis pipeline of amino-acid PET and that the use of radiomics analysis must be developed. As a next step, similar radiomics studies must be performed to address questions that are more clinically relevant to neuro-oncologists and neurosurgeons such as gliomas that are suspected to be LGGs based on the MRI, i.e. without contrast enhancement on MRI, where some gliomas are known to have with a poor prognosis but are difficult to identify.

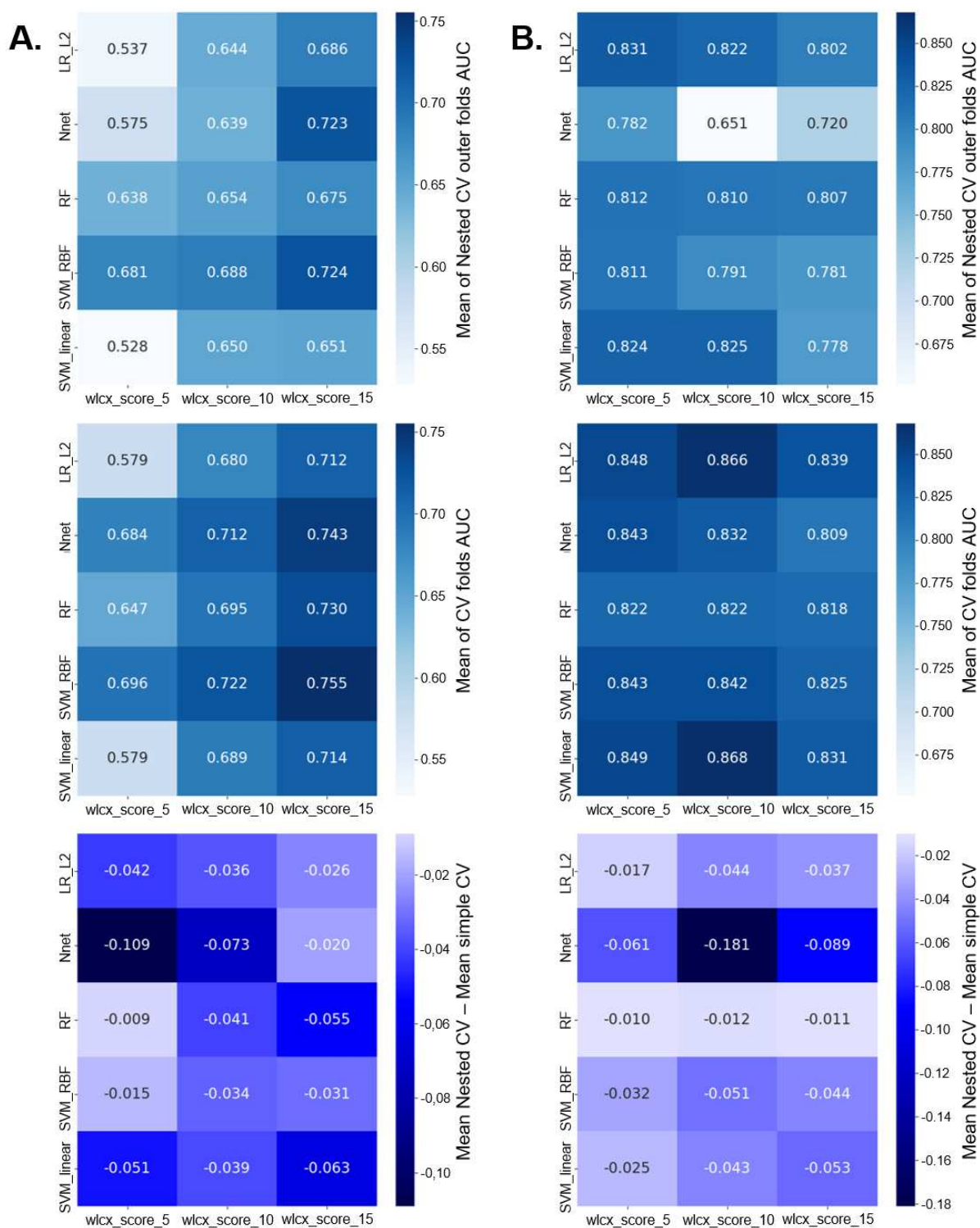


Figure 4.1 – Comparison of performances on validation sets obtained using Nested CV (top row, extracted from [Zaragori et al. \(2021b\)](#)) and simple CV (middle row). Bottom row represents the differences between the performances of the two pipelines. A. classification of the 1p/19q co-deletion and B. classification of IDH mutation.

5

Additional work

5.1 Optimization of dynamic ^{18}F -FDOPA PET analysis parameters for gliomas

5.1.1 Introduction

^{18}F -FDOPA PET imaging for gliomas is currently recommended as an adjunct to MRI by the RANO group (Albert et al., 2016) and showed its diagnostic performance using dynamic analysis especially for predicting the IDH mutation (Ginet et al., 2020, Zaragori et al., 2021b, Chapter 3, Chapter 4), one of the most important molecular parameters according to the WHO 2016 (Louis et al., 2016) and WHO 2021 classification (Louis et al., 2021). Moreover, the dynamic analysis was performed with an easily transposable SQ model with similar results than more complex models such as compartmental models (Chapter 2.1). This may promote a wider acceptance of dynamic analysis in the medical community.

In light of these results and in the context of the lack of harmonization in the literature, dynamic analysis requires its own optimization, as it is performed on very noisy images which may potentially impact the results obtained. As an example, there are a large range of different temporal sampling protocols that can be used to reconstruct dynamic images in gliomas (Zaragori et al., 2021b, Vomacka et al., 2018, Girard et al., 2021, Law et al., 2019). This temporal sampling is central to the optimization process. It not only determines the compromise between noise and temporal resolution that will affect curve fitting processes and the extraction of parameters but determines the number of counts in each image and through them the reconstruction parameters.

Among the temporal sampling protocols used for SQ, the one recommended in the EANM/SNMMI guidelines is based on very short 5 s frames at the beginning of the acquisition and longer frames of 300 s each at the end of the acquisition. Since the dynamic analysis performed with the SQ model doesn't require any input function, such short frames will only contribute very noisy points without any useful information, because the vascular phase data is not needed. Moreover, long frames at the end of the acquisition will

force the TTP in widely spaced discretized values if no curve fitting is performed.

A previous study attempted to optimize the temporal sampling for ^{18}F -FDOPA dynamic PET (Girard et al., 2020). This study was however based on a dynamic analysis with compartmental modeling, and the results can therefore not be completely extrapolated. From a methodological point of view, the Girard et al. (2020) study computed a reference TAC based on the mean rate constants extracted from their patients and generated noisy TACs by adding noise drawn from a Poisson distribution. This methodology has the advantage of having a low computation cost, however it does not allow to efficiently model the whole image generation process from acquisition to reconstruction. Other studies therefore chose to simulate the whole acquisition process using Monte-Carlo simulation codes such as GATE (Jan et al., 2004, 2011, Sarrut et al., 2021) or PET-SORTEO (Reilhac et al., 2005) to obtain data with more realistic noise and take into account the effect of a particular PET on the TACs (Reilhac et al., 2008, Häggström et al., 2016).

The aim of the current study is therefore to automatically optimize temporal sampling for the dynamic analysis of gliomas using ^{18}F -FDOPA PET along with the reconstruction parameters, the post-processing of the dynamic images and SQ analysis, by determining an optimized curve fitting process. This optimization will use the modeling of the complete image generation process from acquisition to reconstruction and develop of a methodology to randomly generate a realistic 4D distribution of activities.

5.1.2 Material and methods

5.1.2.1 Extraction of parameter and TAC distributions

Patients Fifty-three patients (mean age 55.9 [20.3; 83.4] years, 22 women), who underwent a ^{18}F -FDOPA PET for a newly diagnosed glioma from February 2018 to June 2020 and with available raw data, were included in our study. Eight patients were subsequently excluded because of issues pertaining to the determination of the input function.

The histomolecular diagnosis according to the WHO 2016 was available for 37 of the remaining 45 patients with 9 IDH mutant, but not 1p/19q co-deleted, gliomas (7 grade II, 1 grade III and 1 grade IV), 5 IDH mutant and 1p/19q co-deleted gliomas (5 grade II) as well as 23 IDH wildtype gliomas (3 grade II, 4 grade III, 16 grade IV).

The institutional ethics committee (Comité d’Ethique du CHRU de Nancy - FRANCE) approved the evaluation of retrospective patient data on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244). This research complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

^{18}F -FDOPA PET acquisition and image reconstruction All patients were instructed to fast for at least 4 hours prior to the examination and were administered Carbidopa one hour prior to the examination (Schiepers et al., 2007). Dynamic PET data were acquired on a digital Vereos PET/CT camera (Vereos, Philips, Cleveland, Ohio). The acquisition lasted 30 min after the injection of 2 MBq/kg.

Static images were reconstructed from the data acquired between 10 min and 30 min post-injection using the TOF OSEM algorithm (2 iterations, 10 subsets, deconvolution of the point spread function and $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ voxels). Dynamic images were reconstructed using two different temporal sampling protocols: (1) $30 \times 60\text{ s}$ frames (Zaragori et al., 2021b) and (2) $12 \times 5\text{ s}$ frames, $6 \times 10\text{ s}$ frames, $6 \times 30\text{ s}$ frames, $5 \times 60\text{ s}$ frames and $4 \times 300\text{ s}$ frames as recommended in the EANM/SNMMI guidelines (Law et al., 2019). Dynamic images were reconstructed using a protocol with a lower spatial resolution to limit the level of noise (3 iterations, 15 subsets, without deconvolution of the point spread function and $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 2\text{ mm}$ voxels).

All images were corrected for attenuation using CT, dead time, random and scattered coincidences during the reconstruction process.

Segmentation Tumor, contralateral healthy brain and striatum were segmented on the static images as previously described (Zaragori et al., 2021b).

In addition, healthy cerebellum was segmented manually as it exhibits a different uptake than healthy brain (Chen et al., 2006). Skin and skull were segmented by drawing a region of interest on the whole contour of the brain of one slice and then performing K-means clustering to separate the skin from the skull signal.

The arterial input function VOI was positioned on the internal carotid using initial dynamic frames to identify early vascular phases (Kratochwil et al., 2014).

TAC extraction and modelling Each frame of the dynamic images reconstructed with the 30×60 s protocol was first registered with the associated CT image using rigid transforms with rotation represented as a versor. Then dynamic images reconstructed with the guidelines protocol were indirectly registered to the same target by linearly interpolating the obtained transforms to the guideline protocol time frames since the initial frames are very noisy.

Tumor TACs were computed by retrieving the SUV_{mean} for each frame in the volume corresponding to the SUV_{peak} of the tumor VOI on the static images. For all of the other VOIs, TACs were extracted by retrieving the SUV_{mean} for each frame in their respective VOI.

For the compartmental analysis, the plasma ^{18}F -FDOPA TAC was obtained from the arterial blood TAC according to the methodology presented in Chapter 2.1. Using this input function, a dynamic analysis was performed using the simplified 2TC model proposed by Wardak et al. (2014). Four rate constants (K_1 , k_2 , k_3 , k_4) as well as the blood volume fraction (V_b) and the net influx rate constant (K_i) were estimated by fitting the 2TC model to all extracted TACs. Indeed, the 2TC model was found to have the minimum mean Akaike Information criterion among all the models tested (one tissue reversible, two-tissue irreversible and 2TC model).

Finally, the TTP parameter, representing the time from the beginning of the dynamic acquisition to the maximum uptake value, was computed for all the tumor TACs to obtain the distribution.

5.1.2.2 Random generation of reference TACs

Population image-derived input function The population image-derived input function (PIDIF) was generated following several steps described by Zanotti-Fregonara et al. (2013).

Firstly, the plasma ^{18}F -FDOPA TACs of all patients were shifted to the time of tracer arrival to account for the bolus delay before being normalized to their AUCs (Graham et al., 2000).

Secondly the peak of each TAC was aligned with the average time peak. Thirdly, the shifted blood TACs were fitted using linear interpolation to the peak followed by a tri-exponential function after the peak (Zanotti-Fregonara et al., 2013).

Finally, the PIDIF was obtained by computing the average of individual fitted TACs.

TAC clustering In order to compare the shape of the randomly generated TACs with the one extracted from the patients for each VOI, clusters of similar shaped TACs were constructed for all the VOIs including blood. For the clustering to focus on the shape of the TACs, a pre-processing step with a min-max normalization (Section 1.4.2.1) of each individual TAC was carried out.

The clustering was performed using the time-series K-means algorithm with the soft dynamic time warping metric (Cuturi and Blondel, 2017). Dynamic time warping was preferred over Euclidean distance as it allows to detect shifted patterns. The soft version of dynamic time warping was chosen in this study because it produces smoother cluster centers. The number of clusters was set to 3 for the tumor TACs (Blanc-Durand et al., 2018a) and 1 for all other TACs (Figure 5.1).

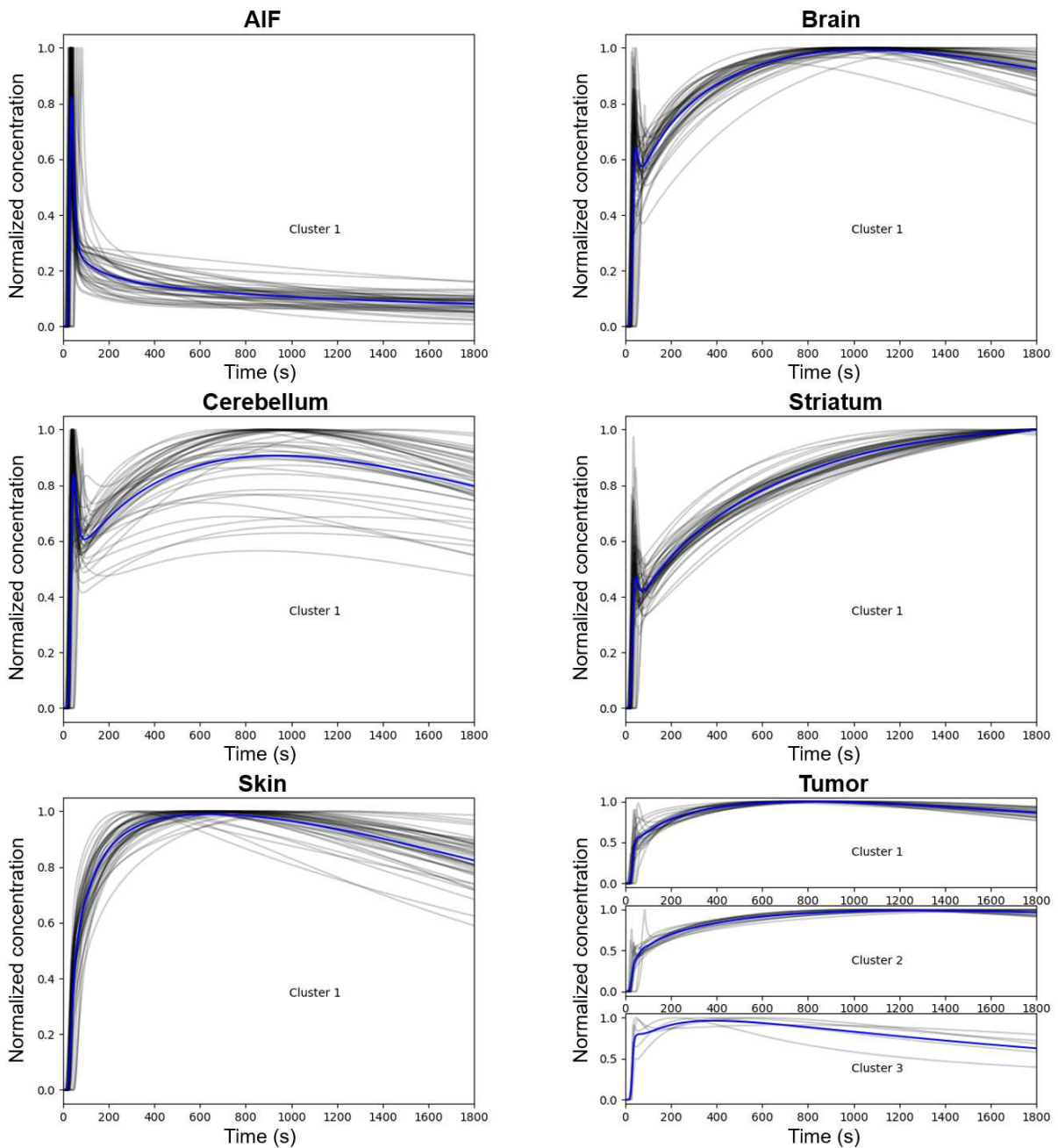


Figure 5.1 – TAC clusters generated for each region. Individual TACs are displayed in black solid line while cluster centers are displayed in blue solid line.

Fitting parameters distributions The distribution of the parameters obtained from the patients were used to generate the probability density function (PDF) of each parameter so that the randomly generated parameters reflect the true distribution. The PDF was fitted to patient data using an adaptive kernel density estimation which allows for an automatic bandwidth selection (Shimazaki and Shinomoto, 2010).

For the tumor parameters, the data were divided into two distributions using the median TTP to get a distribution representative of a less aggressive tumor and one of a highly aggressive tumor respectively with high TTP and low TTP values as short TTP was shown to be predictive of IDH wildtype gliomas (Ginet et al., 2020, Zaragori et al., 2021b) and high grade gliomas (Girard et al., 2021) in ^{18}F -FDOPA dynamic PET.

Considered parameters differed depending on the VOI. For the blood TACs, the parameter of interest was the AUC used to normalize the TACs. Otherwise, the parameters were derived from the compartmental analysis results. Independent random sampling directly from the four rate constants, when these rate constants are correlated (Chapter 2.1), would result in an unreliable set of value. Thus, feature engineering was employed to produce a set of less dependent parameters: K_1 , K_1/k_2 , K_i , k_3/k_4 and V_b . From these parameters k_3 was obtained according to Equation 5.1.

$$\begin{aligned} K_i &= \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \\ \Leftrightarrow k_3 &= \frac{K_i k_2}{k_1 - K_i} \end{aligned} \quad (5.1)$$

Random TAC generation and selection We initially generated the arterial blood TAC as it was required to compute the input function and generate the other TACs using the 2TC model. ^{18}F -FDOPA blood TAC was obtained by scaling the PIDIF with a randomly generated AUC according to its PDF and adding a random shift at the beginning of the TAC in the $[0\text{ s}; 60\text{ s}]$ range to simulate bolus delay. It was then converted to ^{18}F -FDOPA plasma TAC as described in Chapter 2.1.

For all of the other VOIs, each parameter previously defined was drawn randomly from its PDF and the TAC was simulated using the 2TC.

To ensure that the TACs produced were realistic, they were only selected if they satisfied two conditions:

1. after being normalized by the AUC of the arterial blood TAC, the normalized TAC AUC $n\text{AUC}_{r,VOI_j}$ had to be in the range of the normalized TAC AUC of the N patients for this VOI:

$$n\text{AUC}_{r,VOI_j} \in [\min(\{n\text{AUC}_{i,VOI_j} : i \in N\}), \max(\{n\text{AUC}_{i,VOI_j} : i \in N\})] \quad (5.2)$$

2. after being normalized using min-max normalization, the distance d between the normalized TAC $n\text{TAC}_{r,VOI_j}$ and the center c_C of its predicted cluster C had to be inferior or equal to the maximal distance measured between patient TACs of this cluster and c_C :

$$d(n\text{TAC}_{r,VOI_j}, c_C) \leq \max(\{d(n\text{TAC}_{i,VOI_j}, c_C) : n\text{TAC}_{i,VOI_j} \in C\}) \quad (5.3)$$

These conditions allow to assess the values and shapes of the TACs.

5.1.2.3 Simulation and reconstruction of the reference numerical phantoms

Generation of numerical phantoms The numerical phantom used in this study was the Zubal head phantom (Zubal, 1996), a $256 \times 256 \times 128$ image with 1 mm isotropic voxel divided into 61 labels. For our purposes, the label set was simplified to 16 different labels (Tableau E.1).

A tumor numerical model represented by a sphere with a radius of 10 mm was added at a random position in the brain. The tumor model inserted into the phantom was randomly selected from five possibilities: (1) homogeneous less aggressive background, (2) homogeneous highly aggressive background, (3-5) less aggressive background with one to three spheres of highly aggressive sub regions, of a 4 mm radius each (Orlhac et al., 2017). The probability of selecting model 1 was 50% with the remaining 50% shared between models 2 to 5 to obtain a tumor type frequency which is more representative of the reality.

The attenuation map was derived from a CT created by assigning Hounsfield units to each label according to the anatomical structure they represented. The attenuation coefficients at 511 keV were computed using the formulas of Chuanyong Bai et al. (2003) and the CT calibration curve of our PET device. The activity map was generated by assigning one TAC, randomly generated according to the methodology previously described, by label except for the tumor label. For the latter, one random TAC was generated for both the background and, if present, the sub regions. The objective was to obtain one different TAC per voxel but to maintain a degree of spatial consistency. Thus, Gaussian noise was added independently on each voxel and for each parameter and drawn from the distribution $\mathcal{N}(0, \sigma_k^2)$ for parameter k before smoothing the resulting parametric map with a 3D Gaussian kernel ($\sigma = 0.74$ voxels) (Orlhac et al., 2017). Each TAC generated in this manner was then checked according to Equation 5.2 and Equation 5.3. If at least one of the conditions was not satisfied, a new noise value was drawn for each parameter and the process was repeated until both conditions were met. Examples of TACs generated for each region of two digital phantoms are displayed alongside two sets of TACs extracted from patients in Figure 5.2.

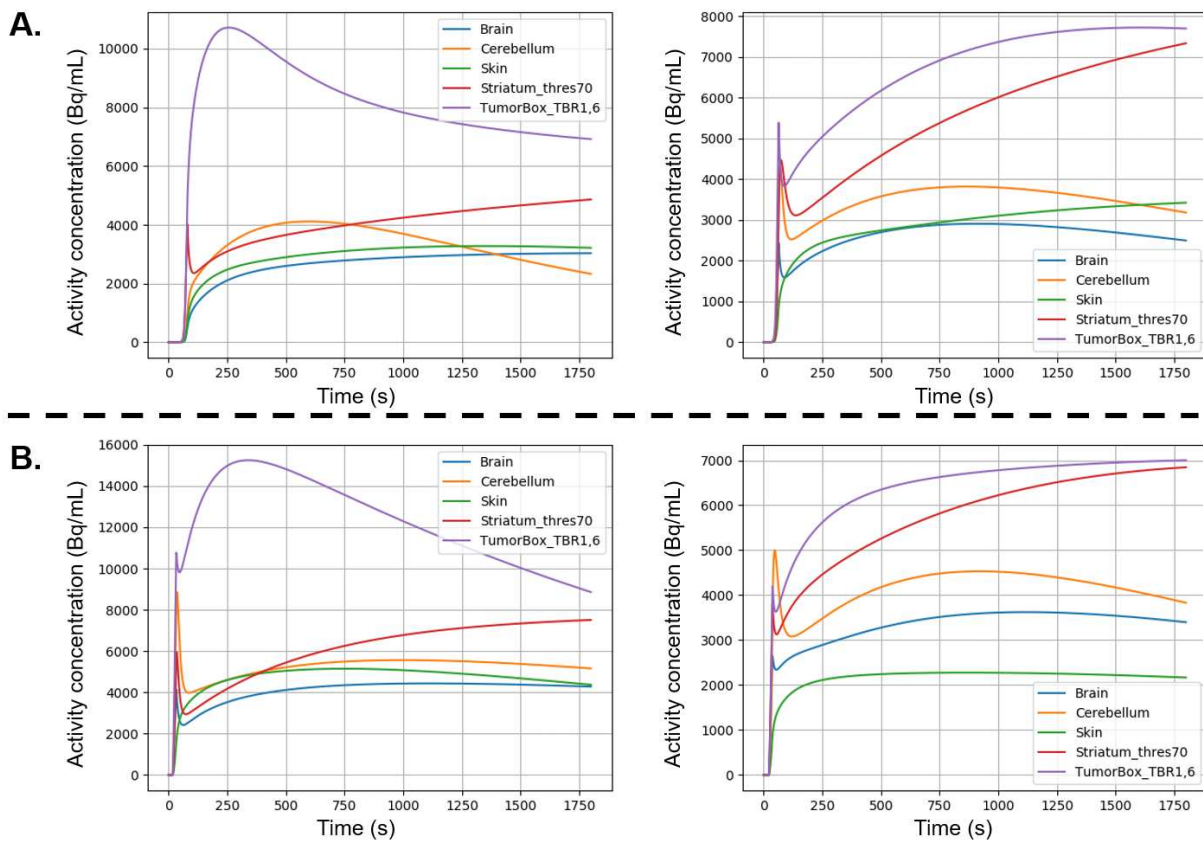


Figure 5.2 – Examples of sets of TACs randomly generated for each region to form a numerical phantom (A.) and extracted from patients (B.). Highly aggressive and less aggressive tumoral pattern are shown respectively in left column and right column.

Acquisition simulation and reconstruction Monte-Carlo simulation of the numerical phantom were performed with GATE v9.0 (Jan et al., 2004, 2011, Sarrut et al., 2021) using GEANT4 10.6.1. We used the "emstandard_opt4" physics-list builder. In the whole geometry, range production cuts were set to 0.1 mm for electron and photon particles. No variance reduction technique was used. The scanner geometry was the one developed by Salvadori et al. (2020a) for the Vereos PET. Thirty minute acquisitions were simulated with activity variations introduced each second in all the labels. The materials associated with each label were generated using the automated Hounsfield unit stoichiometric calibration from the GATE software (Schneider et al., 2000).

Reconstructions of the simulated acquisitions were performed using the open-source software CASToR (Merlin et al., 2018a) and the OSEM algorithm with the Joseph line projector (Joseph, 1982). The final reconstructed image consisted of $128 \times 128 \times 64$ isotropic voxels (resulting in voxel size of 2 mm). Point spread function modeling was used during the reconstruction process with an asymmetric Sieve method (3 mm Gaussian filter applied during the forward and backward projection, 4 mm gaussian filter in post-reconstruction) to match the image quality of the image reconstructed with the Vereos PET for the considered voxel size (Salvadori, 2020).

The calibration factor to obtain quantitative images (expressed in Bq.mL^{-1}) was computed from the reconstructed image of a simulated homogeneous cylinder phantom by comparing to the reconstructed values with the true activity. For the subsequent conversion to SUV, an injected activity of 154 MBq was considered and corresponded to injecting a patient weighing 77 kg (the weight of the patient used to generate the Zubal phantom) with 2 MBq/kg. To correct for partial volume effect, peak correction factors (Soret et al., 2007) were computed by simulating several ratios of a homogeneous cylinder with a 10 mm radius hot sphere.

5.1.2.4 Optimization pipeline and comparison with the literature

Fifty numerical phantoms were generated and simulated as previously described. The phantom dataset was split into 40 phantoms for the training set and 10 phantoms for the test set.

The training set was used to optimize the parameters of the dynamic analysis. A grid search five-fold CV was performed to find the best set of parameters $\hat{\alpha}$ among the different sizes of Gaussian post-filtering, different curve fitting functions (Table 5.1). The curve fitting process consisted of weighted non-linear least squares optimizations with a weighting function based on frame duration Δt_i and acquisition time t_i :

$$w_i = \Delta t_i e^{-t_i \ln(2)/T_{1/2}}$$

Each set of parameters α was assessed on the $N = 8$ validation elements of the fold by the mean of the root mean square error between the mean tumor TAC extracted from the tumor SUV_{peak} region of static images on numerical phantom, $\text{TAC}_i(t)$, and on reconstructed image and fitted with the set of parameters α , $\widehat{\text{TAC}}_i(t, \alpha)$, as presented in Equation 5.5. This root mean square error was subsequently normalized by the maximum in the measured data to ensure comparison between the samples (Equation 5.4).

$$\text{NRMSE}(\alpha) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{\text{RMSE}_i(\alpha)}{\max(\{\widehat{\text{TAC}}_i(t, \alpha) : t \in [1 \text{ s}; 1800 \text{ s}]\})} \quad (5.4)$$

$$\text{with } \text{RMSE}_i(\alpha) = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^{1800} (\text{TAC}_i(t) - \widehat{\text{TAC}}_i(t, \alpha))^2}{1800}} \quad (5.5)$$

Parameter name	Parameter values
Gaussian post-filtering	FWHM $\in [0 \text{ mm}, 2 \text{ mm}]$
IGR (Elie et al., 2008):	$\begin{cases} 0, & t < t^* \\ \text{SUV}(t) = a_0 + (a_1 - a_0) \times \left(\frac{A + (\frac{t-t^*}{a_2})^p}{B + (\frac{t-t^*}{a_2})^q} \right), & t \geq t^* \end{cases}$
Curve fitting model	$3\text{exp: } \begin{cases} 0, & t < t^* \\ \text{SUV}(t) = A_1 e^{-\lambda_1(t-t^*)} + A_2 e^{-\lambda_2(t-t^*)} + A_3 e^{-\lambda_3(t-t^*)}, & t \geq t^* \end{cases}$
	Lerche (Lerche et al., 2021): $\ln(\text{SUV}(t)) = \ln A + 0.5 \ln(t) - \kappa \cdot t^{0.5}$, $t \geq 4 \text{ min}$

Table 5.1 – Grid of parameters tested during the optimization pipeline. For each combination of parameters the temporal sampling and the reconstruction parameters were optimized automatically.

For each set of parameters α and for each fold, the frame duration, which was held constant all along the acquisition, and the reconstruction parameters (iteration and subset), were determined automatically. The frame duration optimization pipeline is presented in Figure 5.3. The optimal frame duration was determined by an exhaustive search starting from 300 s frames and a stepwise reduction to the minimum possible, which was fixed at 5 s. For each frame duration tested, the best number of iterations, ranging from 1 to 5 with 10 subsets, was determined by minimizing the cost function. After determining of the best set of parameters $\hat{\alpha}$, the optimization process was repeated using the whole training set.

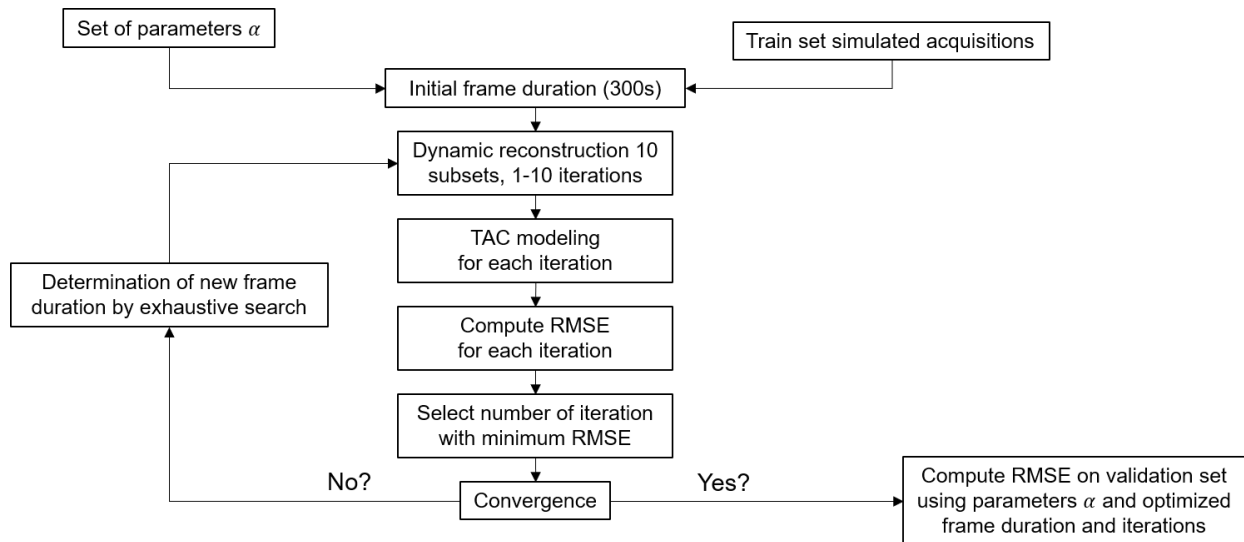


Figure 5.3 – Optimization pipeline used to determine automatically the frame duration and the number of iterations to use for reconstructing dynamic images for one step of the cross validation.

The optimized frame duration and parameters were compared on the $M = 10$ test set phantoms with several temporal sampling protocols already published: (1) 12×5 s frames, 6×10 s frames, 6×30 s frames, 5×60 s frames and 4×300 s (Law et al., 2019), (2) 8×15 s frames, 2×30 s frames, 2×60 s frames and 5×300 s frames (Girard et al., 2020, Schiepers et al., 2007) and (3) 30×60 s (Zaragori et al., 2021b). To provide a fair comparison, the SQ dynamic analysis performed according to the literature temporal sampling protocols was optimized in terms of number of iterations and Gaussian post-filtering. For other parameters, such as the curve fitting model, parameters described in the corresponding articles were used. The comparison

was based on the error made on the determination of the parameters of the SQ model, the TTP and slope, since it is more clinically relevant:

$$\text{TTP}_{\text{err}}(\hat{\alpha}) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M |\text{TTP}_i - \widehat{\text{TTP}}_i(\hat{\alpha})| \quad (5.6)$$

$$\text{slope}_{\text{err}}(\hat{\alpha}) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M |\text{slope}_i - \widehat{\text{slope}}_i(\hat{\alpha})| \quad (5.7)$$

where $\hat{\alpha}$ represents the best set of parameters determined by the optimization.

5.1.3 Results

Dynamic analysis parameters optimization Table 5.2 lists the CV results for each set of parameters tested along with the frame duration and reconstruction parameters determined automatically. Overall, all sets of parameters performed similarly with the best set yielding an $\text{NRMSE}_{\text{val}}$ of up to 0.113 ± 0.032 . The best set of parameters was composed of a curve fitting using the IGR model (Elie et al., 2008) and no Gaussian post-filtering with a frame duration of 45 s and 4 iterations automatically determined.

Curve fitting model	Gaussian FWMH	Frame duration	Iterations	$\text{NRMSE}_{\text{train}}$	$\text{NRMSE}_{\text{val}}$
IGR	0 mm	45 s (100%)	4 (80%)	0.113 ± 0.032	0.113 ± 0.032
3exp	0 mm	90 s (100%)	4 (100%)	0.121 ± 0.030	0.121 ± 0.030
Lerche	0 mm	180 s (80%)	4 (100%)	0.117 ± 0.034	0.117 ± 0.033
IGR	2 mm	45 s (80%)	4 (60%)	0.118 ± 0.033	0.118 ± 0.033
3exp	2 mm	90 s (100%)	5 (100%)	0.126 ± 0.031	0.126 ± 0.030
Lerche	2 mm	180 s (80%)	4 (100%)	0.122 ± 0.035	0.122 ± 0.034

Table 5.2 – CV results for each optimized combination of parameters. The frame duration and number of iterations presented are the most frequent on all folds with frequency in brackets.

Applying a Gaussian post-filtering only had a weak impact with a mean $\text{NRMSE}_{\text{val}}$ over all sets of parameters with $\text{FWMH} = 0$ mm and with $\text{FWMH} = 2$ mm respectively equal to 0.117 ± 0.032 and 0.122 ± 0.032 . The 3exp curve fitting model showed a higher error than the two other models with a mean $\text{NRMSE}_{\text{val}}$ for no Gaussian post-filtering of 0.113 ± 0.032 (corresponding to the best set of parameters), 0.121 ± 0.030 and 0.117 ± 0.033 respectively for the IGR (Elie et al., 2008), 3exp and Lerche (Lerche et al., 2021) curve fitting model.

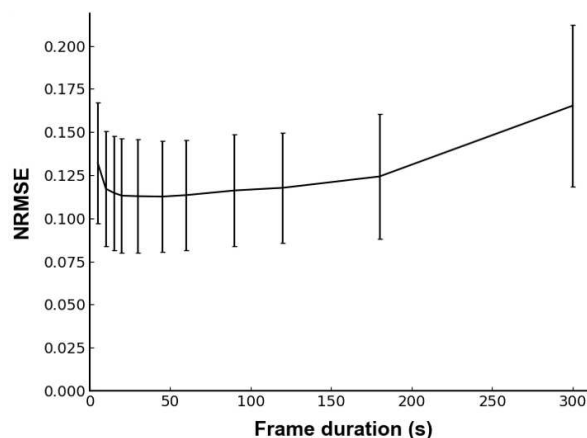


Figure 5.4 – Variation of $\text{NRMSE}_{\text{train}}$ according to frame duration.

When retrained on all training samples using the best set of parameters, we studied the variation of NRMSE_{train} according to frame duration (Figure 5.4) that is used to determine the best frame duration. As expected, the loss function was convex and did not exhibit any local minimum. The error started from $\text{NRMSE}_{train} = 0.165 \pm 0.047$ for a frame duration of 300 s, decreased until reaching a minimum for a frame duration of 45 s with $\text{NRMSE}_{train} = 0.113 \pm 0.032$, before re-augmenting to $\text{NRMSE}_{train} = 0.132 \pm 0.035$ for a frame duration of 5 s.

Comparison with the literature The lowest errors were obtained for the dynamic analysis performed with the optimized parameter with $\text{TTP}_{err} = 0.76 \pm 0.61$ min and $\text{slope}_{err} = 0.18 \pm 0.20$ $\text{SUV}\cdot\text{h}^{-1}$. Higher errors, both in terms of mean and standard deviation, were obtained for dynamic analysis performed without curve fitting of the TAC and temporal sampling protocols with short frames at the beginning of the acquisition. However, no significant differences were found between the different temporal sampling protocols (TTP_{err} : $p = 0.33$, slope_{err} : $p = 0.96$ with Kruskal-Wallis tests). The results of the comparison are displayed in Figure 5.5.

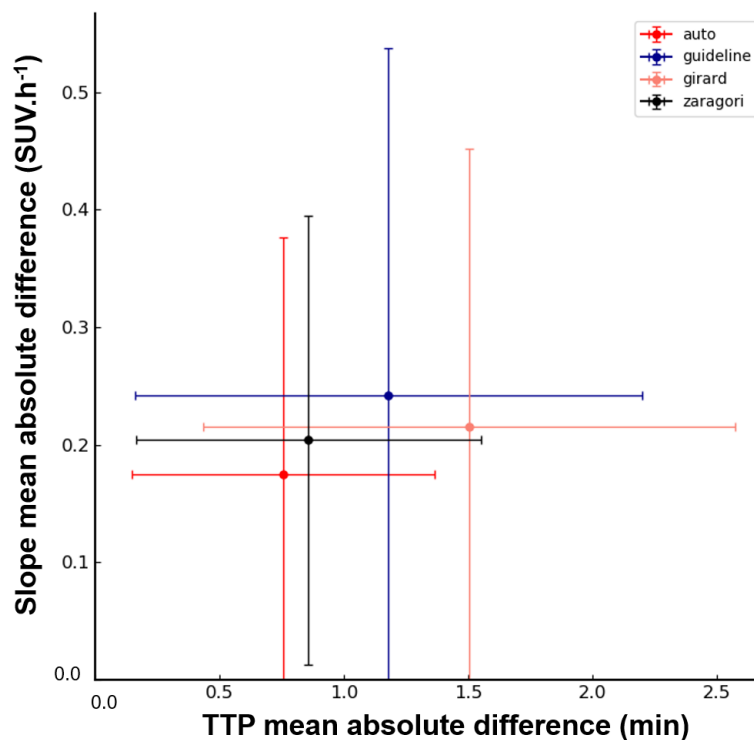


Figure 5.5 – Comparison of the different literature protocols with the optimized one in terms mean absolute difference of dynamic parameters.

5.1.4 Discussion

The objective of this study was to develop a methodology that automatically optimizes the parameters for performing dynamic analysis which could be extended to other amino-acid radiotracers for the glioma indication or even to other indications involving any radiotracer. The method presented here only requires an initial dataset of patients and a gold standard model to estimate the kinetic parameters and the TAC shape distributions.

The optimization pipeline proposed in this study was stable with the same frame duration selected in at least 4 of the 5 folds. The pipeline also adapts to the specificity of curve fitting model with a different frame duration selected for each model (Table 5.2). Gaussian post-filtering had weak impact, mostly because the TACs were extracted from a 1 cm^3 region corresponding to the SUV_{peak} of the tumor on the static images and the PET spatial resolution is around 4 mm compare to the maximum FWHM studied which was 2 mm. Nonetheless, Gaussian post-filtering would be expected to have a greater impact in the voxel-based analysis.

Our optimized dynamic analysis showed the lowest error among the compared protocols with $\text{TTP}_{err} = 0.76 \pm 0.61\text{ min}$ and $\text{slope}_{err} = 0.18 \pm 0.20\text{ SUV}\cdot\text{h}^{-1}$. These results were however statistically equivalent to the other protocols. The order of magnitude of the error observed were small but might be still clinically impactful in very atypical patient that could be encountered in clinical routine practice. It would be interesting to assess the impact of the optimized dynamic analysis on diagnostic performances by comparing the results of each setting to predict IDH mutation. To provide a fair comparison, optimization of the number of iterations and Gaussian post-filtering was performed for each temporal sampling protocol taken from the literature. The better results of the optimized analysis could result from the use of a curve fitting process that allows for a more accurate determination of the TTP. However, the goodness of fit of the curve fitting model also depends on the temporal sampling with the compromise between number of time points and the noise in the TAC. Examples in Figure 5.6 shows that a frame duration that was too long led to a lack of points to determine the true shape of the TAC while a frame duration that was too short was too noisy for the curve fitting models. Literature protocols should also be optimized in terms of curve fitting model to identify the impact the fitting process on these protocols.

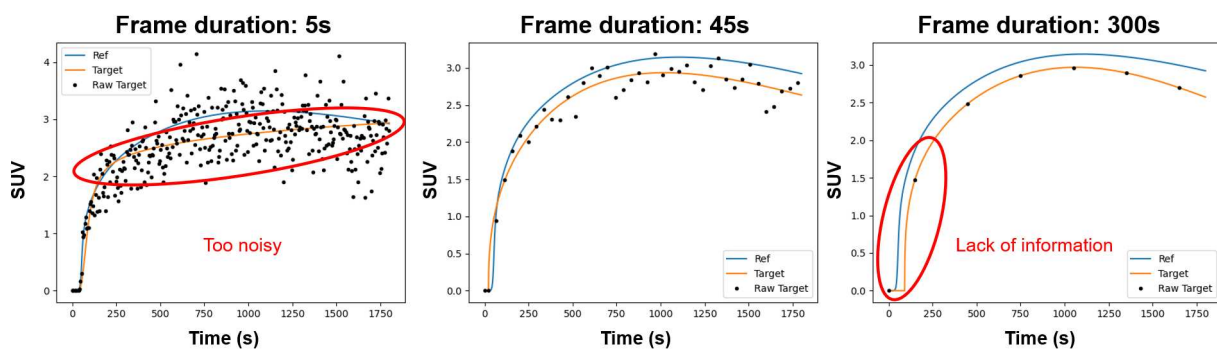


Figure 5.6 – Example of curve fitting with IGR model for different frame durations.

The best parameters found in this study were matching the parameters used to perform dynamic analysis in our previous studies (Ginet et al., 2020, Zaragori et al., 2020, 2021b). The frame duration chosen of 45 s was lower than our previous studies which was of 60 s. Our assumption is that the 60 s frames were determined based on a preliminary optimization on an older analog PET device without TOF information, thus with lower quality images. To counterbalance the poorer signal to noise ratio in the dynamic images, a longer frame duration was needed.

Overall our TACs extracted from reconstructed images were affected by a negative bias, which is visible on Figure 5.6. This negative bias may originate from an underestimation in the partial volume effect correction. To obtain these correction factors, we first simulated a homogeneous cylinder with a hot sphere that had the same size as the tumor considering different ratios between the sphere and the background. Our correction factors were then computed by extracting the SUV_{peak} in the sphere and comparing it to the expected value. However, the simulated sphere was homogeneous, resulting in a SUV_{peak} region that

should be as central as possible to avoid partial volume effect, while simulated tumors were not homogeneous possibly with some off-center hot sub regions that will be more affected by partial volume effect thus leading to an underestimation of the coefficient. A larger tumor volume or a more advanced partial volume correction method (Soret et al., 2007, Erlandsson et al., 2012) would be needed to correct this negative bias.

The pipeline used in our study has the advantage of taking into account the whole image generation process, from acquisition to reconstruction. This allows to extract a more realistic TAC specifically in terms of noise. Indeed, the noise distribution in the image is different from a Poisson distribution as used by Girard et al. (2020). Moreover, using fifty different numerical phantoms that attempt to cover a wide range of shapes and values produces more robust results with a greater potential to directly extrapolate the best parameters identified into the clinic. However, the optimal number of iterations was determined by minimizing the error on the TAC and this is not directly transposable to the clinic because CASToR and the clinical routine algorithms are different. An equivalence, in terms of image quality, may be identified by using a calibration phantom reconstructed using both algorithms.

The current work initially only considered an equal frame duration all along the acquisition, essentially because the problem is quicker and easier to optimize. Having only one frame duration has the advantage of eliminating one source of noise variation between the time points of the TAC. It also presents a uniform shift in the temporal directions which could be required for a radiomics analysis incorporating the temporal dimension (Noortman et al., 2020) knowing that this analysis requires isotropic voxels when performed on spatial dimensions. Heterogeneous frame durations may nevertheless be required to obtain better curve fitting or to obtain more precise parameter computation. For example one might need to oversample around the observed TTPs or undersample during the late phase to reduce the influence of noise when determining the slope computation. However, opting for heterogeneous frames would result in a very high dimension space of values to explore and would be a non-convex and non-differentiable problem, due to the inclusion of the reconstruction process inside the computation of the loss function. For such optimization problems, classical optimization algorithms such as iterative methods or heuristics would be unsuitable or encounter problems finding the global minima. This optimization problem may instead be solved by using novel methods from the ML domain such as active learning or reinforcement learning. These algorithms are able to take an action based on information which will, in this case, modify the temporal sampling in a region of the TAC based on the distribution of errors as a function of time.

In this study, no correction of the spill-out coefficient was performed as we thought that it would have a negligible impact on our input function because the spatial resolution of our PET was approximately equal to the size of the internal carotid e.g., 4 mm. Martens et al. (2021) however identified the spill-out coefficient to be 0.51. We plan to take this spill-out coefficient into account and rerun the whole process with the corrected input function. Unfortunately, it was not possible to do this before writing up the thesis notably due to the time constraints of the simulations (approx. 1 day per simulation). Finally, another limitation was the small size of the test set used in this study with only ten numerical phantoms. Having a larger test set would result in more reliable results. This test set could also be composed of more representative phantoms by extracting the patients' TACs voxel by voxel and copying the 4D distribution of the activity obtained directly into the Zubal phantom.

To conclude, this study determined that an optimized dynamic analysis is more accurate and suggested that performing such an optimization is useful before implementation in clinical routine practice. The errors reported were relative low even for the literature temporal sampling, however the risk of major error in extreme cases may be higher with non optimized dynamic analysis. The impact of an optimization process will be even more important if considering voxel-based analysis where TACs are noisier. The pipeline

presented here allows to automatically determine the best parameters for performing dynamic analysis and incorporates a complete modeling of the acquisition process that was applied to ^{18}F -FDOPA PET for gliomas but that may also be extended to other radiolabeled amino-acids or to other indications.

5.2 Implementation in clinical routine practice

5.2.1 Introduction

The application of the developed methodologies in clinical routine practice is still very difficult with the currently available solutions. The clinical software does not allow sufficient freedom to incorporate our analyses. To address this we decided to develop our own software that would incorporate the functionality needed to perform radiomics and dynamic analyses.

In clinical software, tumor detection is for instance performed manually by the user by positioning VOIs of simple shape whereas a robust (semi) automatic segmentation is needed to perform radiomics analysis. Moreover, important functions, such as the registration of dynamic images, are lacking. There was therefore a need to develop a new version of the software which we decided to do in partnership with TELECOM Nancy (university of Nancy, IT department). Three artificial intelligence or software engineering students worked on the software as part of a 6-month industrial project funded by the Nancyclotep imaging platform, and I had the opportunity to be their industrial supervisor with Prof. Antoine Verger.

The objective was to develop an interface that would be easy to handle for the nuclear physician (Figure 5.7), that used the same shortcut as the clinical software, that was ergonomic and optimized in terms of speed. This project also aimed to develop two main functions:

- the registration of dynamic images to account for inadvertent patient movements, that may compromise dynamic analysis, so that dynamic analysis results may be obtained for all patients examined. The difficulty with dynamic image registration is that the images are very noisy and the spatial distribution of the radiotracer changes over time, making every frame different. For an implementation in clinical routine practice this registration must be accurate and fast to fit in the time allocated for each individual patient by the nuclear physician. As this includes the independent registration of every frame, which according to the literature involves approximately between twenty or thirty frames (Schiepers et al., 2007, Ginet et al., 2020, Law et al., 2019), each registration time need to be reduced to around ten or twenty seconds without compromising accuracy;
- the automatic tumor segmentation required for a robust and replicable segmentation. This is particularly important for the radiomics analysis, as discussed in Section 1.3.3.2. As mentioned in Section 1.5.4, tumors are to date not truly segmented, predominantly because currently available clinical software does not provide the tools for it. Among the methods that could be exploited for automatic segmentation, deep learning with the U-Net architecture (Ronneberger et al., 2015) showed very promising results (Minaee et al., 2020) and will be further explored for our software.

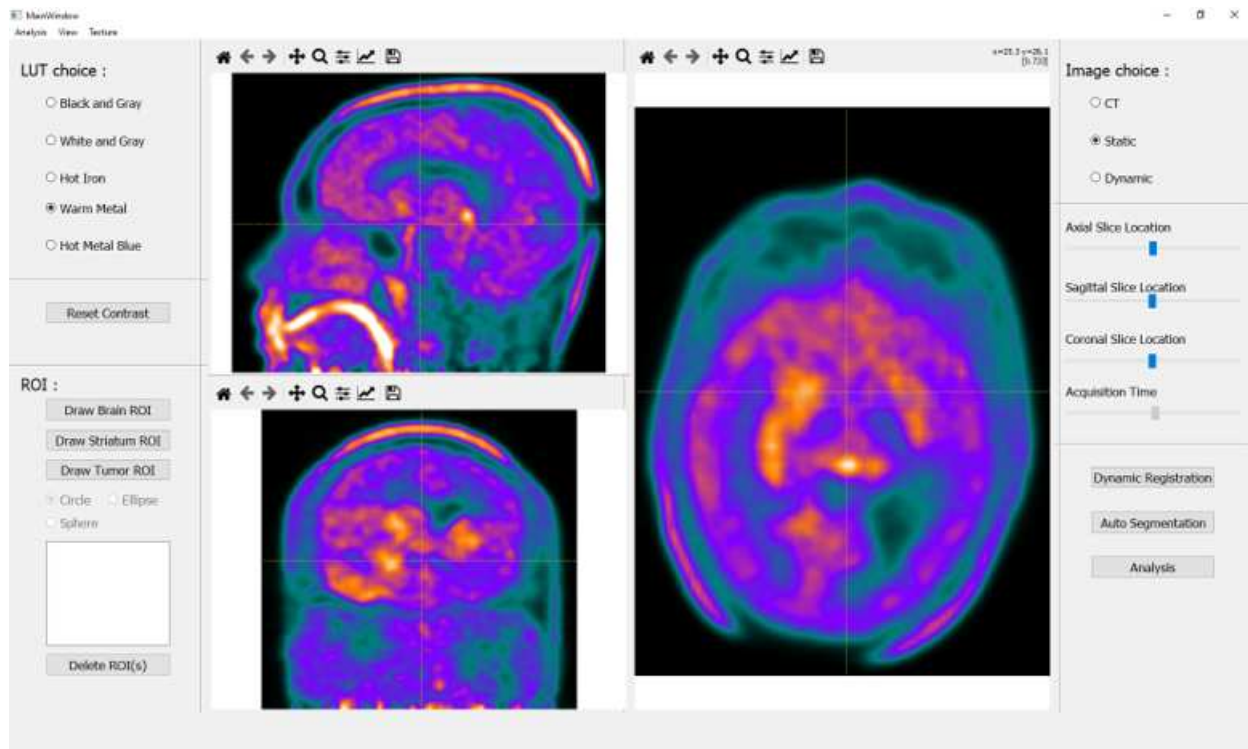


Figure 5.7 – User interface of the developed software.

5.2.2 Dynamic image registration

5.2.2.1 Material and methods

Registration pipeline Registrations were performed in Python using the SimpleITK library (Beare et al., 2018) between each dynamic ^{18}F -FDOPA PET frame and the associated CT. Since the registration involved images from the same patients acquired nearly at the same time with different modalities, the transform computed was a versor rigid transform with a regular step gradient descent as optimizer, a linear interpolation and the mutual information was used as similarity criteria. The registration was initialized by aligning the involved images to their centers. The CT was selected as the reference image because the acquisition duration is short and often performed before the PET acquisitions and therefore circumvents any issues caused by patient movement during the acquisition. Moreover, the image has a good signal to noise ratio and the use of an anatomical image appears to be more robust since structures are easier to identify than in functional images and a range of values in the CT image that rely on tissue density will therefore always be the same no matter the patient.

Parameter grid Parameters tested were subdivided into two steps, those that (1) increase the accuracy and those that (2) reduce the registration time.

Parameters which increase accuracy mainly focus on the computation of the mutual information metric and its image discretization. In SimpleITK pipeline, the discretization is originally based on a fixed bin number, i.e. a relative discretization. Several values of fixed bin numbers ranging from 40 to 100 in steps of 20 were tested. As absolute discretization is recommended for radiomics analysis in PET, a fixed bin size of 0.1 SUV was tested with the computation of the corresponding number of bins for each frame. Since dynamic images are very noisy, post-processing using Gaussian filtering with a full width at the half maximum

of 5 mm was tested to assess whether the noise reduction is more important than the spatial resolution for this registration problem (Table 5.3). The default parameters for the optimizer were a learning rate set to 0.1, a relaxation factor set to 0.8 and all the voxels used for metric computation (sampling percentage of 100%) to ensure convergence of the registration process.

Once the first set of parameters was optimized, the second step aimed to increase the speed of the metric computation. This can for example be done by computing the metric on a fraction of random image points (sampling percentage) but also by computing the metric only in voxels belonging to a particular region such as the whole brain to avoid taking time to compute the metrics in voxels outside of the brain. The masks were generated either from the CT images or from each dynamic frame using thresholding and morphological operations. The registration time can also be reduced by tuning the parameters of the optimizer such as its learning rate or its relaxation factor.

All tested parameters are summarized in Table 5.3. Registration time was expressed as total CPU time which is equal to the elapsed time for registration multiplied by the number of threads used, here 90. To obtain an approximation of the registration time in clinical routine practice, it needs to be divided by the number of CPU cores available for registration which however neglects the impact of the CPU used.

Step	Parameter name	Parameter values
1: Accuracy	Mutual information number of bins	{40, 60, 80, 100, fb_s }
	Gaussian smoothing	{0, 5} mm
	Mask	{None, CT, Dynamic}
2: Computation time	Sampling percentage	{0.1, 0.5, 1}
	Learning rate	{0.1, 1, 5}
	Relaxation factor	{0.5, 0.8}

Table 5.3 – Grid of parameters tested for optimizing the registration of dynamic images. The first step focus on increasing registration accuracy while the second step focus on reducing the computation time.

Registration assessment Five phantoms randomly generated using the methodology in Section 5.1 were simulated using GATE (Jan et al., 2004, 2011, Sarrut et al., 2021) and reconstructed using CASToR (Merlin et al., 2018a) as previously detailed with a temporal sampling of 30×60 s to match our clinical routine practice protocol.

Ten sets of random dynamic movements $\mathcal{T}(\cdot) = \{\mathcal{T}_1(\cdot), \dots, \mathcal{T}_i(\cdot), \dots, \mathcal{T}_n(\cdot)\}$, with one transform for each of the n frames, were generated by adding translations and rotations to the transform of the previous frame:

$$\{T_x, T_y, T_z, R_x, R_y, R_z\}_{i+1} = \{T_x, T_y, T_z, R_x, R_y, R_z\}_i + \{T_x, T_y, T_z, R_x, R_y, R_z\}_R \quad (5.8)$$

with $\{T_x, T_y, T_z\}_R \in \mathcal{U}(-5 \text{ mm}, 5 \text{ mm})$ and $\{R_x, R_y, R_z\}_R \in \mathcal{U}(-2.5^\circ, 2.5^\circ)$ with $\mathcal{U}(a, b)$ a uniform distribution between a and b .

By applying the registration pipeline with a set of parameters α on images moved by $\mathcal{T}(\cdot)$, we can access to this transform estimate $\hat{\mathcal{T}}(\cdot, \alpha)$. The remaining distance error was computed, as previously described by Costes et al. (2009), based on N_p points p_k randomly distributed in the brain by:

$$\text{RMSE}(\alpha) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^{N_p} \|p_k - \hat{\mathcal{T}}_i^{-1}(\mathcal{T}_i(p_k), \alpha)\|^2}{N_p}} \quad (5.9)$$

5.2.2.2 Results

Optimizing accuracy The variation of RMSE as a function of the number of histogram bins is presented in Figure 5.8. In terms of accuracy, the best results were obtained using a fixed bin size of 0.1 SUV and no Gaussian smoothing which yielded an RMSE of up to 1.13 ± 0.10 mm.

All the sets of parameters that included a Gaussian smoothing of 5 mm showed a lower accuracy than their counterparts without Gaussian smoothing with the lowest RMSE of respectively 1.59 ± 0.20 mm and 1.13 ± 0.10 mm being reached for a fixed bin size (Figure 5.8). Increasing the number of bins seemed to reduce the negative influence of Gaussian smoothing with a difference of 0.57 mm for 40 bins and 0.07 mm for 100 bins.

For the optimization of accuracy the parameters selected were a Gaussian smoothing of 0 mm and a fixed bin size for mutual information computation that allow to have the best accuracy relatively to other sets of parameters.

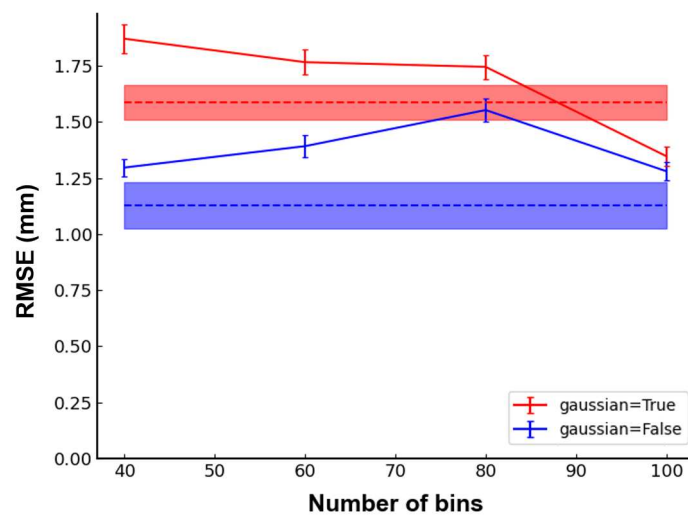


Figure 5.8 – Results of the registration of dynamic images when optimizing in terms of accuracy. Variation of RMSE as a function of number of bins for computing mutual information. Full line represent a fixed bin number with associated standard deviation while dotted line represent a fixed bin size and its standard deviation in filled region. Results are presented with (red) and without (blue) Gaussian smoothing.

Optimizing computation time Using the previously selected parameters for accuracy, the results of the different sets of parameters for optimizing computation time are presented in Figure 5.9.

As expected, masking decreased computation time by reducing the number of voxels to take into account for the calculation of the metric. Brain masking defined on CT images was better than on dynamic images with a mean time reduction of respectively $43.4 \pm 11.3\%$ and $24.9 \pm 16.2\%$ compared to registration without mask. Moreover, applying a brain mask defined on CT images also increased the registration accuracy compared to registration without mask with a mean difference over all sets of parameters of 0.36 ± 0.00 mm as opposed to brain mask defined on dynamic images (mean difference -0.01 ± 0.00 mm).

The effect of decreasing the sampling percentage was somehow similar to masking, even though complementary, since it is also a means of reducing the number of voxels in the computation of the similarity metric. Considering a registration with masking on CT images, the mean time reduction across all sets of parameters was $78.7 \pm 4.3\%$ for a sampling percentage of 10% compared to the initial 100%. Even by consid-

ering only 10% of voxels for the metric computation, similarity seems to remain stable which suggests that the signal to noise ratio of the metric was still high allowing the algorithm to converge to the same solution.

Regarding optimizer parameters, decreasing the learning rate did not have any impact on accuracy nor computation time whereas decreasing the relaxation factor from 0.8 to 0.5 allowed to decrease computation time (mean reduction time of $25.3 \pm 7.6\%$) while maintaining the same accuracy suggesting a faster convergence without getting trapped in a local minimum.

Finally, the best combination of parameters was a brain masking on CT images, a sampling percentage of 0.1, a learning rate of 5 and a relaxation factor of 0.5. It yielded an RMSE of 0.78 ± 0.07 mm and a total CPU time of 2823 ± 115 s as opposed to 34845 ± 983 s before time optimization, i.e. a reduction by a factor 12. This total CPU time corresponds to a registration time of 352 ± 14 s and 31.3 ± 1.3 s respectively for a standard 8 CPU device and a 90 CPU device.

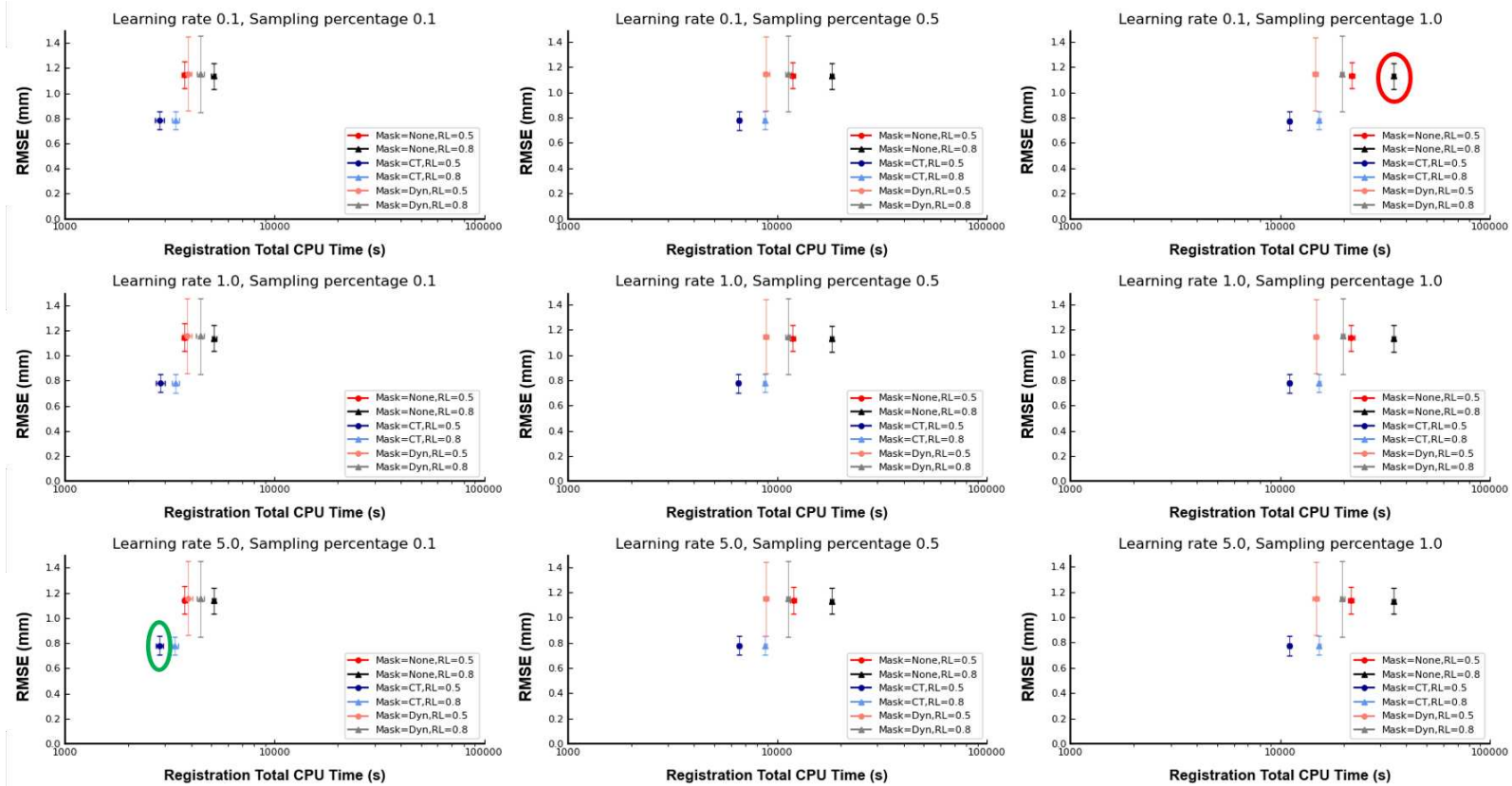


Figure 5.9 – Results of the registration of dynamic images when optimizing in terms of computation time. Colors represents the different combination of masks and relaxation factors (RL). Each graph shows the RMSE and total CPU time associated with mask/RL combinations for a combination of learning rate (increase towards the bottom) and relaxation factor (increase towards the right). The initial and best sets of parameters are respectively circled in red and green.

5.2.2.3 Discussion

To be used in clinical routine practice, the registration of dynamic images has to be accurate and fast. Our optimization yielded an RMSE of 0.78 ± 0.07 mm and a total CPU time of 2823 ± 115 s (352 ± 14 s and 31.3 ± 1.3 s respectively for a standard 8 CPU device and a 90 CPU device) which is acceptable for an implementation in clinical routine practice.

The best results were obtained with a fixed bin size for the joint histogram discretization. This discretization method allows to adapt the number of bins to each patient. Since registration using 100 bins showed errors close to those reported for a fixed bin size, it would be interesting to further explore higher number of bins for the computation of mutual information. The reduction of differences observed with Gaussian smoothing when increasing number of bins could be due to the need of a higher number of bins to represents the histogram distribution of smoothed PET images. Gaussian smoothing nonetheless resulted in lower computation time by helping the algorithm to converge faster. For example, with fixed bin size, 0 mm and 5 mm Gaussian smoothing resulted in a total CPU time of 34245 ± 825 s and 31783 ± 691 s respectively.

For the second step of optimization, considering less points for the calculation of the metric resulted in lower computation time as expected while maintaining the same accuracy. Surprisingly, increasing the learning rate did not show any sign of faster convergence. The differences of impact observed between the origin of the brain masks may be due to the better quality of masks defined on CT images since first frames of dynamic images have very low signal to noise ratio. Masking during registration allows to compute a mutual information that consider only interesting zones thus eliminating all the background values that can negatively affect the loss. The parameters tested were considered as the most important for our objectives even though more parameters are optimizable particularly for the optimizer (stopping criterion, ...). However, considering more parameters will results in a critical increase in the time needed to perform all the registrations.

After correcting for the introduced movement, [Costes et al. \(2009\)](#) obtained an RMSE inferior to 2 mm compared to an RMSE inferior of 1 mm in this study. Their best results were obtained by registering each dynamic frame reconstructed without scatter and attenuation correction with the time-averaged volume even though such an averaged PET volume is impacted by movements. The use of non-corrected images could be beneficial due to the cupping effect that may smooth the intensity contrast between the central structures and result in a better similarity between the target and each individual frame, whilst also reducing the impact of the temporal change of the activity distribution. [Costes et al. \(2009\)](#) also reported the error of their registration pipeline using an attenuation map as target image which yielded a higher registration error. However, the transmission data used was not generated by an external CT as in our case which results in less accurate image with for example no difference between bone and tissues. Finally, their movements were introduced prior to the simulation process whereas ours were introduced directly in the reconstructed images. Their method provides more realistic results even though it requires a simulation by movement leading to long computation times to test the pipeline with several different movements and 4D distributions of activity.

Another study showed that the registration error was mostly influenced by the registration software for PET/MRI registration ([Markiewicz et al., 2021](#)) followed by the reconstruction parameters and the number of counts in the image. In the current study, we only assessed SimpleITK ([Beare et al., 2018](#)) to perform our registration which [Markiewicz et al. \(2021\)](#) had not evaluated. It would be interesting to compare SimpleITK to the SPM12 software (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) which yielded the best results in the [Markiewicz et al. \(2021\)](#) study.

The registration pipeline considered in our study is not able to correct for intraframe movements. The

impact of such movements should be evaluated by incorporating movements during the simulation process or by reconstructing two shorter frames that are shifted and then merged them. To correct these intraframe movements, one idea would be to develop a robust method for registering ultra-short frames in which we can assume that there is no intraframe movements. Once all these frame are registered, longer frame images would be recreated by merging the shorter frames. It would also be possible to generate static images corrected for intraframe movements using this method, to solve the smoothing that results from this movement, which is limiting for radiomics analysis. However, the challenge is that OSEM is a non-linear algorithm. Taking the mean of the different frames, would give a different result than directly reconstructing all the counts of these frames.

In our study, only one value was associated with each label on CT numerical phantoms and in non-tumor labels on PET numerical phantoms. Even though the noise introduced during PET images reconstruction will mitigate this effect a little, the lack of diversity in the values of our numerical phantoms can affect the constitution of the joint histogram for mutual information computation and especially the impact of the number of bins on our results. Moreover, our simulated data were all based on the Zubal phantom resulting in a lack of diversity in the brain shape on which the pipeline was tested. To overcome these two limitations and generate more realistic data, the following solutions should additionally considered:

1. adding voxel-based Gaussian noise on the CT and PET regions represented by a single value. These Gaussian distributions could be generated from the values retrieved from patient images;
2. registering the MRI from which the Zubal phantom was generated in a template space. Once in this space, it is possible to generate a new brain shape by applying the inverse of elastic transformations that were used to generate this template. Realistic elastic transformations could also be generated using a statistical model constructed from an initial set of deformation fields (Corral Acero et al., 2019).

The order of magnitude of the errors presented in this study is acceptable in PET where the spatial resolution of the latest device is around 4 mm (Salvadori et al., 2020b, Rausch et al., 2019) and the voxel minimal used size is 1 mm. The accuracy is even more important when considering the extraction of dynamic parameters voxel by voxel to ensure that the TAC studied corresponds to the activity of a single voxel and not a composite signal of different voxels over time. The registration time is also acceptable for an implementation in clinical routine practice. This study was the worst case scenario with movements occurring in every frame whilst this is rarely the case in reality.

5.2.3 Automatic tumor segmentation

5.2.3.1 Material and methods

Dataset The study population included 124 retrospectively selected patients referred for an initial ^{18}F -FDOPA PET glioma characterization between November 2012 and November 2019. The institutional ethics committee (Comité d’Ethique du CHRU de Nancy - FRANCE) approved the evaluation of retrospective patient data on August 26, 2020. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04469244). This research complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study. Patients were instructed to fast for at least 4 hours prior to the examination, and some patients were administered Carbidopa one hour prior to the examination.

The first cohort included 79 patients acquired on a conventional Biograph PET/CT (Biograph 6 True Point, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) after injection of 3 MBq/kg of ^{18}F -FDOPA. The static

images were reconstructed using an OSEM 2D algorithm without TOF information (2 iterations, 21 subsets, 4-mm Gaussian post-reconstruction filter, $2.7\text{ mm} \times 2.7\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ voxels).

The second cohort was composed of 45 patients acquired on a digital Vereos PET/CT (Vereos, Philips, Cleveland, Ohio) after injection of 2 MBq/kg of ^{18}F -FDOPA. The static images were reconstructed using an OSEM 3D algorithm with TOF information (2 iterations, 10 subsets, deconvolution of the point spread function, $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ voxels).

Ground truth segmentation The ground truth tumor segmentation relies on an adaptative threshold of 1.6 times the mean uptake in healthy brain as recommended by the EANM/SNMMI guidelines (Law et al., 2019) because this was correlated with the detection of tumor in a biopsy study (Pauleit, 2005).

The tumor was thus segmented semi-automatically using this threshold. Mean healthy brain uptake was retrieved in a crescent shaped VOI manually positioned on three consecutive slices of the semi-oval centre on the unaffected hemisphere so as to comprise both white and grey matter (Unterrainer et al., 2017). A one voxel-sized morphological closing and morphological opening operations were used to remove small holes in the segmentation and small spots of remaining voxels external to the VOI.

nnU-Net framework We used the nnU-Net framework to construct and train our deep learning segmentation model (Isensee et al., 2021). This framework automatically configures its parameters based on the given dataset. It showed highly accurate segmentation results in a wide variety of segmentation challenges.

Before supplying the dataset to the framework, Biograph images were resampled to an isotropic voxel size of 2.67 mm using linear interpolation. Then, as part of this framework, an image normalization was performed by subtracting the mean and dividing by the standard deviation of the brain voxels while the remaining voxels were set to 0. The network architecture was based on a 3D U-Net (Ronneberger et al., 2015, Milletari et al., 2016) with an encoder and a decoder interconnected by skip connections. Downsampling was performed with strided convolutions and upsampling with transposed convolutions. The input patch size, batch size, number of filters, number of downsampling are determined automatically in the framework based on the size of the images in the given dataset and the GPU used. The convolution blocks of the network are composed of a convolution kernel of $3 \times 3 \times 3$ followed by an instance normalization (Ulyanov et al., 2017), which is used instead of batch normalization (Sergey Ioffe and Christian Szegedy, 2015) because it performs better with the small batch size used in 3D U-Net, and an activation with Leaky ReLU (Maas, 2013) (negative slope of 0.01). The network presented auxiliary segmentation outputs at all levels of the decoder except at the two deepest levels, which correspond to the two lowest resolution levels, in order to perform deep supervision. Deep supervision is aimed at helping the network to learn more relevant feature maps by looking at the segmentation results at different resolution and incorporating these results into the final loss. The weights of the different segmentation results decrease as the resolution decrease with weights divided by 2 for each decrease in resolution. The loss used to train the network is a combination of batch dice loss and cross-entropy loss (Equation 5.10). The model was trained during 1000 epochs with an Adam optimizer, an initial learning rate of 0.01 and a polynomial decay schedule (Chen et al., 2017). The training patches were randomly selected in the images of the training cases and data augmentation was

applied on the fly during training (see [Isensee et al. \(2021\)](#) for more information).

$$\mathcal{L}(y, \hat{y}) = \mathcal{L}_{BCE}(y, \hat{y}) + \mathcal{L}_{Dice}(y, \hat{y}) \quad (5.10)$$

$$\mathcal{L}_{BCE}(y, \hat{y}) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N -y_n \log(\hat{y}_n) - (1 - y_n) \log(1 - \hat{y}_n)$$

$$\mathcal{L}_{Dice}(y, \hat{y}) = -2 \frac{\sum_{n=1}^N \hat{y}_n y_n}{\sum_{n=1}^N \hat{y}_n + y_n} \quad (5.11)$$

$$\text{with } N \text{ the number of voxels in the batch} \quad (5.12)$$

5.2.3.2 Results

The nnU-Net framework selected an input patch size of $192 \times 192 \times 64$ with a batch size of 2 and an initial number of filters of 32. The resolution at the deepest level of the network was $6 \times 6 \times 4$ with 320 filters obtained after five downsampling steps (Figure 5.10). The number of filters and the resolutions in the decoder mirrored the encoder. The network was trained using a five-fold CV involving the entire dataset. The final performance of the network on the validation folds was assessed using the Dice metric.

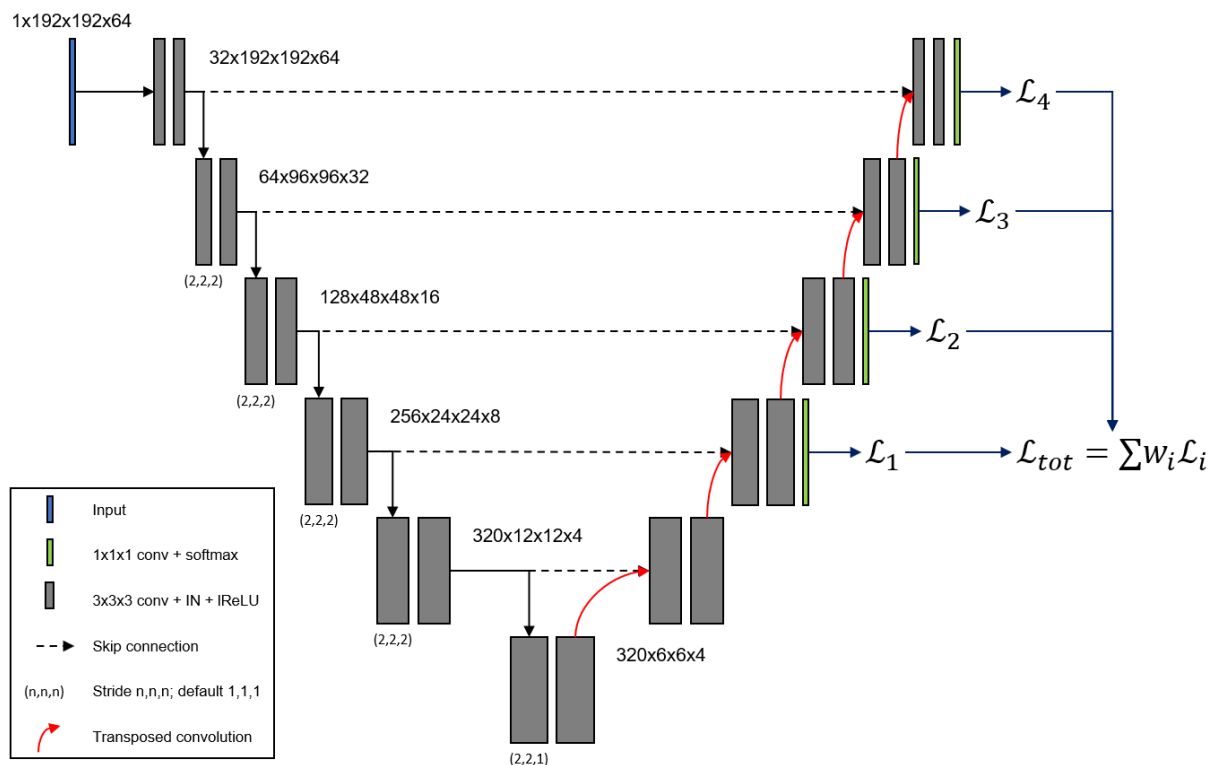


Figure 5.10 – Network architecture generated by nnU-Net ([Isensee et al., 2021](#)) for the current dataset. IN: Instance normalization; lReLU: leaky ReLU.

An example of the learning curves obtained for one fold is presented in Figure 5.11. The mean Dice over all validation folds was 0.797 ± 0.266 . The Dice score for the Biograph patients was 0.834 ± 0.206 and was not significantly different from the Vereos patients Dice score of 0.773 ± 0.295 ($p = 0.11$ for Mann-Whitney test). An example of a segmentation on each device is shown in Figure 5.12.

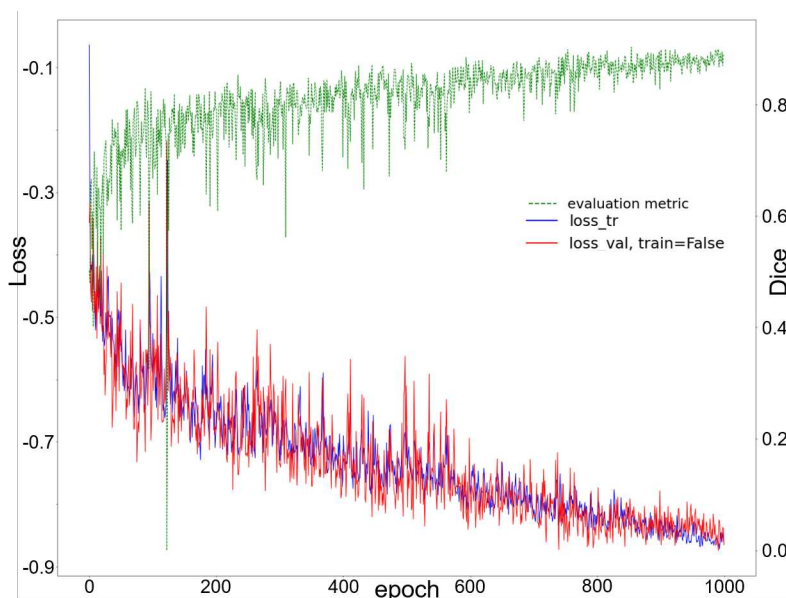


Figure 5.11 – Example of learning curves with train loss curve (blue line), validation loss curve (red line), Dice metric (dotted green line) over epochs.

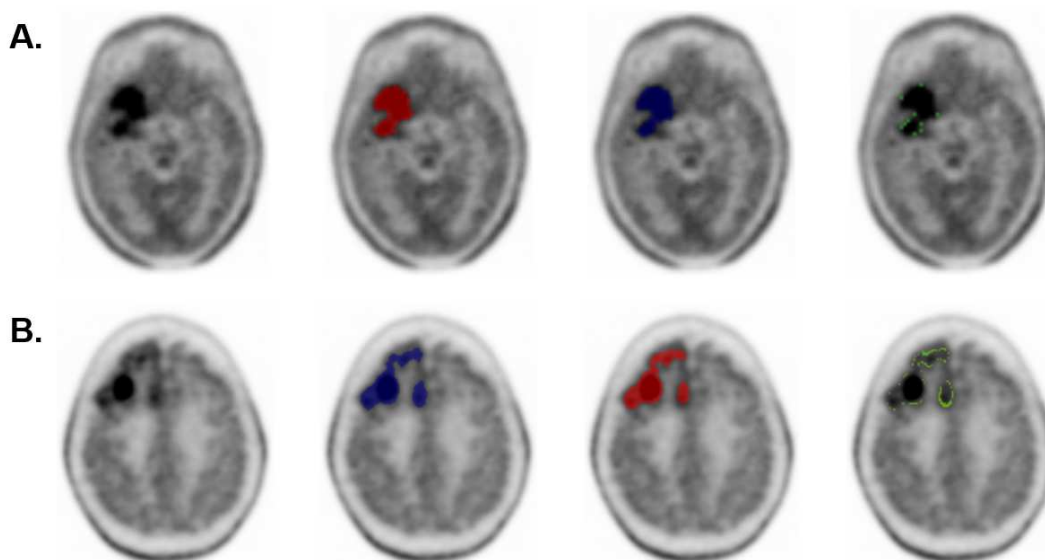


Figure 5.12 – Segmentation examples corresponding to the median Dice validation score for the Biograph device with a median Dice of 0.906 (A.) and the Vereos device with a median Dice of 0.902 (B.). From left to right, columns correspond to original slice, ground truth segmentation, predicted segmentation by the network and differences between ground truth and predicted segmentations.

5.2.3.3 Discussion

The present study assessed the capacity of a U-Net like deep learning network to automatically segment glioma tumors based on ^{18}F -FDOPA PET imaging.

One single study from [Blanc-Durand et al. \(2018b\)](#) previously attempted to perform automatic segmentation using deep learning on amino-acid PET in gliomas. This network was also based on a 3D U-Net and yielded in a Dice score of 0.792 on validation set which is similar to results presented in our study even

though the [Blanc-Durand et al. \(2018b\)](#) dataset only included thirty-seven patients. The authors further increase the performance of their segmentation to 0.823 by post-processing the output of the networks with a morphological dilatation and a fixed threshold. A similar method could be applied to our segmentation problem and its impact on performance should be assessed.

This current study included 124 patients referred for an initial characterization of their glioma. In clinical routine practice, this indication does not represent the main glioma indication. Even though a network trained on patients with this indication should be also able to segment patients with other indications because the relevant features should be equivalent. The robustness of the network might be improved by incorporating more diversity in the dataset in terms of indication, with for example the addition of patients referred for assessing glioma recurrences. Moreover, an external test set from another center is needed to evaluate its true generalized performance.

This study is a proof of concept for the automatic tumor segmentation of ^{18}F -FDOPA PET images using deep learning. We used the nnU-Net framework as it had been shown to perform well for a wide range of segmentation problems. However, adapting this framework to the particularity of our problem may allow to improve results especially in terms of preprocessing. In this study, the images were not aligned in a common plane before training the network as is often the case for brain segmentation ([Menze et al., 2015](#), [Bakas et al., 2017](#)). Moreover, images from the Vereos device yield better image quality than those from the Biograph device. A pre-processing step to make images from the two devices more similar should help train the network. Indeed, even though not significant, the results of the patients acquired on the Biograph device showed better results, suggesting that the network focused more on features associated with this device which can also be due to the imbalance between the two devices.

The nnU-Net framework is very efficient when relying on a simple 3D U-Net architecture. Deep learning is a domain that is evolving fast with novel architectures and methods, which may further optimize our results, being developed continuously. Among all the, the attention networks ([Vaswani et al., 2017](#), [Oktay et al., 2018](#)) are a promising mechanism that attempts to enhance the features that are important for the network. To focus our network to work better on the hardest cases, it could be useful to use loss derived from the focal loss that tries to preferentially penalize the cases that the network performs the worst on ([Lin et al., 2018](#)).

In this study, we showed that an automatic segmentation of ^{18}F -FDOPA PET images using deep learning was able to produce high-performance segmentation. The model would need to be re-assessed on an external test set before an implementation in clinical routine practice may be envisaged.

General discussion and perspectives

Results presented throughout this thesis validate the application of a ^{18}F -FDOPA PET based dynamic analysis method in neuro-oncology and show that this analysis has a prognostic impact on the management of patients.

Dynamic analysis: validation and optimization of ^{18}F -FDOPA PET imaging methods in neuro-oncology

The first two studies presented in Chapter 2 identified suitable methods that were then tested in the following clinical studies and provided a sound basis for drafting the harmonization guidelines.

Section 2.1 focused on the assessment of the SQ model for extracting the information from ^{18}F -FDOPA PET dynamic images which has become an essential tool in neuro-oncology because of its prognostic value for detecting IDH mutations (Verger et al., 2018c, Lohmann et al., 2018, Vettermann et al., 2019). This SQ model is currently recommended for ^{18}F -FET by the international guidelines (Law et al., 2019) but ^{18}F -FDOPA exhibits much more complex underlying kinetics, since it is metabolized in the cells, suggesting that a more complex model may be better suited to extract as much meaningful information as possible. We found that the SQ model had similar performances than the other models, including the 2TC model, which has been validated for dynamic ^{18}F -FDOPA PET imaging of gliomas (Schiepers et al., 2007, Wardak et al., 2014). Even though it did not reach significance, the performance of the 2TC model was superior to the SQ model. However, adapting compartmental analysis to clinical routine practice would be very challenging as it requires an input function. Obtaining this input function from blood sampling, which is an invasive act, represents an added imposition to inflict on patients, whilst obtaining input function directly from images requires many approximations to be made. This is particularly problematic because compartmental analysis is supposed to be quantitative. Moreover, compartmental modeling might be more sensitive to device effects, making harmonization between different centers more difficult for multicentric studies. In contrast, the SQ model is easier to implement and more instinctive to understand and to use for nuclear physicians, neuro-oncologists and neurosurgeons who might be not comfortable with the radiotracer, its compartmental model and the meaning of the rate constants. Validating its use would allow all centers to benefit from the advantages of dynamic analysis.

In Section 2.2, we studied the effects of Carbidopa premedication on static and dynamic parameters, with the previously validated SQ model, as well as on radiomics features. Carbidopa premedication inhibits peripheral metabolism and increases available ^{18}F -FDOPA. There is currently a lack of clarity concerning the effects of Carbidopa premedication on brain ^{18}F -FDOPA PET imaging in neuro-oncology. International guidelines do not recommend premedication even though this is only based on the fact that most glioma studies do not premedicate with Carbidopa (Law et al., 2019). We showed that Carbidopa induces an increase in SUV and TTP dynamic parameters and modifications of radiomics features correlated with SUV

of the same magnitude in healthy brain compared to tumors which means that the Carbidopa effect is compensated for after extracting data from TBR images or TACs. The effects were confirmed by using simulations of TACs using compartmental modeling. A correction based on TBR images or TACs is of particular significance for multicentric studies which use heterogeneous Carbidopa premedication protocols and where features subsequently need to be harmonized, particularly radiomics features, as shown in Section 1.3.4. Harmonization in feature space such as ComBat (Johnson et al., 2007) could certainly take these effects into account by considering them as part of the center effect. However, the additive and multiplicative center effect computed would not reflect the true device effect. This is particularly problematic for any prospective changes to Carbidopa premedication, which reinforces the need for normalizing images and TACs with brain values.

Our work presented in Chapter 2 validate and optimize methods for establishing a framework for multicentric ^{18}F -FDOPA PET imaging gliomas studies that is becoming an essential prerequisite for gathering a sufficient number of patients with this rare pathology and providing robust results. Indeed, multicentric studies are inseparable from harmonization processes at all levels in order to pool the data. Although dynamic analysis is already well established for ^{18}F -FET (Law et al., 2019), this is not the case for ^{18}F -FDOPA which is the most used amino-acid radiotracer in France. Because it is easily implemented in clinical routine practice, the SQ model may also be more readily accepted by the medical community and may have a wider reach. As already discussed, compartmental models face several difficulties particularly for retrieving the input function but also in terms of understanding and interpreting the results which might be disheartening for some teams. Moreover, compartmental analysis should be more sensitive to the difference in image quality as the noise will affect the quality of fit. This is especially true with the spread of the digital PETs that are better at handling high count rates without deterioration of TOF resolution or saturation effects which is in contrast to analog PETs as noticed by Salvadori et al. (2021). Such high count rates may for example be observed shortly after the injection when the activity is very concentrated in the vessels and constitutes the peak of the input function. In this setting, this highly concentrated and located activity could induce a local saturation due to the low number of LORs that will be involved. A difference in input function will affect the quantitative results of the compartmental analysis, making results between different devices and different technologies difficult to compare. In the same manner, we showed that the use of TBR images and TACs offer a good solution for harmonizing data sourced from a heterogeneous Carbidopa premedicated population. Even though TBR static parameters are already widely used in clinical routine practice, there is no evidence to support that such ratio (i.e. tumor/brain) would allow to harmonize the data for radiomics study. Moreover, the use of TACs to evaluate the evolution of TBR in time is not a commonly used approach and may raise questions about the prognostic value of TBR TACs compared to classic SUV TACs. This point was specifically addressed in our study by comparing several dynamic analyses and demonstrated that the Ref SQ model yielded a similar performance compared to the SQ model, thereby validating its use.

In light of these results, it is possible to define new guidelines for ^{18}F -FDOPA PET in neuro-oncology which use the SQ model to perform dynamic analysis and do not require Carbidopa premedication, as recommended in the latest French guidelines (Verger et al., 2020) and which may perhaps be extended to the next international guidelines. This will establish standards for multicentric studies which require the use of common acquisition, reconstruction and analysis parameters.

Dynamic parameters as biomarkers of interest

Chapter 3 and 4 explored the potential of dynamic ^{18}F -FDOPA PET parameters as biomarkers of interest for the characterization of gliomas, based on the use of Ref SQ model, a combination of the use of SQ model and TACs of TBR, as validated in our two previous studies.

The initial study in Chapter 3 represents the first step to evaluating the dynamic analysis using TTP and slope parameters and assessing their diagnostic performances for predicting glioma molecular parameters in ^{18}F -FDOPA (Ginet et al., 2020). The two dynamic parameters were tested along with the classical static parameters in a univariate analysis. We showed that the two most important molecular parameters according to the WHO 2016 glioma classification could be predicted solely on the basis of the dynamic parameters, and more specifically TTP, albeit with a lower performance for predicting the 1p/19q co-deletion compared to predicting the IDH mutation. From a biological perspective, our results suggest that ^{18}F -FDOPA uptake is not only dependent on the concentration of LAT (Dadone-Montaudié et al., 2017) but that may also involve perfusion (Pöppel et al., 2006). Such a mechanism had already been established for ^{18}F -FET but the data to extend it to ^{18}F -FDOPA was lacking. However, the effects that we observed were not solely due to a breakdown of the blood brain barrier since some gliomas, especially IDH wildtype astrocytomas, with an aggressive TAC pattern were not accompanied by a MRI contrast enhancement, which is indicative of this breakdown. This suggested that models could be developed to non-invasively predict this mutation which is important for the management of the neuro-oncology patient.

However, these results needed to be confirmed in a larger population and with a more robust multivariate model. The study presented in Chapter 4 also aimed to assess the added prognostic value of dynamic parameters in the era of radiomics and ML (Zaragori et al., 2021b). The challenge was to build an ML model adapted for predicting molecular parameters in gliomas at the initial diagnosis where a few patients are available, in contrast to the high number of features extracted, and with imbalanced classes especially for the 1p/19q co-deletion classification. These problems were addressed by using nested CV to perform model selection as well as model assessment with a feature selection process focused on uncorrelated, relevant and robust features. The SMOTE algorithm was used to overcome the imbalance problem in the 1p/19q co-deletion classification. Results obtained using this pipeline confirmed those mentioned earlier with once again a high predictive value for the IDH mutation predominantly owing to the TTP and a lower predictive value for the 1p/19q co-deletion. For the latter, dynamic parameters played a less important role whereas the contribution of textural features was predominant. However, the models developed in Chapter 4 would require an external validation, with for example a dataset from another center, to assess the robustness of their prediction ability.

These results highlight the importance of systematically integrating dynamic acquisition as well as developing the use of radiomics features in clinical ^{18}F -FDOPA PET imaging for gliomas at the initial diagnosis. However, these studies focused on molecular parameters that are in the center of the WHO 2016 classification, the IDH mutation and 1p/19q co-deletion, whereas the WHO 2021 classification also emphasizes other molecular parameters of interest such as loss of ATRX and TERT mutation (Louis et al., 2021, Weller et al., 2021). More work will be required to evaluate the true scope of dynamic parameter applications as only one single dynamic amino-acid PET study has been performed to date for these other molecular parameters by Unterrainer et al. (2021), which looked at the prognostic value of TTP for predicting TERT mutation and which yielded inconclusive results. This new classification aims to define more homogeneous prognostic groups and may increase the impact of dynamic parameters since several studies showed that they had the capacity to predict patient outcome (Jansen et al., 2014, 2015, Thon et al., 2015, Suchorska et al., 2018, Kunz et al., 2019, Bauer et al., 2020). Ideally, we would like to evaluate the performances of

dynamic and radiomics features in gliomas subgroup where the prognostic impact and the clinical relevance is even more important. We intend to address this in a national grant application which will be submitted this year with Nancy as sponsor and the participation of several French centers. This multicentric study will focus on the diagnostic performances of dynamic and radiomics features in LGGs without any MRI contrast enhancement.

In the other main indication of ^{18}F -FDOPA PET imaging in neuro-oncology, the detection of glioma recurrence, dynamic parameters seem to perform less well than classical static parameters even when multivariate logistic regression is considered as described in the second study of Chapter 3 (Zaragori et al., 2020). This study was conducted on a general population, including both HGG and LGG but also patients without any uptake. In the latter, the diagnosis is clearly in favor of treatment related changes whereas dynamic analysis can lead to inconclusive results because it has been conducted using TBR TACs with, in case of no tumoral uptake, the ratio of two similar TACs which can be unstable. This is perhaps why most similar studies only consider patients with uptake (Lohmann et al., 2018). This consideration could be extended to radiomics analysis where such an analysis of non-specific region of uptake is debatable. The lower performance of the dynamic analysis could also be explained by the complexity of the tissues at this stage of the disease with many treatments that can affect the measured TAC, such as radiotherapy or bevacizumab which is an antiangiogenic that impacts the tumor perfusion. When considering subgroups based on the grade of gliomas, our study shows that dynamic parameters only work on HGGs. This hypothesis is being further explored in a multicentric study with the La Pitié Salpêtrière hospital in Paris on a combined population of 100 HGGs where preliminary results confirm the weak added value of dynamic parameters in this setting.

Since dynamic analysis is performing very well in gliomas at initial diagnosis, it is of interest to investigate its optimization to further increase its development and harmonization across different centers. It is for example the case of the temporal sampling that varies from one study to another in all amino-acid radiotracers and that uses irregular frames with short frames at the beginning, usually for capturing the rapid changes in the vascular phase, and long frames at the end of the acquisition to alleviate the noise. However, in terms of SQ analysis, such short frames are not required since the TTP doesn't appear in the very early phase even for aggressive gliomas and thus contributes only very little information while being very noisy. Moreover, the long frames, at the end, force the TTP to be discretized into widely spaced values whereas a simple fit allows for noise compensation and extrapolation of the TAC values at any time, as shown in our studies. The curve fitting function is very dependent on this compromise between noise and temporal sample and thus must also be optimized at the same time. A recent study by Martens et al. (2021) suggests using overlapping frames to find a good compromise between noise and temporal resolution. The optimization pipeline proposed in Section 5.1 only contains preliminary results and needs to be continued. To allow for a better comparison between the methods in the literature and the optimized method, a more relevant test set should be considered with, for example, the simulation on GATE of real patient tumors previously fitted voxel by voxel and inserted in the numerical phantom (Papadimitroulas et al., 2013). In the optimization results, we only considered a fixed frame duration throughout the acquisition but some part of the TAC may need to be oversampled or downsampled to be more accurate. The optimization of a problem considering varying time frames is more challenging using classical methods because the loss function is non-convex and non-differentiable, due to the inclusion of the reconstruction process inside the computation of loss function, and with a very large solution space. The optimization of this problem could instead use novel methods such as active learning or reinforcement learning that will take action on a part of the TAC such as oversampling or downsampling on the part where the errors are most concentrated. The method presented could be expanded to other radiotracers and applications, if datasets with a reference kinetic model were

available, to obtain gold standard values as well as gold standard TACs. It is thus feasible to develop a harmonized protocol for reconstructing dynamic images and to perform dynamic analysis with ^{18}F -FDOPA and all other amino-acid PET radiotracers in neuro-oncology. These simulations could be repeated with the geometry of an older PET system, instead of the digital Vereos PET which was actually used, to test the robustness of the method in terms of the device used and to obtain more extrapolatable results.

From VOI-based to voxel-based dynamic analysis: adding the temporal dimension to radiomics analysis

All the clinical dynamic analysis studies, presented in Chapters 3 and 4, extracted a single TAC for one tumor volume. The TACs were extracted from the volume corresponding to the SUV_{peak} of the tumor VOI on the static images, to represent the most aggressive part of the tumor (Pafundi et al., 2013) and to obtain a compromise between the whole tumoral VOI where the uptake is too smoothed and the voxel of SUV_{max} which results in a noisier TAC. Dynamic amino-acid PET analysis in neuro-oncology is currently undergoing a paradigm shift, with more and more studies using voxel-based instead of VOI-based analysis. The voxel-based analysis extract parameters for each voxel to generate parametric images of dynamic parameters with the aim of studying the spatial distribution of the dynamic parameters.

Parametric images can be generated in two ways: (1) by modeling the reconstructed dynamic images *a posteriori* as is the case for a VOI or (2) by a modeling step integrated into the reconstruction process which allows to directly reconstruct parametric images as presented in Figure 5.13. Only the first of these methods is feasible in clinical routine practice where the reconstruction algorithms are black unmodifiable boxes and list mode data are hard to extract for further processing even though direct methods provide better quality parametric images. In addition to all the models presented in 1.2.2, by considering all the voxel TACs, some other modeling methods such as PCA (Pedersen et al., 1994, Sámal et al., 1999, Martens et al., 2021) and factorial analysis (Benali et al., 1994, Sitek et al., 2000, Cavalcanti et al., 2018) may also be considered. These methods are data-driven modeling methods usually used from signal decomposition or dimensionality reduction (Section 1.4.2.2) and do not rely on a defined model such as those presented in Section 1.2.2.

The few studies that use dynamic parametric images have not yet exploited the full potential of these images. Indeed, Vomacka et al. (2018) only studied dynamic parameter-volume histogram features, Blanc-Durand et al. (2018a) chose to work with the percentage of volume associated with each TAC cluster while Debus et al. (2018) and Martens et al. (2021) summarize the distribution of parameters in the VOI respectively by its median and its minimum, maximum and mean. Since the spatial distribution of the dynamic parameters is available, we could assess the heterogeneity in the parametric images using a radiomics analysis as it is classically done on static images or more recently on filtered images. This would allow to integrate the temporal dimension in the radiomics analysis which has so far been ignored, even though it is inherent to the PET technology. Such an analysis has a great potential and could increase the prognostic value of the dynamic analysis in situations where this kind of analysis already works but also in situations where the dynamic analysis is currently failing. The results obtained with radiomics analysis on dynamic parametric maps could be compared to others obtained from static images to assess whether the information contributed by these two kinds of images is different.

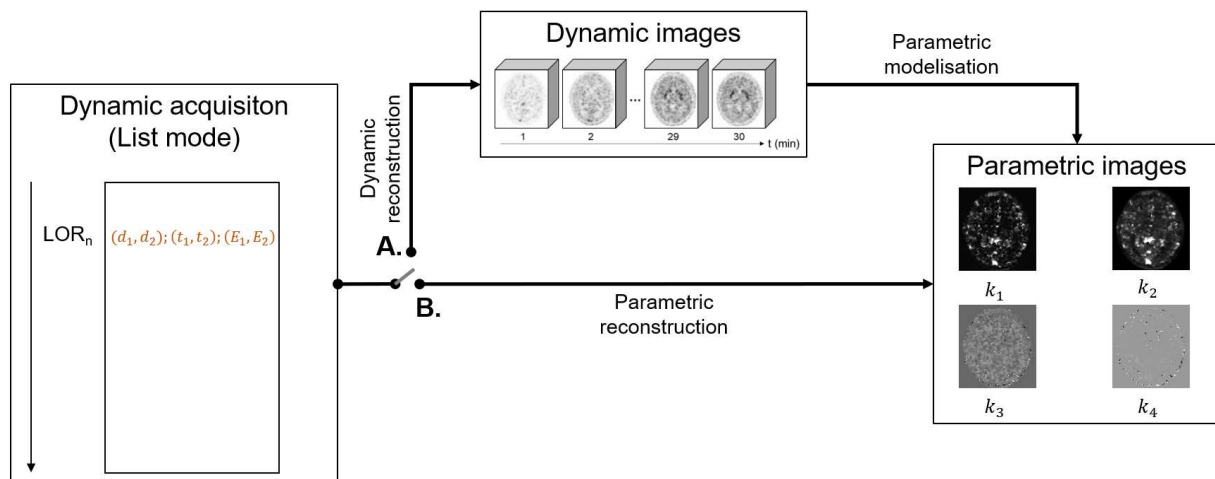


Figure 5.13 – Diagram showing the two main ways to generate parametric images: *a posteriori* modeling (A.) or direct modeling (B.). Parametric images were obtained using a two-tissue reversible compartmental model fitted using a general linear least square method, on in-house data, in the LifeX software (Nioche et al., 2018).

With the development of parametric imaging and the characterization of its heterogeneity, spatial resolution of dynamic images is a component that has been largely neglected until now, because increasing spatial resolution usually also results in increasing the noise which is already fairly substantial. Partial volume effect correction methods such as the deconvolution of the point spread function, available in clinical routine practice, must now be considered as a possible post reconstruction parameter. However, the use of this method must be evaluated by its impact on the dynamic parametric images and their prognostic value. This is currently being carried out in the Nancy university hospital. The study aims to compare images reconstructed with and without this partial volume effect correction method to assess its impact on the radiomics analysis performed on static and dynamic parametric images.

Dynamic parametric imaging is currently still in the research phase, since it needs its own optimization and could not rely on the results obtained from VOI-based analysis in Section 5.1. The same method can be used for optimizing voxel-based analysis since a different TAC was assigned in each voxel of the tumor label in numerical phantoms created randomly. Nevertheless, the grid of parameters to be tested must be updated with, for example, a partial volume effect correction, as discussed above, but also denoising methods (Section 1.2.3.2) or the function used for fitting the TACs. The fitting functions tested need a non-linear fitting process which is computationally onerous considering that each voxel is fitted independently. Lerche et al. (2021) addressed this issue by linearizing the problem and considering the logarithm of the TAC, because linear fitting is much faster, although linear relationships only become apparent after some time, similarly to graphical analysis (set here at 4 min). Dowson et al. (2017) used a different approach, that of federated learning to speed up the process by optimizing all the voxels at the same time while avoiding local minima and introducing some spatial consistency in the parametric images generated. This spatial consistency is a really important prerequisite before performing a radiomics analysis. Adding a regularization term should also be considered, as suggested by Guo et al. (2009). Moreover it would be interesting to compare different models for dynamic parametric imaging using a similar approach as that presented in Chapter 3 or in Koopman et al. (2020). Data-driven models could be incorporated even though they are more difficult to interpret from a biological perspective because extracted values have no direct physiological meaning. These values need to be correlated with known parameters (Martens et al., 2021).

The comparison of models for parametric imaging could be conducted at the amino-acid PET level to identify a unified modeling method. This unified modeling method could be selected based on a common predictive task by computing the performance of each amino-acid radiotracer with each model independently. Such a study would require large datasets for all of the radiolabeled amino-acids (^{18}F -FET, ^{18}F -FDOPA and ^{11}C -MET) so that the models produced are robust. These large datasets could be constituted by extending the already initiated European collaboration involving several centers in France and the hospital of Milan, which previously investigated on photopenic gliomas using ^{18}F -FDOPA and ^{11}C -MET (Zaragori et al., 2021a).

Our team in Nancy university hospital, is motivated by a strong drive to continue and expand our work focusing on the dynamic analysis of ^{18}F -FDOPA PET imaging in neuro-oncology, and in particular to integrate the temporal dimension into the characterization of tumoral heterogeneity. The current thesis will therefore be followed by another project referred to as TRIANON for "analyse de la composante Temporelle des Radiomiques par des approches d'Intelligence Artificielle en TEP pour la Neuro-ONcologie" [Artificial intelligence approaches for the analysis of the PET radiomics temporal dimension in neuro-oncology]. This project will be conducted in the IADI laboratory by Ms. Shamimeh Ahrari under the supervision of Pr. Antoine Verger and Dr. Laëtitia Imbert. I have been given the opportunity to contribute as co-supervisory role. This project has already secured funding from the Grand Est region (50 k€) with the remaining funds provided by the Nancyclotep imaging platform. The aim of this project is to first work on the radiomics analysis performed on parametric images as an initial step to integrate the temporal dimension in this type of analysis (Figure 5.14.A.). However, studying maps of parameters relies on the capacity of these parameters to include all the information contained in the TACs.

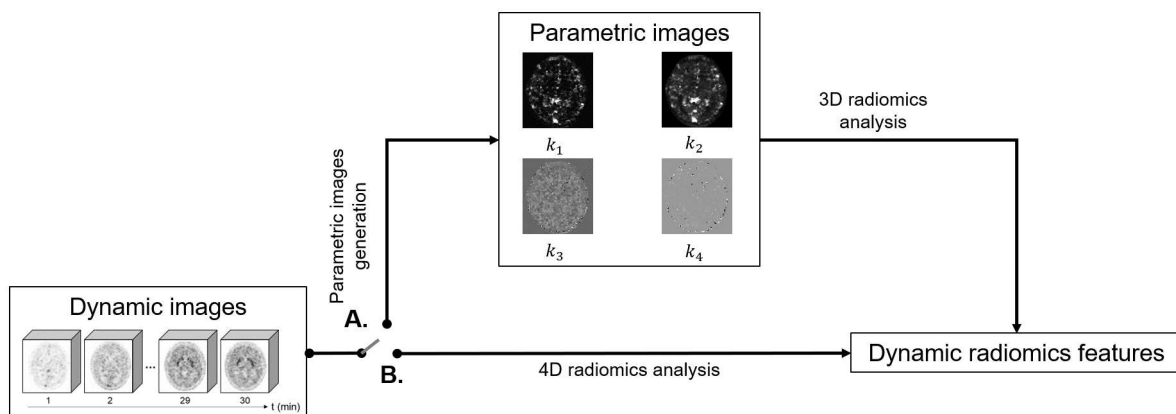


Figure 5.14 – Two approaches to generate dynamic radiomics features: indirect computation by first generating parametric images of dynamic parameters followed by 3D radiomics analysis (A.) or direct computation by taking into account the time dimension in the computation of radiomics features (B.). The B. alternative has the potential to better extract the heterogeneity of TACs. Parametric images were obtained using a two-tissue reversible compartmental model fitted using a general linear least square method on in-house data in the LifeX software (Nioche et al., 2018).

In a second step, we would like to find a way to integrate the temporal dimension directly in the computation of the radiomics features, and predominantly textural features, to take the whole TAC into account (Figure 5.14.B.). Woods et al. (2007) had previously proposed a method which generates a 4D GLCM by adding the temporal dimension in the directional matrices. This method assumes that changes in spatial and temporal dimensions have the same meaning and order of variation, this is however not the case in PET. Noortman et al. (2020) explored dynamic GLCM and GLRLM by only considering the temporal dimension in the forward direction for the computation of their directional matrices. When computed from static

images, whatever the imaging modality, textural matrices are constructed based on the similarity/correlation between voxels expressed as differences in bin values computed from image intensities. Considering the entire TAC may require a paradigm shift in the way matrices are computed by taking into account the similarity/ies between entire TACs. There are many metrics to measure similarity between time series signals such as Euclidean distance, Spearman correlation, dynamic time warping etc. (Chouakria and Nagabhushan, 2007). While computing a similarity matrix for all TAC pairs of the VOI would not allow to directly calculate textural matrices, determining the similarity between individual TACs in the VOI and a reference TAC, such as healthy brain in amino-acid PET for gliomas, would be an easy way to access a similarity value for the whole TAC in each voxel.

The temporal dimension will also be treated on another scale by performing a radiomics analysis on acquisitions from the same patient, as part of patient follow-up of treatment response, by applying the methods evoked above for each acquisition, where available. These acquisitions may not only be informative for glioma follow-ups but also for meningioma follow-ups for which a new line of treatment using radioligand therapy with ^{177}Lu may be used and is already being used in the nuclear medicine department of Nancy university hospital. In longitudinal studies, we usually perform feature engineering by computing the feature variation, between two sequential acquisitions or from the beginning of the follow-up to enhance ML algorithm learning, instead of working with raw features.

Finally, results obtained with the classical radiomics pipeline using analytical features could be compared with the pipeline using learned features extracted from deep learning methods where the inputs could be the dynamic images and the architecture based on recurrent CNNs to extract the temporal information.

Transposition into clinical routine

This thesis had two main objectives. Firstly, to maximize the meaningful information that can be derived from ^{18}F -FDOPA PET image acquisitions. Secondly to translate and implement dynamic and radiomics analysis into clinical routine practice. This second objective was addressed by developing multiple methods that are accessible and can be used by nuclear physicians on a daily basis and can subsequently be transposed from the research domain to the clinic. Much of the software used in clinical routine practice today is actually very ergonomic but was essentially developed for general use and not for more specialized tasks which require some adapted analysis as is the case for the dynamic and radiomics analysis of gliomas. There is consequently a need to develop software that could integrate this analysis pipeline, from segmentation to parameter extraction through to dynamic image registration, adapted for amino-acid PET for gliomas without simply being a black box. The development of this software was an opportunity to supervise three artificial intelligence or software engineering students and to start a collaboration with TELECOM Nancy (university of Nancy IT department). The software will be part of an APP ("Agence pour la protection des programmes" [French Agency for Program Protection]) application.

For the time being, radiomics features cannot be extracted in clinical routine practice as there is no way to interpret these features in this setting. The segmentation deep learning model was only trained on images acquired from two devices used in the Nancy university hospital and only from gliomas at initial diagnosis. It would need to be retrained after incorporating more diversity in the training sample with images of glioma recurrences for example. Moreover, the models such as those developed in Chapter 4 were built for two specific clinical tasks whereas there are numerous different tasks in clinical routine that would all require their own models. The planned extension of this work will consider how best to present these numerous characteristics to the physician, who does not particularly trust the results of ML algorithms (Reyes et al., 2020). If an ML model is available, SHAP values can be used to provide an insight into each model's

prediction and detail the contribution of each feature to the prediction which would allow the physician to interpret the data. It is also possible to group features according to their meaning, such as locally/generally homogeneous/heterogeneous for example, and to compare the place of the computed values, for each patient, in a distribution built from a large population. Clustering methods are also suitable for this kind of task positioning the patient in the cluster space. The clusters could be built either artificially by creating by hand clusters with the classes of interest to see their distribution in feature space, or by unsupervised learning with algorithms such as K-means and by looking at the composition of each cluster in terms of class of interest. The selected methods would require an assessment of their impact on the diagnosis in clinical routine practice. Once again, robust results would only be obtained from multicentric studies that involve as many nuclear physicians as possible so as to smooth out differences in terms of training and/or department habits.

Conclusions

In the context of personalized medicine, having an efficient tool to provide additional information for the non-invasive characterization of gliomas is crucial for the clinical management of these patients. This information is particularly useful for the neuro-oncologist to adapt his/her clinical management decisions with the objective of increasing overall survival whilst preserving quality of life for each individual patient. Medical imaging is increasingly being deployed during the patient follow-up to obtain this type of non-invasive information. In case of gliomas, amino-acid PET imaging is also gaining importance as an adjunct to MRI specifically using the ^{18}F -FDOPA radiotracer, which has been validated for neuro-oncology applications and is the most widely used radiotracer for these indications in France. The interest of ^{18}F -FDOPA PET imaging is growing in the assessment of glioma, evidenced by the year-on-year increase in the number of glioma patients referred to the nuclear medicine department at the Nancy university hospital.

Image analysis in clinical routine practice is mainly uniquely centered on a visual analysis completed by a semi-quantitative analysis of the tumors on a single volume of 3D images, referred to as static images. This thesis therefore focused on making more information available to the nuclear physician in clinical routine practice. This additional information was obtained by developing more advanced image analyses in this indication such as dynamic and radiomics analyses to respectively further define the tracer kinetics within the tumor as well as characterize tumor heterogeneity. The main objective of developments considered within the realm of research is that they needed to be easily transferrable to the clinic to directly improve patient management and disease outcome.

We initially validated and optimized the methods used to perform these analyses whilst at the same time considering the specificities of our pathology in a desire to harmonize routine clinical practices. This allowed to (1) validate a simple SQ model for extracting information from the complex ^{18}F -FDOPA kinetic model, (2) develop a feature normalization method to use heterogeneous Carbidopa premedication data, (3) provide the beginnings of an optimization of the parameters for performing dynamic analysis and especially the temporal sampling which involves the most significant compromise and (4) develop an ML pipeline specific for gliomas to correctly model the relationship between these numerous features and pertinently respond to the clinical questions.

Among the two most important indications of ^{18}F -FDOPA PET in neuro-oncology, i.e., characterization of gliomas at the initial diagnosis and detection of glioma recurrences, we next tried to identify which features are important in which situations, to help the nuclear physician to interpret patient data. It appears that both the dynamic and radiomics analyses are pertinent for the non-invasive characterization of gliomas at the initial diagnosis, respectively for predicting the IDH mutation and the 1p/19q co-deletion, two of the most important molecular parameters of gliomas according to the last WHO classifications. However, the significance of these two analyses remains to be defined for detecting glioma recurrences since only dynamic analysis was tested and did not show any added value over the analysis performed with static images only.

Finally, the clinical transfer of these analyses was implemented by developing a software dedicated for

advanced ^{18}F -FDOPA PET image analysis in neuro-oncology. This software also integrates some specific tasks that are not easily performed in clinical routine such as registration of dynamic images and automatic tumor segmentation.

The logical continuation of this thesis will be to deepen the dynamic and radiomics analyses by combining them and extracting radiomics features which reflect the spatio-temporal heterogeneity of the tumor. Moreover, dynamic and radiomics analyses, along with the developed method, need to be applied to address clinical questions that are more relevant to neuro-oncologists and neurosurgeons such as for example identifying aggressive tumors and potentially poor outcomes among gliomas which exhibit no contrast enhancement on MRI. In the context of a rare pathology, such studies will require international collaborations and multicentric studies to gather enough patient numbers and obtain robust results to truly impact the management of patients in clinical routine practice.

Bibliography

- M. C. Adams, T. G. Turkington, J. M. Wilson, and T. Z. Wong. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *American Journal of Roentgenology*, 195(2):310–320, Aug. 2010. doi: 10.2214/AJR.10.4923.
- N. Aide, C. Lasnon, A. Kesner, C. S. Levin, I. Buvat, A. Iagaru, K. Hermann, R. D. Badawi, S. R. Cherry, K. M. Bradley, and D. R. McGowan. New PET technologies – embracing progress and pushing the limits. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, pages s00259–021–05390–4, June 2021. doi: 10.1007/s00259-021-05390-4.
- N. L. Albert, M. Weller, B. Suchorska, N. Galldiks, R. Soffietti, M. M. Kim, C. la Fougère, W. Pope, I. Law, J. Arbizu, M. C. Chamberlain, M. Vogelbaum, B. M. Ellingson, and J. C. Tonn. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncology*, 18(9):1199–1208, Sept. 2016. doi: 10.1093/neuonc/now058.
- N. M. Alpert, A. Reilhac, T. C. Chio, and I. Selesnick. Optimization of dynamic measurement of receptor kinetics by wavelet denoising. *NeuroImage*, 30(2):444–451, Apr. 2006. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.031.
- M. Amadasun and R. King. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 19(5):1264–1274, Oct. 1989. doi: 10.1109/21.44046.
- C. Ambrose and G. J. McLachlan. Selection bias in gene extraction on the basis of microarray gene-expression data. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(10):6562–6566, May 2002. doi: 10.1073/pnas.102102699. Publisher: National Academy of Sciences Section: Physical Sciences.
- J. L. R. Andersson. How to obtain high-accuracy image registration: application to movement correction of dynamic positron emission tomography data. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 25(6):575–586, June 1998. doi: 10.1007/s002590050258.
- G. I. Angelis, O. K. Fuller, J. E. Gillam, and S. R. Meikle. Denoising non-steady state dynamic PET data using a feed-forward neural network. *Physics in Medicine & Biology*, Nov. 2020. doi: 10.1088/1361-6560/abcdea.
- R. D. Badawi, H. Shi, P. Hu, S. Chen, T. Xu, P. M. Price, Y. Ding, B. A. Spencer, L. Nardo, W. Liu, J. Bao, T. Jones, H. Li, and S. R. Cherry. First Human Imaging Studies with the EXPLORER Total-Body PET Scanner*. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(3):299–303, Mar. 2019. doi: 10.2967/jnumed.119.226498.
- D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, and M. N. Maisey, editors. *Positron Emission Tomography*. Springer-Verlag, London, 2005. ISBN 978-1-85233-798-8. doi: 10.1007/b136169.

-
- S. Bakas, H. Akbari, A. Sotiras, M. Bilello, M. Rozycki, J. S. Kirby, J. B. Freymann, K. Farahani, and C. Davatzikos. Advancing The Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Scientific Data*, 4(1), Dec. 2017. doi: 10.1038/sdata.2017.117.
- H. H. Barrett, D. W. Wilson, and B. M. W. Tsui. Noise properties of the EM algorithm. I. Theory. *Physics in Medicine and Biology*, 39(5):833–846, May 1994. doi: 10.1088/0031-9155/39/5/004.
- E. K. Bauer, G. Stoffels, T. Blau, G. Reifenberger, J. Felsberg, J. M. Werner, P. Lohmann, J. Rosen, G. Ceccon, C. Tscherpel, M. Rapp, M. Sabel, C. P. Filss, N. J. Shah, B. Neumaier, G. R. Fink, K.-J. Langen, and N. Galldiks. Prediction of survival in patients with IDH-wildtype astrocytic gliomas using dynamic O-(2-[18F]-fluoroethyl)-l-tyrosine PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(6):1486–1495, June 2020. doi: 10.1007/s00259-020-04695-0.
- R. Beare, B. Lowekamp, and Z. Yaniv. Image Segmentation, Registration and Characterization in R with SimpleITK. *Journal of Statistical Software*, 86(1):1–35, Sept. 2018. doi: 10.18637/jss.v086.i08. Number: 1.
- C. Beleites, R. Baumgartner, C. Bowman, R. Somorjai, G. Steiner, R. Salzer, and M. G. Sowa. Variance reduction in estimating classification error using sparse datasets. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 79(1):91–100, Oct. 2005. doi: 10.1016/j.chemolab.2005.04.008.
- R. E. Bellman. *Adaptive Control Processes: A Guided Tour*. Princeton University Press, Dec. 1961. ISBN 978-1-4008-7466-8. doi: 10.1515/9781400874668.
- H. Benali, I. Buvat, F. Frouin, J. Bazin, and R. Di Paola. Foundations of factor analysis of medical image sequences: a unified approach and some practical implications. *Image and Vision Computing*, 12(6): 375–385, July 1994. doi: 10.1016/0262-8856(94)90062-0.
- J. Bergstra and Y. Bengio. Random Search for Hyper-Parameter Optimization. *Journal of Machine Learning Research*, 13(10):281–305, 2012.
- P. Blanc-Durand, A. V. D. Gucht, A. Verger, K.-J. Langen, V. Dunet, J. Bloch, J.-P. Brouland, M. Nicod-Lalonde, N. Schaefer, and J. O. Prior. Voxel-based 18F-FET PET segmentation and automatic clustering of tumor voxels: A significant association with IDH1 mutation status and survival in patients with gliomas. *PLOS ONE*, 13(6):e0199379, 2018a. doi: 10.1371/journal.pone.0199379. Publisher: Public Library of Science.
- P. Blanc-Durand, A. Van Der Gucht, N. Schaefer, E. Itti, and J. O. Prior. Automatic lesion detection and segmentation of 18F-FET PET in gliomas: A full 3D U-Net convolutional neural network study. *PLOS ONE*, 13(4):e0195798, Apr. 2018b. doi: 10.1371/journal.pone.0195798.
- P. Blanc-Durand, S. Jégou, S. Kanoun, A. Berriolo-Riedinger, C. Bodet-Milin, F. Kraeber-Bodéré, T. Carlier, S. Le Gouill, R.-O. Casasnovas, M. Meignan, and E. Itti. Fully automatic segmentation of diffuse large B cell lymphoma lesions on 3D FDG-PET/CT for total metabolic tumour volume prediction using a convolutional neural network. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Oct. 2020. doi: 10.1007/s00259-020-05080-7.
- R. Boellaard. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(Suppl_1):11S–20S, May 2009. doi: 10.2967/jnumed.108.057182.

-
- R. Boellaard, A. van Lingen, and A. A. Lammertsma. Experimental and clinical evaluation of iterative reconstruction (OSEM) in dynamic PET: quantitative characteristics and effects on kinetic modeling. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 42(5):808–817, May 2001.
- R. Boellaard, R. Delgado-Bolton, W. J. G. Oyen, F. Giammarile, K. Tatsch, W. Eschner, F. J. Verzijlbergen, S. F. Barrington, L. C. Pike, W. A. Weber, S. Stroobants, D. Delbeke, K. J. Donohoe, S. Holbrook, M. M. Graham, G. Testanera, O. S. Hoekstra, J. Zijlstra, E. Visser, C. J. Hoekstra, J. Pruim, A. Willemsen, B. Arends, J. Kotzerke, A. Bockisch, T. Beyer, A. Chiti, and B. J. Krause. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(2):328–354, Feb. 2015. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x.
- J. Bolcaen, K. Lybaert, L. Moerman, B. Descamps, K. Deblaere, T. Boterberg, J.-P. Kalala, C. Van den Broecke, F. De Vos, C. Vanhove, and I. Goethals. Kinetic Modeling and Graphical Analysis of 18F-Fluoromethylcholine (FCho), 18F-Fluoroethyltyrosine (FET) and 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET for the Discrimination between High-Grade Glioma and Radiation Necrosis in Rats. *PLOS ONE*, 11(8): e0161845, Aug. 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0161845.
- N. Boussion, C. Cheze Le Rest, M. Hatt, and D. Visvikis. Incorporation of wavelet-based denoising in iterative deconvolution for partial volume correction in whole-body PET imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(7):1064–1075, July 2009. doi: 10.1007/s00259-009-1065-5.
- P. Branco, L. Torgo, and R. Ribeiro. A Survey of Predictive Modelling under Imbalanced Distributions. *arXiv:1505.01658 [cs]*, May 2015. arXiv: 1505.01658.
- D. Brandsma, L. Stalpers, W. Taal, P. Sminia, and M. J. van den Bent. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *The Lancet Oncology*, 9(5):453–461, May 2008. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70125-6.
- L. Breiman. Bagging predictors. *Machine Learning*, 24(2):123–140, Aug. 1996. doi: 10.1007/BF00058655.
- L. Breiman. Random Forests. *Machine Learning*, 45(1):5–32, 2001. doi: 10.1023/A:1010933404324.
- G. Brown, A. Pocock, M.-J. Zhao, and M. Luján. Conditional Likelihood Maximisation: A Unifying Framework for Information Theoretic Feature Selection. *Journal of Machine Learning Research*, 13(Jan):27–66, 2012.
- A. Buades, B. Coll, and J.-M. Morel. A Non-Local Algorithm for Image Denoising. volume 2, pages 60–65. IEEE, 2005. doi: 10.1109/CVPR.2005.38.
- C. Burger and A. Buck. Tracer kinetic modelling of receptor data with mathematical metabolite correction. *European Journal of Nuclear Medicine*, 23(5):539–545, May 1996. doi: 10.1007/BF00833389.
- I. Buvat. Les limites du SUV. *Médecine Nucléaire*, 31(4):165–172, Apr. 2007. doi: 10.1016/j.mednuc.2007.03.003.
- I. Buvat and F. Orlhac. The T.R.U.E. Checklist for Identifying Impactful Artificial Intelligence–Based Findings in Nuclear Medicine: Is It True? Is It Reproducible? Is It Useful? Is It Explainable? *Journal of Nuclear Medicine*, 62(6):752–754, June 2021. doi: 10.2967/jnumed.120.261586.
- I. Buvat, F. Orlhac, and M. Soussan. Tumor Texture Analysis in PET: Where Do We Stand? *Journal of Nuclear Medicine*, 56(11):1642–1644, Nov. 2015. doi: 10.2967/jnumed.115.163469.

-
- M. L. Calcagni, G. Galli, A. Giordano, S. Taralli, C. Anile, A. Niesen, and R. P. Baum. Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for Glioma Grading: Assessment of Individual Probability of Malignancy. *Clinical Nuclear Medicine*, 36(10):841–847, Oct. 2011. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182291b40.
- R. Carson, W. Barker, Jeih-San Liow, and C. Johnson. Design of a motion-compensation OSEM list-mode algorithm for resolution-recovery reconstruction for the HRRT. In *2003 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record (IEEE Cat. No.03CH37515)*, pages 3281–3285, Portland, OR, USA, 2004. IEEE. doi: 10.1109/NSSMIC.2003.1352597.
- R. E. Carson. Tracer Kinetic Modeling in PET. In D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, and M. N. Maisey, editors, *Positron Emission Tomography*, pages 127–159. Springer-Verlag, London, 2005. ISBN 978-1-85233-798-8. doi: 10.1007/1-84628-007-9_6.
- Y. C. Cavalcanti, T. Oberlin, N. Dobigeon, C. Févotte, S. Stute, M.-J. Ribeiro, and C. Tauber. Factor analysis of dynamic PET images: beyond Gaussian noise. *arXiv:1807.11455 [physics, stat]*, July 2018. arXiv: 1807.11455.
- G. C. Cawley and N. L. C. Talbot. On Over-fitting in Model Selection and Subsequent Selection Bias in Performance Evaluation. *Journal of Machine Learning Research*, 11(Jul):2079–2107, 2010.
- A. Chalkidou, M. J. O’Doherty, and P. K. Marsden. False Discovery Rates in PET and CT Studies with Texture Features: A Systematic Review. *PLOS ONE*, 10(5):e0124165, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0124165.
- N. V. Chawla, K. W. Bowyer, L. O. Hall, and W. P. Kegelmeyer. SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. *Journal of Artificial Intelligence Research*, 16:321–357, June 2002. doi: 10.1613/jair.953.
- C. Chen, K. Grennan, J. Badner, D. Zhang, E. Gershon, L. Jin, and C. Liu. Removing Batch Effects in Analysis of Expression Microarray Data: An Evaluation of Six Batch Adjustment Methods. *PLoS ONE*, 6(2):e17238, Feb. 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0017238.
- L.-C. Chen, G. Papandreou, I. Kokkinos, K. Murphy, and A. L. Yuille. DeepLab: Semantic Image Segmentation with Deep Convolutional Nets, Atrous Convolution, and Fully Connected CRFs. *arXiv:1606.00915 [cs]*, May 2017. arXiv: 1606.00915.
- W. Chen, D. H. S. Silverman, S. Delaloye, J. Czernin, N. Kamdar, W. Pope, N. Satyamurthy, C. Schiepers, and T. Cloughesy. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 47(6):904–911, June 2006.
- J. K. Cheng, C. Bevington, A. Rahmim, I. Klyuzhin, J. Matthews, R. Boellaard, and V. Sossi. Dynamic PET image reconstruction utilizing intrinsic data-driven HYPR4D denoising kernel. *Medical Physics*, 48(5): 2230–2244, May 2021. doi: 10.1002/mp.14751.
- S. R. Cherry, T. Jones, J. S. Karp, J. Qi, W. W. Moses, and R. D. Badawi. Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(1):3–12, Jan. 2018. doi: 10.2967/jnumed.116.184028.
- J. Choe, S. M. Lee, K.-H. Do, G. Lee, J.-G. Lee, S. M. Lee, and J. B. Seo. Deep Learning-based Image Conversion of CT Reconstruction Kernels Improves Radiomics Reproducibility for Pulmonary Nodules or Masses. *Radiology*, 292(2):365–373, Aug. 2019. doi: 10.1148/radiol.2019181960.

-
- A. D. Chouakria and P. N. Nagabhushan. Adaptive dissimilarity index for measuring time series proximity. *Advances in Data Analysis and Classification*, 1(1):5–21, Feb. 2007. doi: 10.1007/s11634-006-0004-6.
- B. T. Christian, N. T. Vandehey, J. M. Floberg, and C. A. Mistretta. Dynamic PET Denoising with HYPR Processing. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(7):1147–1154, July 2010. doi: 10.2967/jnumed.109.073999.
- Chuanyong Bai, Ling Shao, A. Da Silva, and Zuo Zhao. A generalized model for the conversion from ct numbers to linear attenuation coefficients. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 50(5):1510–1515, Oct. 2003. doi: 10.1109/TNS.2003.817281.
- F. Cicone, L. Carideo, G. Minniti, and F. Scopinaro. The mean striatal 18F-DOPA uptake is not a reliable cut-off threshold for biological tumour volume definition of glioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(5):1051–1053, May 2019a. doi: 10.1007/s00259-019-4276-4.
- F. Cicone, L. Carideo, C. Scaringi, A. Arcella, F. Giangaspero, F. Scopinaro, and G. Minniti. 18F-DOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma. *Annals of Nuclear Medicine*, 33(4):295–302, Apr. 2019b. doi: 10.1007/s12149-018-01328-3.
- A. Clement. *La caractérisation de la mutation IDH1R¹³²H dans un modèle de gliome humain de haut grade par imagerie multimodale, une étude translationnelle in vitro et in vivo*. PhD thesis, Université de Lorraine, Nancy, 2020.
- M. Conti and L. Eriksson. Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion. *EJNMMI Physics*, 3(1):8, Dec. 2016. doi: 10.1186/s40658-016-0144-5.
- J. Corral Acero, E. Zacur, H. Xu, R. Ariga, A. Bueno-Orovio, P. Lamata, and V. Grau. SMOD - Data Augmentation Based on Statistical Models of Deformation to Enhance Segmentation in 2D Cine Cardiac MRI. In Y. Coudière, V. Ozenne, E. Vigmond, and N. Zemzemi, editors, *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, volume 11504, pages 361–369. Springer International Publishing, Cham, 2019. ISBN 978-3-030-21948-2 978-3-030-21949-9. doi: 10.1007/978-3-030-21949-9_39. Series Title: Lecture Notes in Computer Science.
- J.-M. Correias, P. N. Burns, X. Lai, and X. Qi. Infusion Versus Bolus of an Ultrasound Contrast Agent : In Vivo Dose-Response Measurements of BR1. *Investigative Radiology*, 35(1), 2000.
- N. Costes, A. Dagher, K. Larcher, A. C. Evans, D. L. Collins, and A. Reilhac. Motion correction of multi-frame PET data in neuroreceptor mapping: Simulation based validation. *NeuroImage*, 47(4):1496–1505, Oct. 2009. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.052.
- M. Cui, R. I. Zorrilla-Veloz, J. Hu, B. Guan, and X. Ma. Diagnostic Accuracy of PET for Differentiating True Glioma Progression From Post Treatment-Related Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 12:671867, May 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.671867.
- V. J. Cunningham, S. P. Hume, G. R. Price, R. G. Ahier, J. E. Cremer, and A. K. P. Jones. Compartmental Analysis of Diprenorphine Binding to Opiate Receptors in the Rat in vivo and its Comparison with Equilibrium Data in vitro. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 11(1):1–9, Jan. 1991. doi: 10.1038/jcbfm.1991.1.
- M. Cuturi and M. Blondel. Soft-DTW: a Differentiable Loss Function for Time-Series. In D. Precup and Y. W. Teh, editors, *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning*, volume 70 of *Proceedings of Machine Learning Research*, pages 894–903. PMLR, Aug. 2017.

-
- R. Da-ano, I. Masson, F. Lucia, M. Doré, P. Robin, J. Alfieri, C. Rousseau, A. Mervoyer, C. Reinhold, J. Castelli, R. De Crevoisier, J. F. Rameé, O. Pradier, U. Schick, D. Visvikis, and M. Hatt. Performance comparison of modified ComBat for harmonization of radiomic features for multicenter studies. *Scientific Reports*, 10(1):10248, Dec. 2020. doi: 10.1038/s41598-020-66110-w.
- R. Da-Ano, D. Visvikis, and M. Hatt. Harmonization strategies for multicenter radiomics investigations. *Physics in Medicine & Biology*, 65(24):24TR02, Dec. 2020. doi: 10.1088/1361-6560/aba798.
- R. Da-ano, F. Lucia, I. Masson, R. Abgral, J. Alfieri, C. Rousseau, A. Mervoyer, C. Reinhold, O. Pradier, U. Schick, D. Visvikis, and M. Hatt. A transfer learning approach to facilitate ComBat-based harmonization of multicentre radiomic features in new datasets. *PLOS ONE*, 16(7):e0253653, July 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0253653.
- B. Dadone-Montaudié, D. Ambrosetti, M. Dufour, J. Darcourt, F. Almairac, J. Coyne, T. Virolle, O. Humbert, and F. Burel-Vandenbos. [18F] FDOPA standardized uptake values of brain tumors are not exclusively dependent on LAT1 expression. *PloS One*, 12(9):e0184625, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0184625.
- X. Dai, Y. Lei, Y. Liu, T. Wang, L. Ren, W. J. Curran, P. Patel, T. Liu, and X. Yang. Intensity non-uniformity correction in MR imaging using residual cycle generative adversarial network. *Physics in Medicine & Biology*, 65(21):215025, Nov. 2020. doi: 10.1088/1361-6560/abb31f.
- C. Debus, A. Afshar-Oromieh, R. Floca, M. Ingrisich, M. Knoll, J. Debus, U. Haberkorn, and A. Abdollahi. Feasibility and robustness of dynamic 18F-FET PET based tracer kinetic models applied to patients with recurrent high-grade glioma prior to carbon ion irradiation. *Scientific Reports*, 8(1):14760, Dec. 2018. doi: 10.1038/s41598-018-33034-5.
- E. R. DeLong, D. M. DeLong, and D. L. Clarke-Pearson. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics*, 44(3):837, Sept. 1988. doi: 10.2307/2531595.
- O. V. Demler, M. J. Pencina, and R. B. D'Agostino. Misuse of DeLong test to compare AUCs for nested models. *Statistics in Medicine*, 31(23):2577–2587, Oct. 2012. doi: 10.1002/sim.5328.
- J. den Hoff, F. Hofheinz, L. Oehme, G. Schramm, J. Langner, B. Beuthien-Baumann, J. Steinbach, and J. Kotzerke. Dual time point based quantification of metabolic uptake rates in 18F-FDG PET. *EJNMMI Research*, 3(1):16, 2013. doi: 10.1186/2191-219X-3-16.
- A. Depeursinge and J. Fageot. Biomedical Texture Operators and Aggregation Functions. In *Biomedical Texture Analysis*, pages 55–94. Elsevier, 2017. ISBN 978-0-12-812133-7. doi: 10.1016/B978-0-12-812133-7.00003-X.
- A. Dimitrakopoulou-Strauss, L. Pan, and C. Sachpekidis. Kinetic modeling and parametric imaging with dynamic PET for oncological applications: general considerations, current clinical applications, and future perspectives. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(1):21–39, Jan. 2021. doi: 10.1007/s00259-020-04843-6.
- N. Dowson, C. Baker, P. Thomas, J. Smith, S. Puttick, C. Bell, O. Salvado, and S. Rose. Federated optimisation of kinetic analysis problems. *Medical Image Analysis*, 35:116–132, Jan. 2017. doi: 10.1016/j.media.2016.06.019.

-
- R. Drzymala, R. Mohan, L. Brewster, J. Chu, M. Goitein, W. Harms, and M. Urie. Dose-volume histograms. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 21(1):71–78, May 1991. doi: 10.1016/0360-3016(91)90168-4.
- J. Dutta, R. M. Leahy, and Q. Li. Non-Local Means Denoising of Dynamic PET Images. *PLoS ONE*, 8(12): e81390, Dec. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0081390.
- 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, G. 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 R. B. Jenkins. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *The New England Journal of Medicine*, 372(26):2499–2508, June 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1407279.
- B. Efron. Estimating the Error Rate of a Prediction Rule: Improvement on Cross-Validation. *Journal of the American Statistical Association*, 78(382):316–331, June 1983. doi: 10.1080/01621459.1983.10477973.
- B. Efron and R. Tibshirani. Improvements on Cross-Validation: The 632+ Bootstrap Method. *Journal of the American Statistical Association*, 92(438):548–560, June 1997. doi: 10.1080/01621459.1997.10474007.
- I. El Naqa, P. Grigsby, A. Apte, E. Kidd, E. Donnelly, D. Khullar, S. Chaudhari, D. Yang, M. Schmitt, R. Laforest, W. Thorstad, and J. Deasy. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognition*, 42(6):1162–1171, June 2009. doi: 10.1016/j.patcog.2008.08.011.
- N. Elie, N. Lassau, P. Peronneau, and V. Rouffiac. Method and system for quantification of tumoral vascularization, Aug. 2008.
- K. Erlandsson, I. Buvat, P. H. Pretorius, B. A. Thomas, and B. F. Hutton. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Physics in Medicine and Biology*, 57(21):R119–R159, Nov. 2012. doi: 10.1088/0031-9155/57/21/R119.
- D. Feng. A Technique for Extracting Physiological Parameters and the Required Input Function Simultaneously from PET Image Measurements: Theory and Simulation Study. *IEEE TRANSACTIONS ON INFORMATION TECHNOLOGY IN BIOMEDICINE*, 1(4):12, 1997.
- M. Fernández-Delgado, E. Cernadas, S. Barro, and D. Amorim. Do we Need Hundreds of Classifiers to Solve Real World Classification Problems? *Journal of Machine Learning Research*, 15(90):3133–3181, 2014.
- J.-P. Fortin, D. Parker, B. Tunç, T. Watanabe, M. A. Elliott, K. Ruparel, D. R. Roalf, T. D. Satterthwaite, R. C. Gur, R. E. Gur, R. T. Schultz, R. Verma, and R. T. Shinohara. Harmonization of multi-site diffusion tensor imaging data. *NeuroImage*, 161:149–170, Nov. 2017. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.08.047.
- R. S. J. Frackowiak, G.-L. Lenzi, T. Jones, and J. D. Heather. Quantitative Measurement of Regional Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism in Man Using ^{15}O and Positron Emission Tomography: Theory, Procedure, and Normal Values. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 4(6):727–736, Dec. 1980. doi: 10.1097/00004728-198012000-00001.

-
- B. J. Fueger, J. Czernin, T. Cloughesy, D. H. Silverman, C. L. Geist, M. A. Walter, C. Schiepers, P. Nghiemphu, A. Lai, M. E. Phelps, and W. Chen. Correlation of 6-18F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(10): 1532–1538, Oct. 2010. doi: 10.2967/jnumed.110.078592.
- P. E. Galavis, C. Hollensen, N. Jallow, B. Paliwal, and R. Jeraj. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncologica*, 49(7): 1012–1016, Oct. 2010. doi: 10.3109/0284186X.2010.498437.
- N. Galldiks, G. Stoffels, C. P. Filss, M. D. Piroth, M. Sabel, M. I. Ruge, H. Herzog, N. J. Shah, G. R. Fink, H. H. Coenen, and K.-J. Langen. Role of O-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET for Differentiation of Local Recurrent Brain Metastasis from Radiation Necrosis. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(9):1367–1374, Sept. 2012. doi: 10.2967/jnumed.112.103325.
- N. Galldiks, G. Stoffels, C. Filss, M. Rapp, T. Blau, C. Tscherpel, G. Ceccon, V. Dunkl, M. Weinzierl, M. Stoffel, M. Sabel, G. R. Fink, N. J. Shah, and K.-J. Langen. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro-Oncology*, 17(9): 1293–1300, Sept. 2015. doi: 10.1093/neuonc/nov088.
- N. Galldiks, M. Unterrainer, N. Judov, G. Stoffels, M. Rapp, P. Lohmann, F. Vettermann, V. Dunkl, B. Suchorska, J. C. Tonn, F.-W. Kreth, G. R. Fink, P. Bartenstein, K.-J. Langen, and N. L. Albert. Photopenic defects on O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine PET: clinical relevance in glioma patients. *Neuro-Oncology*, 21(10):1331–1338, 2019a. doi: 10.1093/neuonc/noz083.
- N. Galldiks, A. Verger, T. Zaragori, M. Unterrainer, B. Suchorska, P. Lohmann, J. C. Tonn, K.-J. Langen, and N. L. Albert. Comment on "Hypometabolic gliomas on FET-PET-is there an inverted U-curve for survival?". *Neuro-Oncology*, 21(12):1612–1613, 2019b. doi: 10.1093/neuonc/noz173.
- R. Gillies, A. Anderson, R. Gatenby, and D. Morse. The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again. *Clinical Radiology*, 65(7):517–521, July 2010. doi: 10.1016/j.crad.2010.04.005.
- M. Ginet, T. Zaragori, P.-Y. Marie, V. Roch, G. Gauchotte, F. Rech, M. Blonski, Z. Lamiral, L. Taillandier, L. Imbert, and A. Verger. Integration of dynamic parameters in the analysis of 18F-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(6):1381–1390, June 2020. doi: 10.1007/s00259-019-04509-y.
- A. Girard, H. Saint-Jalmes, N. Chaboub, P.-J. L. Reste, A. Metais, A. Devillers, F. L. Jeune, and X. Palard-Novello. Optimization of time frame binning for FDOPA uptake quantification in glioma. *PLOS ONE*, 15(4):e0232141, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0232141. Publisher: Public Library of Science.
- A. Girard, P.-J. Le Reste, A. Metais, N. Chaboub, A. Devillers, H. Saint-Jalmes, F. L. Jeune, and X. Palard-Novello. Additive Value of Dynamic FDOPA PET/CT for Glioma Grading. *Frontiers in Medicine*, 8:705996, July 2021. doi: 10.3389/fmed.2021.705996.
- G. Glatting, P. Kletting, S. N. Reske, K. Hohl, and C. Ring. Choosing the optimal fit function: Comparison of the Akaike information criterion and the F-test: Choosing the optimal fit function. *Medical Physics*, 34(11):4285–4292, Oct. 2007. doi: 10.1118/1.2794176.

-
- S. S. V. Golla, M. Lubberink, B. N. M. van Berckel, A. A. Lammertsma, and R. Boellaard. Partial volume correction of brain PET studies using iterative deconvolution in combination with HYPR denoising. *EJNMMI Research*, 7(1):36, Dec. 2017. doi: 10.1186/s13550-017-0284-1.
- I. Goodfellow, J. Pouget-Abadie, M. Mirza, B. Xu, D. Warde-Farley, S. Ozair, A. Courville, and Y. Bengio. Generative Adversarial Nets. In Z. Ghahramani, M. Welling, C. Cortes, N. Lawrence, and K. Q. Weinberger, editors, *Advances in Neural Information Processing Systems*, volume 27. Curran Associates, Inc., 2014.
- M. Graham, L. Peterson, and R. Hayward. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nuclear Medicine and Biology*, 27(7):647–655, Oct. 2000. doi: 10.1016/S0969-8051(00)00143-8.
- H. Guo, R. A. Renaut, K. Chen, and E. Reiman. FDG–PET parametric imaging by total variation minimization. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 33(4):295–303, June 2009. doi: 10.1016/j.compmedimag.2009.01.005.
- I. Guyon and A. Elisseeff. An Introduction to Variable and Feature Selection. *Journal of Machine Learning Research*, 3:1157–1182, 2003.
- F. Hashimoto, H. Ohba, K. Ote, A. Kakimoto, H. Tsukada, and Y. Ouchi. 4D deep image prior: dynamic PET image denoising using an unsupervised four-dimensional branch convolutional neural network. *Physics in Medicine & Biology*, 66(1):015006, Jan. 2021. doi: 10.1088/1361-6560/abcd1a.
- T. Hastie, R. Tibshirani, and J. Friedman. *The Elements of Statistical Learning*. Springer Series in Statistics. Springer New York, New York, NY, 2009. ISBN 978-0-387-84857-0 978-0-387-84858-7. doi: 10.1007/978-0-387-84858-7.
- M. Hatt, C. Cheze le Rest, A. Turzo, C. Roux, and D. Visvikis. A Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Segmentation Approach for Volume Determination in PET. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(6): 881–893, June 2009. doi: 10.1109/TMI.2008.2012036.
- M. Hatt, C. Cheze-le Rest, A. van Baardwijk, P. Lambin, O. Pradier, and D. Visvikis. Impact of Tumor Size and Tracer Uptake Heterogeneity in ¹⁸F-FDG PET and CT Non–Small Cell Lung Cancer Tumor Delineation. *Journal of Nuclear Medicine*, 52(11):1690–1697, Nov. 2011. doi: 10.2967/jnumed.111.092767.
- M. Hatt, F. Tixier, C. Cheze Le Rest, O. Pradier, and D. Visvikis. Robustness of intratumour ¹⁸F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(11):1662–1671, Oct. 2013. doi: 10.1007/s00259-013-2486-8.
- M. Hatt, J. A. Lee, C. R. Schmidlein, I. E. Naqa, C. Caldwell, E. De Bernardi, W. Lu, S. Das, X. Geets, V. Gregoire, R. Jeraj, M. P. MacManus, O. R. Mawlawi, U. Nestle, A. B. Pugachev, H. Schöder, T. Shepherd, E. Spezi, D. Visvikis, H. Zaidi, and A. S. Kirov. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211. *Medical Physics*, 44(6):e1–e42, June 2017a. doi: 10.1002/mp.12124.
- M. Hatt, F. Tixier, L. Pierce, P. E. Kinahan, C. C. Le Rest, and D. Visvikis. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present. . . any future? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(1):151–165, Jan. 2017b. doi: 10.1007/s00259-016-3427-0.

-
- M. Hatt, C. C. Le Rest, F. Tixier, B. Badic, U. Schick, and D. Visvikis. Radiomics: Data Are Also Images. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 60(Suppl 2):38S–44S, Sept. 2019. doi: 10.2967/jnumed.118.220582.
- J. Haubold, A. Demircioglu, M. Gratz, M. Glas, K. Wrede, U. Sure, G. Antoch, K. Keyvani, M. Nittka, S. Kannengiesser, V. Gulani, M. Griswold, K. Herrmann, M. Forsting, F. Nensa, and L. Umutlu. Non-invasive tumor decoding and phenotyping of cerebral gliomas utilizing multiparametric 18F-FET PET-MRI and MR Fingerprinting. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(6):1435–1445, June 2020. doi: 10.1007/s00259-019-04602-2.
- M. E. Hegi, A.-C. Diserens, T. Gorlia, M.-F. Hamou, N. de Tribolet, M. Weller, J. M. Kros, J. A. Hainfellner, W. Mason, L. Mariani, J. E. Bromberg, P. Hau, R. O. Mirimanoff, J. G. Cairncross, R. C. Janzer, and R. Stupp. *MGMT* Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352(10):997–1003, Mar. 2005. doi: 10.1056/NEJMoa043331.
- W. D. Heiss, K. Wienhard, R. Wagner, H. Lanfermann, A. Thiel, K. Herholz, and U. Pietrzyk. F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 37(7):1180–1182, July 1996.
- K. Herholz, T. Holzer, B. Bauer, R. Schroder, J. Voges, R. I. Ernestus, G. Mendoza, G. Weber-Luxenburger, J. Lottgen, A. Thiel, K. Wienhard, and W. D. Heiss. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology*, 50(5):1316–1322, May 1998. doi: 10.1212/WNL.50.5.1316.
- K. Herrmann, J. Czernin, T. Cloughesy, A. Lai, K. L. Pomykala, M. R. Benz, A. K. Buck, M. E. Phelps, and W. Chen. Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. *Neuro-Oncology*, 16(4):603–609, Apr. 2014. doi: 10.1093/neuonc/not166.
- J. M. Hoffman, W. P. Melega, T. C. Hawk, S. C. Grafton, A. Luxen, D. K. Mahoney, J. R. Barrio, S. C. Huang, J. C. Mazziotta, and M. E. Phelps. The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 33(8):1472–1477, Aug. 1992.
- F. Hofheinz, J. Langner, B. Beuthien-Baumann, L. Oehme, J. Steinbach, J. Kotzerke, and J. van den Hoff. Suitability of bilateral filtering for edge-preserving noise reduction in PET. *EJNMMI Research*, 1(1):23, Oct. 2011. doi: 10.1186/2191-219X-1-23.
- C. Hognon, F. Tixier, O. Gallinato, T. Colin, D. Visvikis, and V. Jaouen. Standardization of Multicentric Image Datasets with Generative Adversarial Networks. page 3, Oct. 2019.
- J. Hua, Z. Xiong, J. Lowey, E. Suh, and E. R. Dougherty. Optimal number of features as a function of sample size for various classification rules. *Bioinformatics*, 21(8):1509–1515, Apr. 2005. doi: 10.1093/bioinformatics/bti171. Publisher: Oxford Academic.
- S. C. Huang, J. R. Barrio, D. Yu, B. Chen, S. Grafton, W. P. Melega, J. M. Hoffman, N. Satyamurthy, J. C. Mazziotta, and M. E. Phelps. Modelling approach for separating blood time activity curves in positron emission tomographic studies. *Physics in Medicine and Biology*, 36(6):749–761, June 1991a. doi: 10.1088/0031-9155/36/6/004.

-
- S.-C. Huang, D.-C. Yu, J. R. Barrio, S. Grafton, W. P. Melega, J. M. Hoffman, N. Satyamurthy, J. C. Mazziotta, and M. E. Phelps. Kinetics and Modeling of I-6-[¹⁸F]Fluoro-DOPA in Human Positron Emission Tomographic Studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 11(6):898–913, Nov. 1991b. doi: 10.1038/jcbfm.1991.155.
- H. Hudson and R. Larkin. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 13(4):601–609, Dec. 1994. doi: 10.1109/42.363108.
- G. Hughes. On the mean accuracy of statistical pattern recognizers. *IEEE Transactions on Information Theory*, 14(1):55–63, Jan. 1968. doi: 10.1109/TIT.1968.1054102.
- O. Humbert, V. Bourg, L. Mondot, J. Gal, P.-Y. Bondiau, D. Fontaine, E. Saada-Bouزيد, M. Paquet, D. Chardin, F. Almairac, F. Vandenbos, and J. Darcourt. 18F-DOPA PET/CT in brain tumors: impact on multidisciplinary brain tumor board decisions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(3):558–568, Mar. 2019. doi: 10.1007/s00259-018-4240-8.
- I. Häggström, B. J. Beattie, and C. R. Schmidtlein. Dynamic PET simulator via tomographic emission projection for kinetic modeling and parametric image studies. *Medical Physics*, 43(6):3104–3116, June 2016. doi: 10.1118/1.4950883.
- O. Ikeda, Y. Yamashita, S. Morishita, T. Kido, M. Kitajima, K. Okamura, S. Fukuda, and M. Takahashi. Characterization of Breast Masses by Dynamic Enhanced MR Imaging: A logistic regression analysis. *Acta Radiologica*, 40(6):585–592, Nov. 1999. doi: 10.3109/02841859909175592.
- F. Isensee, P. F. Jaeger, S. A. A. Kohl, J. Petersen, and K. H. Maier-Hein. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nature Methods*, 18(2):203–211, Feb. 2021. doi: 10.1038/s41592-020-01008-z. Number: 2 Publisher: Nature Publishing Group.
- P. Isola, J.-Y. Zhu, T. Zhou, and A. A. Efros. Image-to-Image Translation with Conditional Adversarial Networks. *arXiv:1611.07004 [cs]*, Nov. 2018. arXiv: 1611.07004.
- P. Jafari and F. Azuaje. An assessment of recently published gene expression data analyses: reporting experimental design and statistical factors. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 6(1):27, Dec. 2006. doi: 10.1186/1472-6947-6-27.
- S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assié, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardiès, P. M. Bloomfield, D. Brasse, V. Breton, P. Bruyndonckx, I. Buvat, A. F. Chatziioannou, Y. Choi, Y. H. Chung, C. Comtat, D. Donnarieix, L. Ferrer, S. J. Glick, C. J. Groiselle, D. Guez, P.-F. Honore, S. Kerhoas-Cavata, A. S. Kirov, V. Kohli, M. Koole, M. Krieguer, D. J. v. d. Laan, F. Lamare, G. Langeron, C. Lartizien, D. Lazaro, M. C. Maas, L. Maigne, F. Mayet, F. Melot, C. Merheb, E. Pennacchio, J. Perez, U. Pietrzyk, F. R. Rannou, M. Rey, D. R. Schaart, C. R. Schmidtlein, L. Simon, T. Y. Song, J.-M. Vieira, D. Visvikis, R. V. d. Walle, E. Wieërs, and C. Morel. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Physics in Medicine and Biology*, 49(19):4543–4561, Oct. 2004. doi: 10.1088/0031-9155/49/19/007.
- S. Jan, D. Benoit, E. Becheva, T. Carlier, F. Cassol, P. Descourt, T. Frisson, L. Grevillot, L. Guigues, L. Maigne, C. Morel, Y. Perrot, N. Rehfeld, D. Sarrut, D. R. Schaart, S. Stute, U. Pietrzyk, D. Visvikis, N. Zahra, and I. Buvat. GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56(4):881–901, Feb. 2011. doi: 10.1088/0031-9155/56/4/001.

-
- N. L. Jansen, V. Graute, L. Armbruster, B. Suchorska, J. Lutz, S. Eigenbrod, P. Cumming, P. Bartenstein, J.-C. Tonn, F. W. Kreth, and C. la Fougère. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(6):1021–1029, June 2012. doi: 10.1007/s00259-012-2109-9.
- N. L. Jansen, B. Suchorska, V. Wenter, S. Eigenbrod, C. Schmid-Tannwald, A. Zwergal, M. Niyazi, M. Drexler, P. Bartenstein, O. Schnell, J.-C. Tonn, N. Thon, F.-W. Kreth, and C. la Fougère. Dynamic ¹⁸F-FET PET in Newly Diagnosed Astrocytic Low-Grade Glioma Identifies High-Risk Patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(2):198–203, Feb. 2014. doi: 10.2967/jnumed.113.122333.
- N. L. Jansen, B. Suchorska, V. Wenter, C. Schmid-Tannwald, A. Todica, S. Eigenbrod, M. Niyazi, J.-C. Tonn, P. Bartenstein, F.-W. Kreth, and C. la Fougère. Prognostic Significance of Dynamic 18F-FET PET in Newly Diagnosed Astrocytic High-Grade Glioma. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(1):9–15, Jan. 2015. doi: 10.2967/jnumed.114.144675.
- L. Janvier, P. Olivier, M. Blonski, O. Morel, J.-M. Vignaud, G. Karcher, L. Taillandier, and A. Verger. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clinical Nuclear Medicine*, 40(9):e429–e435, Sept. 2015. doi: 10.1097/RLU.0000000000000897.
- W. Jentzen, L. Freudenberg, E. G. Eising, M. Heinze, W. Brandau, and A. Bockisch. Segmentation of PET volumes by iterative image thresholding. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 48(1):108–114, Jan. 2007.
- Y. Jian, B. Planeta, and R. E. Carson. Evaluation of bias and variance in low-count OSEM list mode reconstruction. *Physics in Medicine and Biology*, 60(1):15–29, Jan. 2015. doi: 10.1088/0031-9155/60/1/15.
- W. E. Johnson, C. Li, and A. Rabinovic. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics*, 8(1):118–127, Jan. 2007. doi: 10.1093/biostatistics/kxj037.
- K. M. Jones, M. D. Pagel, and J. Cárdenas-Rodríguez. Linearization improves the repeatability of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 47:16–24, Apr. 2018. doi: 10.1016/j.mri.2017.11.002.
- P. M. Joseph. An Improved Algorithm for Reprojecting Rays through Pixel Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1(3):192–196, Nov. 1982. doi: 10.1109/TMI.1982.4307572.
- L. Jødal. Interpretation of Patlak plot, Feb. 2014. URL http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_patlak_interpretation.html.
- A. Kaalep, T. Sera, S. Rijnsdorp, M. Yaqub, A. Talsma, M. A. Lodge, and R. Boellaard. Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonisation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(8):1344–1361, July 2018. doi: 10.1007/s00259-018-3977-4.
- M. Kameyama and Y. Umeda-Kameyama. A kinetic solution for the paradoxical difference between F-Dopa and methionine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(13):2328–2330, Dec. 2017. doi: 10.1007/s00259-017-3796-z.

-
- S. Karunanithi, P. Sharma, A. Kumar, B. C. Khangembam, G. P. Bandopadhyaya, R. Kumar, D. K. Gupta, A. Malhotra, and C. Bal. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(7):1025–1035, July 2013. doi: 10.1007/s00259-013-2384-0.
- J.-H. Kim. Estimating classification error rate: Repeated cross-validation, repeated hold-out and bootstrap. *Computational Statistics & Data Analysis*, 53(11):3735–3745, Sept. 2009. doi: 10.1016/j.csda.2009.04.009.
- G. King and L. Zeng. Logistic Regression in Rare Events Data. *Political Analysis*, 9(2):137–163, 2001. doi: 10.1093/oxfordjournals.pan.a004868. Publisher: Cambridge University Press.
- R. Kohavi. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. In *Proceedings of the 14th international joint conference on Artificial intelligence - Volume 2*, pages 1137–1143, Montreal, Quebec, Canada, 1995. Morgan Kaufmann Publishers Inc.
- Z. Kong, J. Li, Z. Liu, Z. Liu, D. Zhao, X. Cheng, L. Li, Y. Lin, Y. Wang, J. Tian, and W. Ma. Radiomics signature based on FDG-PET predicts proliferative activity in primary glioma. *Clinical Radiology*, 74(10): 815.e15–815.e23, Oct. 2019a. doi: 10.1016/j.crad.2019.06.019.
- Z. Kong, Y. Lin, C. Jiang, L. Li, Z. Liu, Y. Wang, C. Dai, D. Liu, X. Qin, Y. Wang, Z. Liu, X. Cheng, J. Tian, and W. Ma. 18F-FDG-PET-based Radiomics signature predicts MGMT promoter methylation status in primary diffuse glioma. *Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, 19(1):58, Aug. 2019b. doi: 10.1186/s40644-019-0246-0.
- T. Koopman, N. Verburg, P. J. Pouwels, P. Wesseling, O. S. Hoekstra, P. C. De Witt Hamer, A. A. Lammertsma, M. Yaqub, and R. Boellaard. Quantitative parametric maps of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine kinetics in diffuse glioma. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 40(4):895–903, Apr. 2020. doi: 10.1177/0271678X19851878.
- G. Kovács. An empirical comparison and evaluation of minority oversampling techniques on a large number of imbalanced datasets. *Applied Soft Computing*, 83:105662, Oct. 2019. doi: 10.1016/j.asoc.2019.105662.
- C. Kratochwil, S. E. Combs, K. Leotta, A. Afshar-Oromieh, S. Rieken, J. Debus, U. Haberkorn, and F. L. Giesel. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncology*, 16(3):434–440, Mar. 2014. doi: 10.1093/neuonc/not199.
- D. Krstajic, L. J. Buturovic, D. E. Leahy, and S. Thomas. Cross-validation pitfalls when selecting and assessing regression and classification models. *Journal of Cheminformatics*, 6(1):10, Mar. 2014. doi: 10.1186/1758-2946-6-10.
- Y. Kumakura and P. Cumming. PET Studies of Cerebral Levodopa Metabolism: A Review of Clinical Findings and Modeling Approaches. *The Neuroscientist*, 15(6):635–650, Dec. 2009. doi: 10.1177/1073858409338217. Publisher: SAGE Publications Inc STM.
- M. Kunz, N. L. Albert, M. Unterrainer, C. la Fougere, R. Egensperger, U. Schüller, J. Lutz, S. Kreth, J.-C. Tonn, F.-W. Kreth, and N. Thon. Dynamic 18F-FET PET is a powerful imaging biomarker in gadolinium-negative gliomas. *Neuro-Oncology*, 21(2):274–284, Feb. 2019. doi: 10.1093/neuonc/noy098.
- P. Lambin, E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar, S. Carvalho, R. G. van Stiphout, P. Granton, C. M. Zegers, R. Gillies, R. Boellard, A. Dekker, and H. J. Aerts. Radiomics: Extracting more information from medical

-
- images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer*, 48(4):441–446, Mar. 2012. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- A. A. Lammertsma and S. P. Hume. Simplified Reference Tissue Model for PET Receptor Studies. *NeuroImage*, 4(3):153–158, Dec. 1996. doi: 10.1006/nimg.1996.0066.
- A. A. Lammertsma, R. J. S. Wise, T. C. S. Cox, D. G. T. Thomas, and T. Jones. Measurement of blood flow, oxygen utilisation, oxygen extraction ratio, and fractional blood volume in human brain tumours and surrounding oedematous tissue. *The British Journal of Radiology*, 58(692):725–734, Aug. 1985. doi: 10.1259/0007-1285-58-692-725.
- C. Lapa, T. Linsenmann, C. M. Monoranu, S. Samnick, A. K. Buck, C. Bluemel, J. Czernin, A. F. Kessler, G. A. Homola, R.-I. Ernestus, M. Löhner, and K. Herrmann. Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 55(10):1611–1616, Oct. 2014. doi: 10.2967/jnumed.114.140608.
- N. Lassau, S. Koscielny, L. Chami, M. Chebil, B. Benatsou, A. Roche, M. Ducreux, D. Malka, and V. Boige. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Early Evaluation of Response to Bevacizumab Therapy at Dynamic Contrast-enhanced US with Quantification—Preliminary Results. *Radiology*, 258(1):291–300, Jan. 2011. doi: 10.1148/radiol.10091870.
- N. Lassau, L. Chami, S. Koscielny, M. Chebil, C. Massard, B. Benatsou, S. Bidault, A. Cioffi, J.-Y. Blay, and A. Le Cesne. Quantitative functional imaging by Dynamic Contrast Enhanced Ultrasonography (DCE-US) in GIST patients treated with masatinib. *Investigational New Drugs*, 30(2):765–771, Apr. 2012. doi: 10.1007/s10637-010-9592-2.
- I. Law, N. L. Albert, J. Arbizu, R. Boellaard, A. Drzezga, N. Galldiks, C. la Fougère, K.-J. Langen, E. Lopci, V. Lowe, J. McConathy, H. H. Quick, B. Sattler, D. M. Schuster, J.-C. Tonn, and M. Weller. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMML procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(3):540–557, Mar. 2019. doi: 10.1007/s00259-018-4207-9.
- A. Le Pogam, H. Hanzouli, M. Hatt, C. Cheze Le Rest, and D. Visvikis. Denoising of PET images by combining wavelets and curvelets for improved preservation of resolution and quantitation. *Medical Image Analysis*, 17(8):877–891, Dec. 2013. doi: 10.1016/j.media.2013.05.005.
- R. T. H. Leijenaar, S. Carvalho, E. R. Velazquez, W. J. C. v. Elmpt, C. Parmar, O. S. Hoekstra, C. J. Hoekstra, R. Boellaard, A. L. A. J. Dekker, R. J. Gillies, H. J. W. L. Aerts, and P. Lambin. Stability of FDG-PET Radiomics features: An integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncologica*, 52(7):1391–1397, Oct. 2013. doi: 10.3109/0284186X.2013.812798.
- R. T. H. Leijenaar, G. Nalbantov, S. Carvalho, W. J. C. v. Elmpt, E. G. C. Troost, R. Boellaard, H. J. W. L. Aerts, R. J. Gillies, and P. Lambin. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Scientific Reports*, 5(1):1–10, Aug. 2015. doi: 10.1038/srep11075.
- C. W. Lerche, T. Radomski, P. Lohmann, L. Caldeira, C. R. Brambilla, L. Tellmann, J. Scheins, E. R. Kops, N. Galldiks, K.-J. Langen, H. Herzog, and N. Jon Shah. A Linearized Fit Model for Robust Shape Parameterization of FET-PET TACs. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, pages 1–1, 2021. doi: 10.1109/TMI.2021.3067169.

-
- L. Li, W. Mu, Y. Wang, Z. Liu, Z. Liu, Y. Wang, W. Ma, Z. Kong, S. Wang, X. Zhou, W. Wei, X. Cheng, Y. Lin, and J. Tian. A Non-invasive Radiomic Method Using 18F-FDG PET Predicts Isocitrate Dehydrogenase Genotype and Prognosis in Patients With Glioma. *Frontiers in Oncology*, 9:1183, Nov. 2019. doi: 10.3389/fonc.2019.01183.
- F. Liesche, M. Lukas, C. Preibisch, K. Shi, J. Schlegel, B. Meyer, M. Schwaiger, C. Zimmer, S. Förster, J. Gempt, and T. Pyka. 18F-Fluoroethyl-tyrosine uptake is correlated with amino acid transport and neo-vascularization in treatment-naive glioblastomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(10):2163–2168, Sept. 2019. doi: 10.1007/s00259-019-04407-3.
- T.-Y. Lin, P. Goyal, R. Girshick, K. He, and P. Dollár. Focal Loss for Dense Object Detection. *arXiv:1708.02002 [cs]*, Feb. 2018. arXiv: 1708.02002.
- J. Logan. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. *Nuclear Medicine and Biology*, 27(7):661–670, Oct. 2000. doi: 10.1016/s0969-8051(00)00137-2.
- J. Logan, J. S. Fowler, N. D. Volkow, A. P. Wolf, S. L. Dewey, D. J. Schlyer, R. R. MacGregor, R. Hitzemann, B. Bendriem, S. J. Gatley, and D. R. Christman. Graphical Analysis of Reversible Radioligand Binding from Time—Activity Measurements Applied to [N - 11 C-Methyl]-(-)-Cocaine PET Studies in Human Subjects. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 10(5):740–747, Sept. 1990. doi: 10.1038/jcbfm.1990.127.
- P. Lohmann, H. Herzog, E. Rota Kops, G. Stoffels, N. Judov, C. Filss, N. Galldiks, L. Tellmann, C. Weiss, M. Sabel, H. H. Coenen, N. J. Shah, and K.-J. Langen. Dual-time-point O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *European Radiology*, 25(10):3017–3024, Oct. 2015. doi: 10.1007/s00330-015-3691-6.
- P. Lohmann, C. Lerche, E. K. Bauer, J. Steger, G. Stoffels, T. Blau, V. Dunkl, M. Kocher, S. Viswanathan, C. P. Filss, C. Stegmayr, M. I. Ruge, B. Neumaier, N. J. Shah, G. R. Fink, K.-J. Langen, and N. Galldiks. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Scientific Reports*, 8(1):13328, Dec. 2018. doi: 10.1038/s41598-018-31806-7.
- P. Lohmann, M. A. Elahmadawy, R. Gutsche, J.-M. Werner, E. K. Bauer, G. Ceccon, M. Kocher, C. W. Lerche, M. Rapp, G. R. Fink, N. J. Shah, K.-J. Langen, and N. Galldiks. FET PET Radiomics for Differentiating Pseudoprogression from Early Tumor Progression in Glioma Patients Post-Chemoradiation. *Cancers*, 12(12):3835, Dec. 2020a. doi: 10.3390/cancers12123835.
- P. Lohmann, N. Galldiks, M. Kocher, A. Heinzl, C. P. Filss, C. Stegmayr, F. M. Mottaghy, G. R. Fink, N. Jon Shah, and K.-J. Langen. Radiomics in neuro-oncology: Basics, workflow, and applications. *Methods (San Diego, Calif.)*, June 2020b. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.06.003.
- I. Lopes Alves, S. K. Meles, A. T. Willemsen, R. A. Dierckx, A. M. Marques da Silva, K. L. Leenders, and M. Koole. Dual time point method for the quantification of irreversible tracer kinetics: A reference tissue approach applied to [18 F]-FDOPA brain PET. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 37(9): 3124–3134, Sept. 2017. doi: 10.1177/0271678X16684137.
- D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvett, B. W. Scheithauer, and P. Kleihues. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, 114(2):97–109, July 2007. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.

-
- D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W. K. Cavenee, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, P. Kleihues, and D. W. Ellison. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6):803–820, June 2016. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling, D. J. Brat, I. A. Cree, D. Figarella-Branger, C. Hawkins, H. K. Ng, S. M. Pfister, G. Reifenberger, R. Soffietti, A. von Deimling, and D. W. Ellison. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, page noab106, June 2021. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- P. Lovinfosse, D. Visvikis, R. Hustinx, and M. Hatt. FDG PET radiomics: a review of the methodological aspects. *Clinical and Translational Imaging*, 6(5):379–391, Oct. 2018. doi: 10.1007/s40336-018-0292-9.
- L. Lu, W. Lv, J. Jiang, J. Ma, Q. Feng, A. Rahmim, and W. Chen. Robustness of Radiomic Features in [11C]Choline and [18F]FDG PET/CT Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma: Impact of Segmentation and Discretization. *Molecular Imaging and Biology*, 18(6):935–945, Dec. 2016. doi: 10.1007/s11307-016-0973-6.
- S. M. Lundberg and S.-I. Lee. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 30:4765–4774, 2017.
- A. L. Maas. Rectifier Nonlinearities Improve Neural Network Acoustic Models. In *ICML Workshop on Deep Learning for Audio, Speech, and Language Processing*, 2013.
- E. Mandonnet, J.-Y. Delattre, M.-L. Tanguy, K. R. Swanson, A. F. Carpentier, H. Duffau, P. Cornu, R. Van Effenterre, E. C. Alvord, and L. Capelle. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Annals of Neurology*, 53(4):524–528, Apr. 2003. doi: 10.1002/ana.10528.
- P. J. Markiewicz, J. C. Matthews, J. Ashburner, D. M. Cash, D. L. Thomas, E. De Vita, A. Barnes, M. J. Cardoso, M. Modat, R. Brown, K. Thielemans, C. da Costa-Luis, I. Lopes Alves, J. D. Gispert, M. E. Schmidt, P. Marsden, A. Hammers, S. Ourselin, and F. Barkhof. Uncertainty analysis of MR-PET image registration for precision neuro-PET imaging. *NeuroImage*, 232:117821, May 2021. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117821.
- C. Martens, O. Debeir, C. Decaestecker, T. Metens, L. Lebrun, G. Leurquin-Sterk, N. Trotta, S. Goldman, and G. Van Simaey. Voxelwise Principal Component Analysis of Dynamic [S-Methyl-11C]Methionine PET Data in Glioma Patients. *Cancers*, 13(10):2342, May 2021. doi: 10.3390/cancers13102342.
- G. D. Maurer, D. P. Brucker, G. Stoffels, K. Filipowski, C. P. Filss, F. M. Mottaghy, N. Galldiks, J. P. Steinbach, E. Hattingen, and K.-J. Langen. ¹⁸F-FET PET imaging in differentiating glioma progression from treatment-related changes – a single-center experience. *Journal of Nuclear Medicine*, page jnumed.119.234757, Sept. 2019. doi: 10.2967/jnumed.119.234757.
- W. P. Melega, S. T. Grafton, S.-C. Huang, N. Satyamurthy, M. E. Phelps, and J. R. Barrio. L-6-[¹⁸F]Fluoro-DOPA Metabolism in Monkeys and Humans: Biochemical Parameters for the Formulation of Tracer Kinetic Models with Positron Emission Tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 11(6): 890–897, Nov. 1991. doi: 10.1038/jcbfm.1991.154.
- B. H. Menze, A. Jakab, S. Bauer, J. Kalpathy-Cramer, K. Farahani, J. Kirby, Y. Burren, N. Porz, J. Slotboom, R. Wiest, L. Lanczi, E. Gerstner, M.-A. Weber, T. Arbel, B. B. Avants, N. Ayache, P. Buendia, D. L. Collins,

-
- N. Cordier, J. J. Corso, A. Criminisi, T. Das, H. Delingette, C. Demiralp, C. R. Durst, M. Dojat, S. Doyle, J. Festa, F. Forbes, E. Geremia, B. Glocker, P. Golland, X. Guo, A. Hamamci, K. M. Iftekharuddin, R. Jena, N. M. John, E. Konukoglu, D. Lashkari, J. A. Mariz, R. Meier, S. Pereira, D. Precup, S. J. Price, T. R. Raviv, S. M. S. Reza, M. Ryan, D. Sarikaya, L. Schwartz, H.-C. Shin, J. Shotton, C. A. Silva, N. Sousa, N. K. Subbanna, G. Szekely, T. J. Taylor, O. M. Thomas, N. J. Tustison, G. Unal, F. Vasseur, M. Wintermark, D. H. Ye, L. Zhao, B. Zhao, D. Zikic, M. Prastawa, M. Reyes, and K. Van Leemput. The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(10): 1993–2024, Oct. 2015. doi: 10.1109/TMI.2014.2377694.
- T. Merlin, S. Stute, D. Benoit, J. Bert, T. Carlier, C. Comtat, M. Filipovic, F. Lamare, and D. Visvikis. CASToR: a generic data organization and processing code framework for multi-modal and multi-dimensional tomographic reconstruction. *Physics in Medicine & Biology*, 63(18):185005, Sept. 2018a. doi: 10.1088/1361-6560/aadac1.
- T. Merlin, D. Visvikis, P. Fernandez, and F. Lamare. Dynamic PET image reconstruction integrating temporal regularization associated with respiratory motion correction for applications in oncology. *Physics in Medicine & Biology*, 63(4):045012, Feb. 2018b. doi: 10.1088/1361-6560/aaa86a.
- P. Millet, V. Ibáñez, J. Delforge, S. Pappata, and J. Guimón. Wavelet Analysis of Dynamic PET Data: Application to the Parametric Imaging of Benzodiazepine Receptor Concentration. *NeuroImage*, 11(5): 458–472, May 2000. doi: 10.1006/nimg.2000.0563.
- F. Milletari, N. Navab, and S.-A. Ahmadi. V-Net: Fully Convolutional Neural Networks for Volumetric Medical Image Segmentation. *arXiv:1606.04797 [cs]*, June 2016. arXiv: 1606.04797.
- S. Minaee, Y. Boykov, F. Porikli, A. Plaza, N. Kehtarnavaz, and D. Terzopoulos. Image Segmentation Using Deep Learning: A Survey. *arXiv:2001.05566 [cs]*, Apr. 2020. arXiv: 2001.05566.
- G. Modanwal, A. Vellal, M. Buda, and M. A. Mazurowski. MRI image harmonization using cycle-consistent generative adversarial network. In H. K. Hahn and M. A. Mazurowski, editors, *Medical Imaging 2020: Computer-Aided Diagnosis*, page 36, Houston, United States, Mar. 2020. SPIE. doi: 10.1117/12.2551301.
- A. M. Molinaro, R. Simon, and R. M. Pfeiffer. Prediction error estimation: a comparison of resampling methods. *Bioinformatics*, 21(15):3301–3307, Aug. 2005. doi: 10.1093/bioinformatics/bti499. Publisher: Oxford Academic.
- S. Morbelli, G. Esposito, J. Arbizu, H. Barthel, R. Boellaard, N. I. Bohnen, D. J. Brooks, J. Darcourt, J. C. Dickson, D. Douglas, A. Drzezga, J. Dubroff, O. Ekmekcioglu, V. Garibotto, P. Herscovitch, P. Kuo, A. Lammertsma, S. Pappata, I. Peñuelas, J. Seibyl, F. Semah, L. Tossici-Bolt, E. Van de Giessen, K. Van Laere, A. Varrone, M. Wanner, G. Zubal, and I. Law. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(8):1885–1912, July 2020. doi: 10.1007/s00259-020-04817-8.
- W. W. Moses. Fundamental limits of spatial resolution in PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 648:S236–S240, Aug. 2011. doi: 10.1016/j.nima.2010.11.092.
- J. E. Mourik, F. H. van Velden, M. Lubberink, R. W. Kloet, B. N. van Berckel, A. A. Lammertsma, and R. Boellaard. Image derived input functions for dynamic High Resolution Research Tomograph PET brain studies. *NeuroImage*, 43(4):676–686, Dec. 2008. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.035.

-
- J. E. M. Mourik, M. Lubberink, A. A. Lammertsma, and R. Boellaard. Image Derived Input Functions: Effects of Motion on Tracer Kinetic Analyses. *Molecular Imaging and Biology*, 13(1):25–31, Feb. 2011. doi: 10.1007/s11307-010-0301-5.
- U. Nestle, S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, C. Sebastian-Welsch, D. Hellwig, C. Rube, and C.-M. Kirsch. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 46(8):1342–1348, Aug. 2005.
- C. Nioche, M. Soret, E. Gontier, M. Lahutte, G. Dutertre, R. Dulou, L. Capelle, R. Guillevin, H. Foehrenbach, and I. Buvat. Evaluation of Quantitative Criteria for Glioma Grading With Static and Dynamic 18F-FDopa PET/CT:. *Clinical Nuclear Medicine*, 38(2):81–87, Feb. 2013. doi: 10.1097/RLU.0b013e318279fd5a.
- C. Nioche, F. Orlhac, S. Boughdad, S. Reuze, J. Goya-Outi, C. Robert, C. Pellot-Barakat, M. Soussan, F. Frouin, and I. Buvat. LIFEEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Research*, 78(16):4786–4789, Aug. 2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.
- Y. Nomura, Y. Asano, J. Shinoda, H. Yano, Y. Ikegame, T. Kawasaki, N. Nakayama, T. Maruyama, Y. Mura-gaki, and T. Iwama. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 138(3):649–658, July 2018. doi: 10.1007/s11060-018-2834-4.
- W. A. Noortman, D. Vriens, C. H. Slump, J. Bussink, T. W. H. Meijer, L.-F. d. Geus-Oei, and F. H. P. v. Velden. Adding the temporal domain to PET radiomic features. *PLOS ONE*, 15(9):e0239438, Sept. 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0239438. Publisher: Public Library of Science.
- T. Obara, M. Blonski, C. Brzenczek, S. Mezieres, Y. Gaudeau, C. Pouget, G. Gauchotte, A. Verger, G. Vo-gin, J.-M. Moureaux, H. Duffau, F. Rech, and L. Taillandier. Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. *Frontiers in Oncology*, 10:574679, Oct. 2020. doi: 10.3389/fonc.2020.574679.
- V. Oikonen. Input function, Jan. 2019a. URL http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/input_function.html.
- V. Oikonen. Volume of distribution, Jan. 2019b. URL http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_distribution_volume.html.
- O. Oktay, J. Schlemper, L. L. Folgoc, M. Lee, M. Heinrich, K. Misawa, K. Mori, S. McDonagh, N. Y. Ham-merla, B. Kainz, B. Glocker, and D. Rueckert. Attention U-Net: Learning Where to Look for the Pancreas. *arXiv:1804.03999 [cs]*, May 2018. arXiv: 1804.03999.
- F. Orlhac, M. Soussan, J.-A. Maisonobe, C. A. Garcia, B. Vanderlinden, and I. Buvat. Tumor Texture Analysis in 18F-FDG PET: Relationships Between Texture Parameters, Histogram Indices, Standardized Uptake Values, Metabolic Volumes, and Total Lesion Glycolysis. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(3):414–422, Mar. 2014. doi: 10.2967/jnumed.113.129858.
- F. Orlhac, M. Soussan, K. Chouahnia, E. Martinod, and I. Buvat. 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small Cell Lung Cancer. *PLOS ONE*, 10(12):e0145063, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0145063.

-
- F. Orlhac, C. Nioche, M. Soussan, and I. Buvat. Understanding Changes in Tumor Texture Indices in PET: A Comparison Between Visual Assessment and Index Values in Simulated and Patient Data. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(3):387–392, Mar. 2017. doi: 10.2967/jnumed.116.181859.
- F. Orlhac, S. Boughdad, C. Philippe, H. Stalla-Bourdillon, C. Nioche, L. Champion, M. Soussan, F. Frouin, V. Frouin, and I. Buvat. A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(8):1321–1328, Aug. 2018. doi: 10.2967/jnumed.117.199935.
- F. Orlhac, F. Frouin, C. Nioche, N. Ayache, and I. Buvat. Validation of A Method to Compensate Multicenter Effects Affecting CT Radiomics. *Radiology*, 291(1):53–59, Apr. 2019. doi: 10.1148/radiol.2019182023.
- F. Orlhac, A. Lecler, J. Savatovski, J. Goya-Outi, C. Nioche, F. Charbonneau, N. Ayache, F. Frouin, L. Duron, and I. Buvat. How can we combat multicenter variability in MR radiomics? Validation of a correction procedure. *European Radiology*, 31(4):2272–2280, Apr. 2021. doi: 10.1007/s00330-020-07284-9.
- Q. T. Ostrom, N. Patil, G. Cioffi, K. Waite, C. Kruchko, and J. S. Barnholtz-Sloan. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*, 22(Supplement_1):iv1–iv96, Oct. 2020. doi: 10.1093/neuonc/noaa200.
- D. H. Pafundi, N. N. Laack, R. S. Youland, I. F. Parney, V. J. Lowe, C. Giannini, B. J. Kemp, M. P. Grams, J. M. Morris, J. M. Hoover, L. S. Hu, J. N. Sarkaria, and D. H. Brinkmann. Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro-Oncology*, 15(8):1058–1067, Aug. 2013. doi: 10.1093/neuonc/not002.
- J. Pallud, M. Blonski, E. Mandonnet, E. Audureau, D. Fontaine, N. Sanai, L. Bauchet, P. Peruzzi, M. Frénay, P. Colin, R. Guillemin, V. Bernier, M.-H. Baron, J. Guyotat, H. Duffau, L. Taillandier, and L. Capelle. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncology*, 15(5):595–606, May 2013. doi: 10.1093/neuonc/nos331.
- P. Papadimitroulas, G. Loudos, A. L. Maitre, M. Hatt, F. Tixier, N. Efthimiou, G. C. Nikiforidis, D. Visvikis, and G. C. Kagadis. Investigation of realistic PET simulations incorporating tumor patient's specificity using anthropomorphic models: Creation of an oncology database. *Medical Physics*, 40(11):112506, 2013. doi: 10.1118/1.4826162. _eprint: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1118/1.4826162>.
- P. Papadimitroulas, L. Brocki, N. Christopher Chung, W. Marchadour, F. Vermet, L. Gaubert, V. Eleftheriadis, D. Plachouris, D. Visvikis, G. C. Kagadis, and M. Hatt. Artificial intelligence: Deep learning in oncological radiomics and challenges of interpretability and data harmonization. *Physica Medica*, 83:108–121, Mar. 2021. doi: 10.1016/j.ejmp.2021.03.009.
- C. Papin-Michault, C. Bonnetaud, M. Dufour, F. Almairac, M. Coutts, S. Patouraux, T. Virolle, J. Darcourt, and F. Burel-Vandenbos. Study of LAT1 Expression in Brain Metastases: Towards a Better Understanding of the Results of Positron Emission Tomography Using Amino Acid Tracers. *PloS One*, 11(6):e0157139, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0157139.
- L. Papp, N. Pötsch, M. Grahovac, V. Schmidbauer, A. Woehrer, M. Preusser, M. Mitterhauser, B. Kiesel, W. Wadsak, T. Beyer, M. Hacker, and T. Traub-Weidinger. Glioma Survival Prediction with Combined Analysis of In Vivo ¹¹C-MET PET Features, Ex Vivo Features, and Patient Features by Supervised Machine Learning. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(6):892–899, June 2018. doi: 10.2967/jnumed.117.202267.

-
- F. Pasi, M. G. Persico, M. Marengo, M. Vigorito, A. Facchetti, M. Hodolic, R. Nano, G. Cavenaghi, L. Lodola, and C. Aprile. Effects of Photons Irradiation on 18F-FET and 18F-DOPA Uptake by T98G Glioblastoma Cells. *Frontiers in Neuroscience*, 14, Nov. 2020. doi: 10.3389/fnins.2020.589924.
- C. B. Patel, E. Fazzari, A. Chakhoyan, J. Yao, C. Raymond, H. Nguyen, J. Manoukian, N. Nguyen, W. Pope, T. F. Cloughesy, P. L. Nghiemphu, J. Czernin, A. Lai, and B. M. Ellingson. 18F-FDOPA PET and MRI characteristics correlate with degree of malignancy and predict survival in treatment-naïve gliomas: a cross-sectional study. *Journal of Neuro-Oncology*, 139(2):399–409, Sept. 2018. doi: 10.1007/s11060-018-2877-6.
- C. S. Patlak and R. G. Blasberg. Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. Generalizations. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 5(4):584–590, Dec. 1985. doi: 10.1038/jcbfm.1985.87.
- C. S. Patlak, R. G. Blasberg, and J. D. Fenstermacher. Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 3(1):1–7, Mar. 1983. doi: 10.1038/jcbfm.1983.1.
- D. Pauleit. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*, 128(3):678–687, Jan. 2005. doi: 10.1093/brain/awh399.
- F. Pedersen, M. Bergströme, E. Bengtsson, and B. Långström. Principal component analysis of dynamic positron emission tomography images. *European Journal of Nuclear Medicine*, 21(12):1285–1292, Dec. 1994. doi: 10.1007/BF02426691.
- F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, J. Vanderplas, A. Passos, D. Cournapeau, M. Brucher, M. Perrot, and E. Duchesnay. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12(85):2825–2830, 2011.
- E. Pfaehler, J. van Sluis, B. B. Merema, P. van Ooijen, R. C. Berendsen, F. H. van Velden, and R. Boellaard. Experimental Multicenter and Multivendor Evaluation of the Performance of PET Radiomic Features Using 3-Dimensionally Printed Phantom Inserts. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(3):469–476, Mar. 2020. doi: 10.2967/jnumed.119.229724.
- M. E. Phelps, S. C. Huang, E. J. Hoffman, C. Selin, L. Sokoloff, and D. E. Kuhl. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Annals of Neurology*, 6(5):371–388, Nov. 1979. doi: 10.1002/ana.410060502.
- T. Postert, P. Hoppe, J. Federlein, S. Helbeck, H. Ermert, H. Przuntek, T. Büttner, and W. Wilkening. Contrast Agent Specific Imaging Modes for the Ultrasonic Assessment of Parenchymal Cerebral Echo Contrast Enhancement. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 20(12):1709–1716, Dec. 2000. doi: 10.1097/00004647-200012000-00010.
- T. Pyka, J. Gempt, D. Hiob, F. Ringel, J. Schlegel, S. Bette, H.-J. Wester, B. Meyer, and S. Förster. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(1):133–141, Jan. 2016. doi: 10.1007/s00259-015-3140-4.

-
- T. Pyka, D. Hiob, C. Preibisch, J. Gempt, B. Wiestler, J. Schlegel, C. Straube, and C. Zimmer. Diagnosis of glioma recurrence using multiparametric dynamic 18F-fluoroethyl-tyrosine PET-MRI. *European Journal of Radiology*, 103:32–37, June 2018. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.04.003.
- G. Pöpperl, F. W. Kreth, J. Herms, W. Koch, J. H. Mehrkens, F. J. Gildehaus, H. A. Kretschmar, J. C. Tonn, and K. Tatsch. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 47(3):393–403, Mar. 2006.
- G. Pöpperl, F. W. Kreth, J. H. Mehrkens, J. Herms, K. Seelos, W. Koch, F. J. Gildehaus, H. A. Kretschmar, J. C. Tonn, and K. Tatsch. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34(12):1933–1942, Dec. 2007. doi: 10.1007/s00259-007-0534-y.
- J. Qian, M. G. Herman, D. H. Brinkmann, N. N. Laack, B. J. Kemp, C. H. Hunt, V. Lowe, and D. H. Pafundi. Prediction of MGMT Status for Glioblastoma Patients Using Radiomics Feature Extraction from 18F-DOPA-PET Imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, July 2020. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.073.
- A. Rahmim, J. Tang, and H. Zaidi. Four-dimensional (4D) image reconstruction strategies in dynamic PET: Beyond conventional independent frame reconstruction: Four-dimensional PET imaging. *Medical Physics*, 36(8):3654–3670, July 2009. doi: 10.1118/1.3160108.
- A. Rahmim, M. A. Lodge, N. A. Karakatsanis, V. Y. Panin, Y. Zhou, A. McMillan, S. Cho, H. Zaidi, M. E. Casey, and R. L. Wahl. Dynamic whole-body PET imaging: principles, potentials and applications. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(2):501–518, Feb. 2019. doi: 10.1007/s00259-018-4153-6.
- S. Raschka. Model Evaluation, Model Selection, and Algorithm Selection in Machine Learning. *arXiv:1811.12808 [cs, stat]*, Dec. 2018. arXiv: 1811.12808.
- I. Rausch, A. Ruiz, I. Valverde-Pascual, J. Cal-González, T. Beyer, and I. Carrio. Performance Evaluation of the Vereos PET/CT System According to the NEMA NU2-2012 Standard. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(4):561–567, Apr. 2019. doi: 10.2967/jnumed.118.215541.
- A. J. Reader and J. Verhaeghe. 4D image reconstruction for emission tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 59(22):R371–R418, Nov. 2014. doi: 10.1088/0031-9155/59/22/R371.
- J. S. Reddin, J. S. Scheuermann, D. Bharkhada, A. M. Smith, M. E. Casey, M. Conti, and J. S. Karp. Performance Evaluation of the SiPM-based Siemens Biograph Vision PET/CT System. In *2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings (NSS/MIC)*, pages 1–5, Sydney, Australia, Nov. 2018. IEEE. doi: 10.1109/NSSMIC.2018.8824710.
- A. Reilhac, G. Batan, C. Michel, C. Grova, J. Tohka, D. Collins, N. Costes, and A. Evans. PET-SORTEO: validation and development of database of Simulated PET volumes. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 52(5):1321–1328, Oct. 2005. doi: 10.1109/TNS.2005.858242. Conference Name: IEEE Transactions on Nuclear Science.
- A. Reilhac, S. Tomei, I. Buvat, C. Michel, F. Keheren, and N. Costes. Simulation-based evaluation of OSEM iterative reconstruction methods in dynamic brain PET studies. *NeuroImage*, 39(1):359–368, Jan. 2008. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.038.

-
- S. Reuzé, F. Orhac, C. Chargari, C. Nioche, E. Limkin, F. Riet, A. Escande, C. Haie-Meder, L. Dercle, S. Gouy, I. Buvat, E. Deutsch, and C. Robert. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget*, 8(26): 43169–43179, May 2017. doi: 10.18632/oncotarget.17856.
- M. Reyes, R. Meier, S. Pereira, C. A. Silva, F.-M. Dahlweid, H. v. Tengg-Kobligk, R. M. Summers, and R. Wiest. On the Interpretability of Artificial Intelligence in Radiology: Challenges and Opportunities. *Radiology: Artificial Intelligence*, 2(3):e190043, May 2020. doi: 10.1148/ryai.2020190043.
- O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *arXiv:1505.04597 [cs]*, May 2015. arXiv: 1505.04597.
- Y. Saeys, I. Inza, and P. Larrañaga. A review of feature selection techniques in bioinformatics. *Bioinformatics*, 23(19):2507–2517, Oct. 2007. doi: 10.1093/bioinformatics/btm344. Publisher: Oxford Academic.
- Q. Sala, P. Metellus, D. Taieb, E. Kaphan, D. Figarella-Branger, and E. Guedj. 18F-DOPA, a clinically available PET tracer to study brain inflammation? *Clinical Nuclear Medicine*, 39(4):e283–285, Apr. 2014. doi: 10.1097/RLU.0000000000000383.
- J. Salvadori. *Caractérisation, optimisation et simulation des performances d'un TEP-TDM numérique*. PhD thesis, Université de Lorraine, Nancy, 2020.
- J. Salvadori, J. Labour, F. Odille, P.-Y. Marie, J.-N. Badel, L. Imbert, and D. Sarrut. Monte Carlo simulation of digital photon counting PET. *EJNMMI Physics*, 7(1):23, Apr. 2020a. doi: 10.1186/s40658-020-00288-w.
- J. Salvadori, F. Odille, A. Verger, P. Olivier, G. Karcher, P.-Y. Marie, and L. Imbert. Head-to-head comparison between digital and analog PET of human and phantom images when optimized for maximizing the signal-to-noise ratio from small lesions. *EJNMMI Physics*, 7(1):11, Feb. 2020b. doi: 10.1186/s40658-020-0281-8.
- J. Salvadori, F. Odille, G. Karcher, P.-Y. Marie, and L. Imbert. Fully digital PET is unaffected by any deterioration in TOF resolution and TOF image quality in the wide range of routine PET count rates. *EJNMMI Physics*, 8(1):1, Dec. 2021. doi: 10.1186/s40658-020-00344-5.
- S. M. Sanabria-Bohórquez, D. Labar, P. Levêque, A. Bol, A. G. De Volder, C. Michel, and C. Veraart. [11C]Flumazenil metabolite measurement in plasma is not necessary for accurate brain benzodiazepine receptor quantification. *European Journal of Nuclear Medicine*, 27(11):1674–1683, Nov. 2000. doi: 10.1007/s002590000336.
- D. Sarrut, A. Halty, J.-N. Badel, L. Ferrer, and M. Bardiès. Voxel-based multimodel fitting method for modeling time activity curves in SPECT images. *Medical Physics*, 44(12):6280–6288, Dec. 2017. doi: 10.1002/mp.12586.
- D. Sarrut, M. Bała, M. Bardiès, J. Bert, M. Chauvin, K. Chatzipapas, M. Dupont, A. Etxebeste, L. M. Fanchon, S. Jan, G. Kayal, A. S. Kirov, P. Kowalski, W. Krzemien, J. Labour, M. Lenz, G. Loudos, B. Mehadji, L. Ménard, C. Morel, P. Papadimitroulas, M. Rafecas, J. Salvadori, D. Seiter, M. Stockhoff, E. Testa, C. Trigila, U. Pietrzyk, S. Vandenberghe, M.-A. Verdier, D. Visvikis, K. Ziemons, M. Zvolský, and E. Roncali. Advanced Monte Carlo simulations of emission tomography imaging systems with GATE. *Physics in Medicine & Biology*, 66(10):10TR03, May 2021. doi: 10.1088/1361-6560/abf276.

-
- C. Schiepers, W. Chen, T. Cloughesy, M. Dahlbom, and S.-C. Huang. 18F-FDOPA Kinetics in Brain Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(10):1651–1661, Oct. 2007. doi: 10.2967/jnumed.106.039321.
- W. Schneider, T. Bortfeld, and W. Schlegel. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Physics in Medicine and Biology*, 45(2):459–478, Feb. 2000. doi: 10.1088/0031-9155/45/2/314.
- Sergey Ioffe and Christian Szegedy. Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift. In Francis Bach and David Blei, editors, *Proceedings of the 32nd International Conference on Machine Learning*, volume 37, pages 448–456. PMLR, 2015.
- M. Shanker, M. Hu, and M. Hung. Effect of data standardization on neural network training. *Omega*, 24(4):385–397, Aug. 1996. doi: 10.1016/0305-0483(96)00010-2.
- G. Shen, D. Nelson, and L. Adler. SU-FF-J-119: PET Tumor Segmentation: Comparison of Gradient-Based Algorithm to Constant Threshold Algorithm. *Medical Physics*, 34(6Part6):2395–2395, June 2007. doi: 10.1118/1.2760624.
- L. A. Shepp and Y. Vardi. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1(2):113–122, Oct. 1982. doi: 10.1109/TMI.1982.4307558.
- M. Shidahara, Y. Ikoma, J. Kershaw, Y. Kimura, M. Naganawa, and H. Watabe. PET kinetic analysis: wavelet denoising of dynamic PET data with application to parametric imaging. *Annals of Nuclear Medicine*, 21(7):379–386, Sept. 2007. doi: 10.1007/s12149-007-0044-9.
- H. Shimazaki and S. Shinomoto. Kernel bandwidth optimization in spike rate estimation. *Journal of Computational Neuroscience*, 29(1-2):171–182, Aug. 2010. doi: 10.1007/s10827-009-0180-4.
- L. K. Shiyam Sundar, D. Iommi, O. Muzik, Z. Chalampalakis, E.-M. Klebermass, M. Hienert, L. Rischka, R. Lanzenberger, A. Hahn, E. Patarraia, T. Traub-Weidinger, and T. Beyer. Conditional Generative Adversarial Networks (cGANs) aided motion correction of dynamic ¹⁸F-FDG PET brain studies. *Journal of Nuclear Medicine*, page jnumed.120.248856, Nov. 2020. doi: 10.2967/jnumed.120.248856.
- K. Shoghi-Jadid, G. W. Small, E. D. Agdeppa, V. Kepe, L. M. Ercoli, P. Siddarth, S. Read, N. Satyamurthy, A. Petric, S.-C. Huang, and J. R. Barrio. Localization of Neurofibrillary Tangles and Beta-Amyloid Plaques in the Brains of Living Patients With Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10(1):24–35, Jan. 2002. doi: 10.1097/00019442-200201000-00004.
- A. Sitek, E. V. R. D. Bella, and G. T. Gullberg. Factor analysis with a priori knowledge - application in dynamic cardiac SPECT. *Physics in Medicine and Biology*, 45(9):2619–2638, Aug. 2000. doi: 10.1088/0031-9155/45/9/314.
- L. Sokoloff, M. Reivich, C. Kennedy, M. H. D. Rosiers, C. S. Patlak, K. D. Pettigrew, O. Sakurada, and M. Shinohara. THE [¹⁴C]DEOXYGLUCOSE METHOD FOR THE MEASUREMENT OF LOCAL CEREBRAL GLUCOSE UTILIZATION: THEORY, PROCEDURE, AND NORMAL VALUES IN THE CONSCIOUS AND ANESTHETIZED ALBINO RAT. *Journal of Neurochemistry*, 28(5):897–916, May 1977. doi: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x.
- M. Soret, S. L. Bacharach, and I. Buvat. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(6):932–945, June 2007. doi: 10.2967/jnumed.106.035774.

-
- C. K. Stein, P. Qu, J. Epstein, A. Buros, A. Rosenthal, J. Crowley, G. Morgan, and B. Barlogie. Removing batch effects from purified plasma cell gene expression microarrays with modified ComBat. *BMC Bioinformatics*, 16(1):63, Dec. 2015. doi: 10.1186/s12859-015-0478-3.
- B. Suchorska, A. Giese, A. Biczok, M. Unterrainer, M. Weller, M. Drexler, P. Bartenstein, U. Schüller, J.-C. Tonn, and N. L. Albert. Identification of time-to-peak on dynamic ^{18}F -FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro-Oncology*, 20(2):279–288, Jan. 2018. doi: 10.1093/neuonc/nox153.
- N. Sugiura. Further analysts of the data by akaike' s information criterion and the finite corrections: Further analysts of the data by akaike' s. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 7(1):13–26, Jan. 1978. doi: 10.1080/03610927808827599.
- C. Sun and W. G. Wee. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 23(3):341–352, Sept. 1983. doi: 10.1016/0734-189X(83)90032-4.
- M. Sámal, M. Kárný, H. Benali, W. Backfrieder, A. Todd-Pokropek, and H. Bergmann. Experimental comparison of data transformation procedures for analysis of principal components. *Physics in Medicine and Biology*, 44(11):2821–2834, Nov. 1999. doi: 10.1088/0031-9155/44/11/310.
- F. Thiele, J. Ehmer, M. D. Piroth, M. J. Eble, H. H. Coenen, H.-J. Kaiser, W. M. Schaefer, U. Buell, and C. Boy. The quantification of dynamic FET PET imaging and correlation with the clinical outcome in patients with glioblastoma. *Physics in Medicine and Biology*, 54(18):5525–5539, Sept. 2009. doi: 10.1088/0031-9155/54/18/012.
- J. G. Thomas. An Efficient and Robust Statistical Modeling Approach to Discover Differentially Expressed Genes Using Genomic Expression Profiles. *Genome Research*, 11(7):1227–1236, July 2001. doi: 10.1101/gr.165101.
- H. K. Thompson, C. F. Starmer, R. E. Whalen, and H. D. McIntosh. Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate. *Circulation Research*, 14(6):502–515, June 1964. doi: 10.1161/01.RES.14.6.502.
- N. Thon, M. Kunz, L. Lemke, N. L. Jansen, S. Eigenbrod, S. Kreth, J. Lutz, R. Egensperger, A. Giese, J. Herms, M. Weller, H. Kretschmar, J.-C. Tonn, C. la Fougère, and F.-W. Kreth. Dynamic ^{18}F -FET PET in suspected WHO grade II gliomas defines distinct biological subgroups with different clinical courses: Dynamic PET in Suspected Low-Grade Gliomas. *International Journal of Cancer*, 136(9):2132–2145, May 2015. doi: 10.1002/ijc.29259.
- P. Thévenaz, T. Blu, and M. Unser. Image Interpolation and Resampling. In *Handbook of Medical Imaging*, pages 393–420. Elsevier, 2000. ISBN 978-0-12-077790-7. doi: 10.1016/B978-012077790-7/50030-8.
- R. Tibshirani. Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 58(1):267–288, Jan. 1996. doi: 10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x.
- F. Tixier, C. C. Le Rest, M. Hatt, N. Albarghach, O. Pradier, J.-P. Metges, L. Corcos, and D. Visvikis. Intratumor Heterogeneity Characterized by Textural Features on Baseline ^{18}F -FDG PET Images Predicts Response to Concomitant Radiochemotherapy in Esophageal Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 52(3):369–378, Mar. 2011. doi: 10.2967/jnumed.110.082404.
- F. Tixier, M. Hatt, C. C. Le Rest, A. Le Pogam, L. Corcos, and D. Visvikis. Reproducibility of Tumor Uptake Heterogeneity Characterization Through Textural Feature Analysis in ^{18}F -FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(5):693–700, May 2012. doi: 10.2967/jnumed.111.099127.

-
- D. W. Townsend. Combined Positron Emission Tomography–Computed Tomography: The Historical Perspective. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 29(4):232–235, Aug. 2008. doi: 10.1053/j.sult.2008.05.006.
- F. E. Turkheimer, M. Brett, D. Visvikis, and V. J. Cunningham. Multiresolution Analysis of Emission Tomography Images in the Wavelet Domain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 19(11):1189–1208, Nov. 1999. doi: 10.1097/00004647-199911000-00003.
- D. Ulyanov, A. Vedaldi, and V. Lempitsky. Improved Texture Networks: Maximizing Quality and Diversity in Feed-forward Stylization and Texture Synthesis. *arXiv:1701.02096 [cs]*, Nov. 2017. arXiv: 1701.02096.
- D. Ulyanov, A. Vedaldi, and V. Lempitsky. Deep Image Prior. In *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, June 2018.
- M. Unterrainer, F. Vettermann, M. Brendel, A. Holzgreve, M. Lifschitz, M. Zähringer, B. Suchorska, V. Wenter, B. M. Illigens, P. Bartenstein, and N. L. Albert. Towards standardization of 18F-FET PET imaging: do we need a consistent method of background activity assessment? *EJNMMI Research*, 7(1):48, May 2017. doi: 10.1186/s13550-017-0295-y.
- M. Unterrainer, V. Ruf, K. von Rohr, B. Suchorska, L. M. Mittlmeier, L. Beyer, M. Brendel, V. Wenter, W. G. Kunz, P. Bartenstein, J. Herms, M. Niyazi, J. C. Tonn, and N. L. Albert. TERT-Promoter Mutational Status in Glioblastoma – Is There an Association With Amino Acid Uptake on Dynamic 18F-FET PET? *Frontiers in Oncology*, 11:645316, Apr. 2021. doi: 10.3389/fonc.2021.645316.
- F. H. P. van Velden, P. Cheebsumon, M. Yaqub, E. F. Smit, O. S. Hoekstra, A. A. Lammertsma, and R. Boellaard. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 38(9):1636–1647, Sept. 2011. doi: 10.1007/s00259-011-1845-6.
- S. Vandenberghe, P. Moskal, and J. S. Karp. State of the art in total body PET. *EJNMMI Physics*, 7(1):35, Dec. 2020. doi: 10.1186/s40658-020-00290-2.
- S. Varma and R. Simon. Bias in error estimation when using cross-validation for model selection. *BMC Bioinformatics*, 7(1):91, Feb. 2006. doi: 10.1186/1471-2105-7-91.
- A. Vaswani, N. Shazeer, N. Parmar, J. Uszkoreit, L. Jones, A. N. Gomez, L. Kaiser, and I. Polosukhin. Attention Is All You Need. *arXiv:1706.03762 [cs]*, Dec. 2017. arXiv: 1706.03762.
- S. Vauclin, I. Gardin, K. Doyeux, S. Hapdey, A. Edet-Sanson, and P. Vera. Segmentation des images TEP au 18F-FDG. Principe et revue de la littérature. *Médecine Nucléaire*, 34(6):358–369, June 2010. doi: 10.1016/j.mednuc.2010.03.005.
- A. Verger, P. Metellus, Q. Sala, C. Colin, E. Bialecki, D. Taieb, O. Chinot, D. Figarella-Branger, and E. Guedj. IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(8):1306–1311, Aug. 2017a. doi: 10.1007/s00259-017-3668-6.
- A. Verger, D. Taieb, and E. Guedj. Is the information provided by amino acid PET radiopharmaceuticals clinically equivalent in gliomas? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(8):1408–1410, 2017b. doi: 10.1007/s00259-017-3710-8.

-
- A. Verger, C. P. Filss, P. Lohmann, G. Stoffels, M. Sabel, H.-J. Wittsack, E. R. Kops, N. Galldiks, G. R. Fink, N. J. Shah, and K.-J. Langen. Comparison of O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine Positron Emission Tomography and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Patients with Progressive and Recurrent Glioma: A Hybrid Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Study. *World Neurosurgery*, 113:e727–e737, May 2018a. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.139.
- A. Verger, C. Stegmayr, N. Galldiks, A. Van Der Gucht, P. Lohmann, G. Stoffels, N. J. Shah, G. R. Fink, S. B. Eickhoff, E. Guedj, and K.-J. Langen. Evaluation of factors influencing 18F-FET uptake in the brain. *NeuroImage: Clinical*, 17:491–497, 2018b. doi: 10.1016/j.nicl.2017.11.005.
- A. Verger, G. Stoffels, E. K. Bauer, P. Lohmann, T. Blau, G. R. Fink, B. Neumaier, N. J. Shah, K.-J. Langen, and N. Galldiks. Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(3):443–451, Mar. 2018c. doi: 10.1007/s00259-017-3846-6.
- A. Verger, A. Kas, J. Darcourt, O. Chinot, L. Taillandier, K. Hoang Xuan, E. Guedj, C. Bouvet, C. Bund, J. Darcourt, E. Guedj, M.-O. Habert, S. Isal, A. Kas, P.-O. Kotzki, F. Lejeune, I. Namer, A. Pallardy, P. Poyoux, C. Prunier, M. Ribeiro, F. Semah, and A. Verger. Joint SFMN/ANOCEF focus on 18F-FDOPA PET imaging in glioma: Current applications and perspectives. *Médecine Nucléaire*, 44(3):164–171, May 2020. doi: 10.1016/j.mednuc.2020.02.006.
- F. Vettermann, B. Suchorska, M. Unterrainer, D. Nelwan, R. Forbrig, V. Ruf, V. Wenter, F.-W. Kreth, J. Herms, P. Bartenstein, J.-C. Tonn, and N. L. Albert. Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic 18F-FET PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(12): 2581–2589, Nov. 2019. doi: 10.1007/s00259-019-04477-3.
- D. Visvikis, C. Cheze Le Rest, V. Jaouen, and M. Hatt. Artificial intelligence, machine (deep) learning and radio(geno)mics: definitions and nuclear medicine imaging applications. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(13):2630–2637, Dec. 2019. doi: 10.1007/s00259-019-04373-w.
- E. Vittinghoff and C. E. McCulloch. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *American Journal of Epidemiology*, 165(6):710–718, Jan. 2007. doi: 10.1093/aje/kwk052.
- L. Vomacka, M. Unterrainer, A. Holzgreve, E. Mille, A. Gosewisch, J. Brosch, S. Ziegler, B. Suchorska, F.-W. Kreth, J.-C. Tonn, P. Bartenstein, N. L. Albert, and G. Böning. Voxel-wise analysis of dynamic 18F-FET PET: a novel approach for non-invasive glioma characterisation. *EJNMMI Research*, 8, Sept. 2018. doi: 10.1186/s13550-018-0444-y.
- R. L. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon, and M. A. Lodge. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(Suppl 1):122S–150S, May 2009. doi: 10.2967/jnumed.108.057307.
- J. Wainer. Comparison of 14 different families of classification algorithms on 115 binary datasets. *arXiv:1606.00930 [cs]*, June 2016. arXiv: 1606.00930.
- F. Walter, T. Cloughesy, M. A. Walter, A. Lai, P. Nghiemphu, N. Wagle, B. Fueger, N. Satyamurthy, M. E. Phelps, and J. Czernin. Impact of 3,4-Dihydroxy-6-¹⁸F-Fluoro-L-Phenylalanine PET/CT on Managing Patients with Brain Tumors: The Referring Physician’s Perspective. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(3): 393–398, Mar. 2012. doi: 10.2967/jnumed.111.095711.

-
- M. Wardak, K.-P. Wong, W. Shao, M. Dahlbom, V. Kepe, N. Satyamurthy, G. W. Small, J. R. Barrio, and S.-C. Huang. Movement Correction Method for Human Brain PET Images: Application to Quantitative Analysis of Dynamic ¹⁸F-FDDNP Scans. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(2):210–218, Feb. 2010. doi: 10.2967/jnumed.109.063701.
- M. Wardak, C. Schiepers, T. F. Cloughesy, M. Dahlbom, M. E. Phelps, and S.-C. Huang. ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDOPA PET kinetics in recurrent brain tumors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(6):1199–1209, June 2014. doi: 10.1007/s00259-013-2678-2.
- M. Weller, M. van den Bent, M. Preusser, E. Le Rhun, J. C. Tonn, G. Minniti, M. Bendszus, C. Balana, O. Chinot, L. Dirven, P. French, M. E. Hegi, A. S. Jakola, M. Platten, P. Roth, R. Rudà, S. Short, M. Smits, M. J. B. Taphoorn, A. von Deimling, M. Westphal, R. Soffietti, G. Reifenberger, and W. Wick. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18(3):170–186, Mar. 2021. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z.
- P. Wesseling and D. Capper. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44(2):139–150, Feb. 2018. doi: 10.1111/nan.12432.
- H. J. Wester, M. Herz, W. Weber, P. Heiss, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, and G. Stöcklin. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 40(1):205–212, Jan. 1999.
- Wikipédia. Analyse en composantes principales — Wikipédia, l'encyclopédie libre, 2021. URL http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Analyse_en_composantes_principales&oldid=185029388.
- J. M. Y. Willaime, F. E. Turkheimer, L. M. Kenny, and E. O. Aboagye. Quantification of intra-tumour cell proliferation heterogeneity using imaging descriptors of ¹⁸F fluorothymidine-positron emission tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 58(2):187–203, Jan. 2013. doi: 10.1088/0031-9155/58/2/187.
- D. Wolpert and W. Macready. No free lunch theorems for optimization. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 1(1):67–82, Apr. 1997. doi: 10.1109/4235.585893.
- D. H. Wolpert. The Lack of A Priori Distinctions Between Learning Algorithms. *Neural Computation*, 8(7):1341–1390, Oct. 1996. doi: 10.1162/neco.1996.8.7.1341.
- B. J. Woods, B. D. Clymer, T. Kurc, J. T. Heverhagen, R. Stevens, A. Orsdemir, O. Bulan, and M. V. Knopp. Malignant-lesion segmentation using 4D co-occurrence texture analysis applied to dynamic contrast-enhanced magnetic resonance breast image data. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 25(3):495–501, Mar. 2007. doi: 10.1002/jmri.20837.
- J. Wrobel, M. Martin, R. Bakshi, P. Calabresi, M. Elliot, D. Roalf, R. Gur, R. Gur, R. Henry, G. Nair, J. Oh, N. Papinutto, D. Pelletier, D. Reich, W. Rooney, T. Satterthwaite, W. Stern, K. Prabhakaran, N. Sicotte, R. Shinohara, and J. Goldsmith. Intensity warping for multisite MRI harmonization. *NeuroImage*, 223:117242, Dec. 2020. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117242.
- J. Xiao, Y. Jin, J. Nie, F. Chen, and X. Ma. Diagnostic and grading accuracy of ¹⁸F-FDOPA PET and PET/CT in patients with gliomas: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 19(1):767, Dec. 2019. doi: 10.1186/s12885-019-5938-0.
- J. Yan, J. L. Chu-Shern, H. Y. Loi, L. K. Khor, A. K. Sinha, S. T. Quek, I. W. K. Tham, and D. Townsend. Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in ¹⁸F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(11):1667–1673, Nov. 2015. doi: 10.2967/jnumed.115.156927.

-
- H. Ye, K.-P. Wong, M. Wardak, M. Dahlbom, V. Kepe, J. R. Barrio, L. D. Nelson, G. W. Small, and S.-C. Huang. Automated Movement Correction for Dynamic PET/CT Images: Evaluation with Phantom and Patient Data. *PLoS ONE*, 9(8):e103745, Aug. 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0103745.
- X. Yi, E. Walia, and P. Babyn. Generative adversarial network in medical imaging: A review. *Medical Image Analysis*, 58:101552, Dec. 2019. doi: 10.1016/j.media.2019.101552.
- S. S. F. Yip and H. J. W. L. Aerts. Applications and limitations of radiomics. *Physics in Medicine and Biology*, 61(13):R150–R166, July 2016. doi: 10.1088/0031-9155/61/13/R150.
- R. S. Youland, G. J. Kitange, T. E. Peterson, D. H. Pafundi, J. A. Ramiscal, J. L. Pokorny, C. Giannini, N. N. Laack, I. F. Parney, V. J. Lowe, D. H. Brinkmann, and J. N. Sarkaria. The role of LAT1 in (18)F-DOPA uptake in malignant gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 111(1):11–18, Jan. 2013. doi: 10.1007/s11060-012-0986-1.
- R. S. Youland, D. H. Pafundi, D. H. Brinkmann, V. J. Lowe, J. M. Morris, B. J. Kemp, C. H. Hunt, C. Giannini, I. F. Parney, and N. N. Laack. Prospective trial evaluating the sensitivity and specificity of 3,4-dihydroxy-6-[18F]-fluoro-L-phenylalanine (18F-DOPA) PET and MRI in patients with recurrent gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 137(3):583–591, May 2018. doi: 10.1007/s11060-018-2750-7.
- P. Zanotti-Fregonara, K. Chen, J.-S. Liow, M. Fujita, and R. B. Innis. Image-Derived Input Function for Brain PET Studies: Many Challenges and Few Opportunities. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(10):1986–1998, Oct. 2011. doi: 10.1038/jcbfm.2011.107.
- P. Zanotti-Fregonara, J. Hirvonen, C. H. Lyoo, S. S. Zoghbi, D. Rallis-Frutos, M. A. Huestis, C. Morse, V. W. Pike, and R. B. Innis. Population-Based Input Function Modeling for [18F]FMPEP-d2, an Inverse Agonist Radioligand for Cannabinoid CB1 Receptors: Validation in Clinical Studies. *PLoS ONE*, 8(4):e60231, Apr. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0060231.
- T. Zaragori, M. Ginet, P.-Y. Marie, V. Roch, R. Grignon, G. Gauchotte, F. Rech, M. Blonski, Z. Lamiral, L. Taillandier, L. Imbert, and A. Verger. Use of static and dynamic [18F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. *EJNMMI Research*, 10(1):1–10, Dec. 2020. doi: 10.1186/s13550-020-00645-x.
- T. Zaragori, A. Castello, E. Guedj, A. Girard, N. Galldiks, N. L. Albert, E. Lopci, and A. Verger. Photopenic Defects in Gliomas With Amino-Acid PET and Relative Prognostic Value: A Multicentric 11C-Methionine and 18F-FDOPA PET Experience. *Clinical Nuclear Medicine*, 46(1):e36–e37, Jan. 2021a. doi: 10.1097/RLU.0000000000003240.
- T. Zaragori, J. Oster, V. Roch, G. Hossu, M. B. Chawki, R. Grignon, C. Pouget, G. Gauchotte, F. Rech, M. Blonski, L. Taillandier, L. Imbert, and A. Verger. ¹⁸F-FDOPA PET for the non-invasive prediction of glioma molecular parameters: a radiomics study. *Journal of Nuclear Medicine*, page jnumed.120.261545, May 2021b. doi: 10.2967/jnumed.120.261545.
- J.-Y. Zhu, T. Park, P. Isola, and A. A. Efros. Unpaired Image-To-Image Translation Using Cycle-Consistent Adversarial Networks. In *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)*, Oct. 2017.
- I. G. Zubal. Two dedicated software, voxel-based, anthropomorphic (torso and head) phantoms. *Proc. Workshop on Voxel Phantom Development, Chilton, UK, 1996*, pages 105–111, 1996.

-
- A. Zwanenburg and S. Löck. Why validation of prognostic models matters? *Radiotherapy and Oncology*, 127(3):370–373, June 2018. doi: 10.1016/j.radonc.2018.03.004. Publisher: Elsevier.
- A. Zwanenburg, S. Leger, M. Vallières, and S. Löck. Image biomarker standardisation initiative. *arXiv:1612.07003 [cs, eess]*, Dec. 2016. arXiv: 1612.07003.
- A. Zwanenburg, M. Vallières, M. A. Abdalah, H. J. W. L. Aerts, V. Andrearczyk, A. Apte, S. Ashrafinia, S. Bakas, R. J. Beukinga, R. Boellaard, M. Bogowicz, L. Boldrini, I. Buvat, G. J. R. Cook, C. Davatzikos, A. Depeursinge, M.-C. Desseroit, N. Dinapoli, C. V. Dinh, S. Echegaray, I. El Naqa, A. Y. Fedorov, R. Gatta, R. J. Gillies, V. Goh, M. Götz, M. Guckenberger, S. M. Ha, M. Hatt, F. Isensee, P. Lambin, S. Leger, R. T. Leijenaar, J. Lenkiewicz, F. Lippert, A. Losnegård, K. H. Maier-Hein, O. Morin, H. Müller, S. Napel, C. Nioche, F. Orlhac, S. Pati, E. A. Pfaehler, A. Rahmim, A. U. Rao, J. Scherer, M. M. Siddique, N. M. Sijtsema, J. Socarras Fernandez, E. Spezi, R. J. Steenbakkens, S. Tanadini-Lang, D. Thorwarth, E. G. Troost, T. Upadhaya, V. Valentini, L. V. van Dijk, J. van Griethuysen, F. H. van Velden, P. Whybra, C. Richter, and S. Löck. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*, 295(2):328–338, May 2020. doi: 10.1148/radiol.2020191145.



**État de l'art de l'analyse dynamique et
radiomique en TEP aux acides aminés pour les
gliomes**

Étude	Indication	Patients	Sous-population	Objectif	Modèle	Paramètre	Seuil	Performance
Pöpperl et al. (2006)	Récidive	45	-	Grading	SQ	ITC	-	<i>Se</i> = 92% <i>Spe</i> = 94% AUC = 0,944
						TTP	30 min	<i>Se</i> = 85% <i>Spe</i> = 88%
Pöpperl et al. (2007)	DI	54	-	Grading	SQ	ITC	0,2	<i>Se</i> = 94% <i>Spe</i> = 100% AUC = 0,969
Calcagni et al. (2011)	DI	32	-	Grading	SQ	ITC	0,5	<i>Se</i> = 93% <i>Spe</i> = 82% <i>Acc</i> = 87% <i>Se</i> = 87%
						TTP	25 min	<i>Spe</i> = 100% <i>Acc</i> = 94%
Jansen et al. (2012)	DI	71	LGG IRM	Grading	SQ	TAC ↗ TAC ↘	- -	<i>VPP</i> = 74,1% <i>VPN</i> = 94,7%
Jansen et al. (2014)	DI	30	LGA	PFS/OS/TTM	SQ	TAC ↘	-	<i>p</i> < 0,05
Kratochwil et al. (2014)	Récidive	16	-	Grading	2 TCM	Tous	-	<i>p</i> > 0,05
Jansen et al. (2015)	DI	111	LGA	PFS/OS	SQ	TTP	12,5 min	<i>p</i> < 0,05
Thon et al. (2015)	DI	92	HGA	PFS/OS	SQ	Forme	-	<i>p</i> < 0,05
Galdiks et al. (2015)	Récidive	132	-	Progression	SQ	TTP	45 min	<i>Se</i> = 82% <i>Spe</i> = 73% <i>Acc</i> = 81% AUC = 0,81
						TTP	25 min	<i>Se</i> = 86% <i>Spe</i> = 60% <i>Acc</i> = 72%
Verger et al. (2018c)	DI	90	-	IDH	SQ			AUC = 0,75 <i>Se</i> = 81%
						Pente	-0,26 SUV.h ⁻¹	

								<i>Spe</i> = 60%
								<i>Acc</i> = 70%
								AUC = 0,75
Suchorska et al. (2018)	DI	300 79	- A+	PFS/OS	SQ	TTP	17,5 min 25 min	<i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,05
Pyka et al. (2018)	Récidive	47	-	Progression	SQ	TTP	20 min	<i>Se</i> = 64,4% <i>Spe</i> = 78,6% AUC = 0,728
Vomacka et al. (2018)	DI	162	-	Grade IDH	SQ _p	PVH	-	<i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,05
					SQ	TTP	-	<i>p</i> < 0,05
	DI			IDH	SQ _p	Pente %age TAC ₁ %age TAC ₃		<i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,05
Blanc-Durand et al. (2018a)		37	-					<i>p</i> < 0,05
	Récidive			PFS/OS	SQ	TTP Pente %age TAC ₁ %age TAC ₃		<i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,05
Debus et al. (2018)	Récidive	16	HGG	PFS/OS	2 TCM _p	Médiane <i>k</i> ₁	-	<i>p</i> < 0,05 <i>Se</i> = 27%
						TTP	45 min	<i>Spe</i> = 93% <i>Acc</i> = 73%
Lohmann et al. (2018)	DI	84	-	IDH	SQ			AUC = 0,75 <i>Se</i> = 58%
						Pente	0,3 SUV.h ⁻¹	<i>Spe</i> = 90% <i>Acc</i> = 80% AUC = 0,79

Vettermann et al. (2019)	DI	270	-	IDH	SQ	TTP	12,5 min	$Se = 65\%$ $Spe = 91\%$ $Acc = 79\%$
		90	Non CE					$Se = 48\%$ $Spe = 97\%$ $Acc = 84\%$
Kunz et al. (2019)	DI	98	Non CE	1p/19q IDH	SQ	TTP Forme	-	$p > 0,05$ $Se = 94,2\%$ $Spe = 83\%$
				PFS/OS				$p < 0,05$
Bauer et al. (2020)	DI	45	IDH-	OS ≥ 24 mois	SQ	TTP Pente	25 min $-0,1 \text{ SUV.h}^{-1}$	$Se = 90\%$ $Spe = 87\%$ $AUC = 0,90$ $Se = 70\%$ $Spe = 90\%$ $AUC = 0,77$
				PFS/OS		TTP Pente		$p < 0,05$ $p > 0,05$
Maurer et al. (2019)	Récidive	127	-	Progression	SQ	TTP Pente	- $0,2 \text{ SUV.h}^{-1}$	$AUC = 0,58$ $Se = 54\%$ $Spe = 86\%$ $Acc = 63\%$ $AUC = 0,69$
Unterrainer et al. (2021)	DI	100	G-	TERT	SQ	TTP	-	$p > 0,05$

DI : diagnostic initial ; LGG : gliome de bas grade ; LGA : Astrocytome de bas grade ; HGA : Astrocytome de haut grade ; A+ : Astrocytomes IDH+ ; G- : Glioblastomes IDH- ; CE : prise de contraste en IRM ; TTM : time to malignant transformation ; SQ : semi-quantitatif ; 2 TCM : modèle à 2 compartiments tissulaires ; SQ_p : semi-quantitatif paramétrique ; 2 TCM_p : modèle à 2 compartiments tissulaires paramétrique ; PVH : pourcentage volume histogram ; ITC : Individual Time Course ; Se : sensibilité ; Spe : Spécificité ; Acc : exactitude diagnostique

Tableau A.1 – État de l'art de l'analyse dynamique en ^{18}F -FET.

Étude	Indication	Patients	Sous-population	Question clinique	Modèle	Paramètre	Seuil	Performance
Nomura et al. (2018)	DI	56	-	OD + OA vs DA	SQ	TTP	27,5 min	$Se = 75\%$ $Spe = 81,2\%$ $Acc = 80,4\%$ $AUC = 0,783$
						Pente	$-0,34 h^{-1}$	$Se = 100\%$ $Spe = 47,9\%$ $Acc = 55,4\%$ $AUC = 0,802$
Martens et al. (2021)	DI	25	-	IDH	ACP _p	Min, Max, Moy	-	$p > 0.05$
		27		1p/19q				$p > 0.05$

DI : diagnostic initial ; OD : Oligodendrogliomes ; OA : Oligoastrocytomes ; DA : astrocytomes diffus ; SQ : semi-quantitatif ;
 ACP_p : analyse en composante principale paramétrique ; Min : minimum ; Max : maximum ; Moy : moyenne ; *Se* : sensibilité ;
Spe : Spécificité ; *Acc* : exactitude diagnostique

Tableau A.2 – État de l’art de l’analyse dynamique en ¹¹C-MET.

Étude	Indication	Patients	Sous-population	Question clinique	Modèle	Paramètre	Seuil	Performance	
Schiepers et al. (2007)	DI	37	-	Grading	2 TCM	k_1	-	$p < 0,05$ $Se = 60\%$	
Nioche et al. (2013)	DI	33	-	Grading	1 TCM	k_1	0,193 min ⁻¹	$Se = 100\%$ AUC = 0,88	
	Récidive	10					0,194 min ⁻¹	$Se = 88\%$ $Se = 100\%$ AUC = 0,97	
Wardak et al. (2014)	Récidive	21	HGG	OS	2 TCM	$\Delta\%$	-	$p > 0,05$	
Kratochwil et al. (2014)	Récidive	16	-	Grading	2 TCM	Tous	-	$p > 0,05$ $Se = 48\%$ $Spe = 100\%$ $Acc = 63\%$ AUC = 0,787	
Girard et al. (2021)	DI	14	-	Grading	1 TCM	k_1	0,131 min ⁻¹	$Se = 61\%$ $Spe = 100\%$ $Acc = 72\%$ AUC = 0,785	
					SQ	TTP	13,3 min	$Se = 61\%$ $Spe = 89\%$ $Acc = 69\%$ AUC = 0,775	

DI : diagnostic initial ; 1 TCM : modèle à 1 compartiment tissulaire ; 2 TCM : modèle à 2 compartiments tissulaires ; Se : sensibilité ; Spe : Spécificité

Tableau A.3 – État de l'art de l'analyse dynamique en ¹⁸F-FDOPA.

Étude	Traceur	Indication	N_p Total (Tr/V/Te)	Sous-population	Objectif	N_c		Performances Tr/V/Te
						Initial	Final	
Pyka et al. (2016)	^{18}F -FET	DI	113 (113/0/0)	HGG	Grading	8	3	0, 83/-/ (AUC)
Lohmann et al. (2018)	^{18}F -FET	DI	84 (76/8/0)*	-	IDH	39	2	-/80%/- (Acc)
Lohmann et al. (2020a)	^{18}F -FET	Récidive	102 (58/14/30)*	-	Progression	944	4	-/0, 74/0, 74 (AUC) -/86%/70% (Acc)
Haubold et al. (2020)	^{18}F -FET	DI	42 (34/8/0)*	-	Grading		8	-/0, 753/- (AUC)
					1p/19q		64	-/0, 858/- (AUC)
					IDH	1607	8	-/0, 639/- (AUC)
					ATRX		4	-/0, 61/- (AUC)
Qian et al. (2020)	^{18}F -FDOPA	DI	69 (47/12/10)*	GBM	MGMT	1450	3	-/80%/78% (Acc)
					MGMT		4	-/0, 642/- (AUC)
					MGMT		4	-/0, 642/- (AUC)
Papp et al. (2018)	^{11}C -MET	Récidive	70 (42/18/0)**	-	OS \geq 36 mois	48	21 \geq 0, 1%	-/0, 73/- (AUC) -/74%/- (Acc)

* dénote l'utilisation de CV pour la validation avec le nombre de patients donné dans chaque bloc

** dénote l'utilisation d'une validation par séparation répétée

N_p : nombre de patients ; N_c : nombre de caractéristiques ; Tr : training ; V : validation ; Te : test ; DI : diagnostic initial ; GBM : glioblastomes ;

Acc : exactitude diagnostique

Tableau A.4 – État de l'art de l'analyse radiomique pour les radiotraceurs aux acides aminés. Les résultats présentés pour l'étude de Qian et al. (2020) sont pour 3 caractéristiques sélectionnées. Pour l'étude de Papp et al. (2018), les résultats présentés sont ceux pour les caractéristiques d'imagerie seulement avec une discrétisation absolue.

B

Supplementary files Chapter 2

Supplemental Table. Brain tumor radiomic parameters extracted from patients without and with carbidopa premedication and after normalizing for healthy brain parameters with Tumor to normal Brain Ratios (TBR).

Parameters	Without carbidopa premedication	With carbidopa premedication	Correlation coefficient with SUV _{mean}	p value	Mean relative difference in % (mean absolute difference) between patients without and with carbidopa premedication	Median relative difference in % (median absolute difference) between patients without and with carbidopa premedication	TBR Without carbidopa premedication	TBR With carbidopa premedication	TBR p value
Morphological features (pyradiomics)									
Volume (mesh)	19555,728 [3815,043; 28696,657]	19904,328 [6750,762; 24252,304]	0,38	0,622	1,8% (+348,6)	36,8% (+4156,151)	-	-	-
Volume (counting)	19883,864 [4047,951; 29061,235]	20247,182 [7064,821; 24688,684]	0,38	0,622	1,8% (+363,318)	36,1% (+4162,516)	-	-	-
Surface area (mesh)	4617,381 [1672,326; 6606,956]	4817,326 [2465,068; 5691,911]	0,35	0,634	4,3% (+199,945)	10,3% (+364,02)	-	-	-
Surface to volume ratio	0,399 [0,227; 0,495]	0,341 [0,221; 0,436]	-0,42	0,969	-14,6% (-0,058)	-3,1% (-0,01)	-	-	-
Sphericity	0,706 [0,624; 0,787]	0,682 [0,577; 0,775]	0,05	0,746	-3,4% (-0,024)	3,8% (+0,027)	-	-	-
Maximum 3D diameter	46,141 [29,732; 59,353]	49,391 [41,857; 55,214]	0,29	0,855	7% (+3,249)	0,4% (+0,182)	-	-	-
Major axis length	38,592 [24,433; 50,377]	43,344 [33,651; 50,281]	0,31	0,893	12,3% (+4,752)	10,5% (+4,177)	-	-	-
Minor axis length	27,998 [17,012; 39,139]	31,613 [23,139; 38,207]	0,38	0,9	12,9% (+3,614)	16,5% (+4,383)	-	-	-
Least axis length	21,013 [12,497; 28,247]	21,936 [15,938; 27,383]	0,37	0,587	4,4% (+0,922)	13,1% (+2,547)	-	-	-
Elongation	0,729 [0,628; 0,86]	0,738 [0,665; 0,799]	0,2	0,789	1,3% (+0,01)	-5,8% (-0,045)	-	-	-
Flatness	0,55 [0,478; 0,667]	0,509 [0,457; 0,603]	0,08	0,267	-7,4% (-0,041)	-4,3% (-0,024)	-	-	-
Local intensity features (in-house software)									
Local intensity peak	3,321 [1,975; 4,139]	4,732 [3,56; 5,928]	0,86	0,04	42,5% (+1,411)	48,2% (+1,354)	2,86 [1,784;3,476]	2,732 [1,95;3,312]	0,314
Global intensity peak	3,406 [2,03; 4,204]	4,9 [3,61; 6,138]	0,85	0,035	43,9% (+1,494)	49,7% (+1,43)	2,931 [1,845;3,495]	2,83 [2,01;3,34]	0,339

**Intensity-based
statistical features
(pyradiomics)**

Mean intensity	2,394 [1,925; 2,802]	3,629 [3,135; 4,051]	1	< 0,001	51,6% (+1,235)	48,7% (+1,159)	2,051 [1,776;2,19]	2,055 [1,854;2,148]	0,45
Intensity variance	0,365 [0,024; 0,41]	0,573 [0,101; 0,858]	0,65	0,719	57,2% (+0,209)	193,9% (+0,19)	0,274 [0,017;0,31]	0,218 [0,044;0,281]	0,304
Intensity skewness	0,995 [0,65; 1,33]	0,953 [0,788; 1,095]	0,02	0,616	-4,2% (-0,041)	-8,5% (-0,086)	0,995 [0,65;1,33]	0,953 [0,788;1,095]	0,616
(Excess) intensity kurtosis	0,727 [-0,195; 1,387]	0,336 [-0,127; 0,507]	-0,03	0,311	-53,8% (-0,391)	-56,1% (-0,308)	0,727 [-0,195;1,387]	0,336 [-0,127;0,507]	0,311
Median intensity	2,264 [1,896; 2,546]	3,467 [2,954; 3,966]	0,98	< 0,001	53,2% (+1,203)	49,4% (+1,137)	1,938 [1,748;2,055]	1,957 [1,802;2,075]	0,579
Minimum intensity	1,877 [1,575; 2,134]	2,868 [2,435; 3,352]	0,83	< 0,001	52,7% (+0,99)	44,3% (+0,845)	1,602 [1,6;1,601]	1,601 [1,6;1,601]	0,847
10th intensity percentile	1,936 [1,685; 2,204]	2,955 [2,566; 3,404]	0,86	< 0,001	52,6% (+1,019)	44,8% (+0,895)	1,653 [1,627;1,676]	1,653 [1,629;1,675]	0,452
90th intensity percentile	3,074 [2,147; 3,631]	4,585 [3,7; 5,44]	0,94	< 0,001	49,2% (+1,511)	61% (+1,698)	2,642 [1,972;3,089]	2,628 [2,187;2,944]	0,406
Maximum intensity	4,047 [2,548; 5,113]	5,745 [4,067; 7,131]	0,84	0,032	41,9% (+1,698)	43,3% (+1,555)	3,504 [2,144;4,255]	3,328 [2,418;4,062]	0,313
Intensity interquartile range	0,587 [0,223; 0,787]	0,884 [0,451; 1,204]	0,67	0,297	50,6% (+0,297)	84,4% (+0,362)	0,512 [0,189;0,699]	0,528 [0,328;0,618]	0,498
Intensity range	2,17 [0,684; 3,399]	2,878 [1,356; 4,239]	0,6	0,642	32,6% (+0,708)	59,5% (+0,946)	1,902 [0,543;2,654]	1,727 [0,817;2,457]	0,313
Intensity mean absolute deviation	0,364 [0,127; 0,505]	0,517 [0,259; 0,74]	0,64	0,446	42,1% (+0,153)	79,6% (+0,196)	0,316 [0,107;0,449]	0,309 [0,173;0,406]	0,394
Intensity-based robust mean absolute deviation	0,25 [0,094; 0,336]	0,369 [0,186; 0,503]	0,65	0,348	47,8% (+0,119)	81,5% (+0,148)	0,218 [0,079;0,296]	0,221 [0,126;0,267]	0,456
Intensity-based energy	8077,473 [731,18; 11772,415]	16067,135 [2685,699; 16389,009]	0,68	0,245	98,9% (+7989,662)	166,2% (+7279,404)	6169,39 [736,93;8000,318]	6268,353 [1320,586;5923,271]	0,602
Root mean square intensity	2,455 [1,935; 2,877]	3,701 [3,151; 4,123]	1	< 0,001	50,7% (+1,246)	55,5% (+1,33)	2,105 [1,781;2,286]	2,1 [1,866;2,211]	0,419
Intensity histogram features (pyradiomics)									
Discretized intensity entropy	3,35 [2,437; 4,188]	4,027 [3,378; 4,774]	0,66	0,293	20,2% (+0,677)	26,1% (+0,875)	3,04 [2,173;3,897]	3,182 [2,687;3,849]	0,589
Discretized intensity uniformity	0,157 [0,07; 0,21]	0,093 [0,046; 0,113]	-0,69	0,274	-40,6% (-0,064)	-43% (-0,049)	0,208 [0,087;0,252]	0,186 [0,089;0,186]	0,672
Grey level co-occurrence based features (pyradiomics)									

Joint maximum	0,071 [0,013; 0,088]	0,033 [0,008; 0,028]	-0,71	0,333	-53,1% (-0,038)	-64,5% (-0,024)	0,111 [0,02;0,104]	0,106 [0,02;0,065]	0,571
Joint average	25,289 [20,141; 29,952]	38,029 [32,532; 42,384]	1	< 0,001	50,4% (+12,74)	51% (+12,724)	21,766 [18,683;23,625]	21,801 [19,698;23,009]	0,448
Joint variance	38,384 [2,864; 43,91]	59,455 [10,817; 86,722]	0,64	0,729	54,9% (+21,071)	148,8% (+16,66)	28,668 [1,895;33,403]	22,51 [4,753;31,218]	0,293
Joint entropy	6,614 [5,124; 8,037]	7,964 [6,807; 9,357]	0,69	0,229	20,4% (+1,35)	23,7% (+1,566)	6,079 [4,629;7,851]	6,347 [5,646;7,637]	0,598
Difference average	2,749 [1,446; 3,481]	4,098 [2,491; 5,506]	0,7	0,092	49,1% (+1,349)	87,1% (+1,929)	2,349 [1,176;3,123]	2,374 [1,656;3,124]	0,513
Difference variance	8,138 [1,496; 9,556]	14,893 [4,46; 22,252]	0,69	0,207	83% (+6,755)	146,7% (+6,248)	6,143 [0,994;8,109]	5,546 [2,064;7,533]	0,414
Difference entropy	2,773 [2,188; 3,337]	3,364 [2,878; 3,944]	0,7	0,122	21,3% (+0,591)	27,4% (+0,753)	2,582 [1,94;3,2]	2,644 [2,37;3,192]	0,563
Sum average	50,578 [40,281; 59,904]	76,057 [65,064; 84,768]	1	< 0,001	50,4% (+25,479)	51% (+25,449)	43,532 [37,367;47,25]	43,601 [39,397;46,018]	0,448
Sum entropy	4,297 [3,374; 5,318]	5,042 [4,39; 5,874]	0,66	0,3	17,4% (+0,746)	19,9% (+0,86)	4,023 [3,068;5,117]	4,18 [3,717;4,981]	0,603
Angular second moment	0,038 [0,006; 0,034]	0,014 [0,002; 0,012]	-0,7	0,298	-64,2% (-0,024)	-65,6% (-0,009)	0,064 [0,007;0,05]	0,062 [0,009;0,026]	0,57
Contrast	18,611 [3,588; 22,888]	35,613 [10,67; 52,917]	0,69	0,135	91,4% (+17,002)	211,6% (+19,236)	13,951 [2,378;17,657]	12,897 [4,83;17,293]	0,455
Dissimilarity	2,749 [1,446; 3,481]	4,098 [2,491; 5,506]	0,7	0,092	49,1% (+1,349)	87,1% (+1,929)	2,349 [1,176;3,123]	2,374 [1,656;3,124]	0,513
Inverse difference	0,447 [0,347; 0,527]	0,354 [0,27; 0,414]	-0,7	0,111	-20,7% (-0,092)	-28,4% (-0,126)	0,488 [0,376;0,574]	0,476 [0,382;0,508]	0,578
Normalized inverse difference	0,943 [0,934; 0,955]	0,939 [0,929; 0,942]	-0,32	0,86	-0,4% (-0,004)	-0,5% (-0,005)	0,945 [0,935;0,956]	0,942 [0,931;0,943]	0,958
Inverse difference moment	0,38 [0,257; 0,471]	0,273 [0,18; 0,334]	-0,71	0,12	-28,1% (-0,107)	-38% (-0,142)	0,427 [0,292;0,53]	0,41 [0,298;0,448]	0,612
Normalized inverse difference moment	0,993 [0,991; 0,996]	0,992 [0,99; 0,993]	-0,34	0,911	-0,1% (-0,001)	-0,1% (-0,001)	0,993 [0,991;0,996]	0,992 [0,99;0,993]	0,976
Inverse variance	0,347 [0,252; 0,427]	0,265 [0,19; 0,337]	-0,7	0,119	-23,6% (-0,082)	-36% (-0,13)	0,351 [0,283;0,448]	0,33 [0,287;0,364]	0,877
Correlation	0,504 [0,258; 0,748]	0,564 [0,443; 0,721]	0,4	0,875	11,9% (+0,06)	1,4% (+0,008)	0,496 [0,245;0,749]	0,557 [0,436;0,72]	0,859
Autocorrelation	704,275 [414,868; 909,01]	1546,75 [1060,297; 1852,55]	0,99	< 0,001	119,6% (+842,475)	143,7% (+899,568)	511,825 [349,533;585,331]	502,712 [389,283;550,573]	0,4
Cluster tendency	134,925 [7,141; 153,555]	202,207 [32,374; 304,516]	0,63	0,832	49,9% (+67,282)	165,1% (+57,759)	100,723 [4,701;110,419]	77,142 [12,034;105,569]	0,28
Cluster shade	3521,348 [6,366; 1980,427]	3618,007 [99,964; 5143,127]	0,59	0,543	2,7% (+96,659)	150,7% (+326,471)	2136,409 [6,038;1160,87]	947,036 [20,11;1097,266]	0,193
Cluster prominence	291266,819 [131,49; 85341,388]	296546,876 [2738,921; 288079,153]	0,61	0,497	1,8% (+5280,057)	342,8% (+19812,477)	148533,26 [61,508;42900,073]	52040,959 [385,659;40989,81]	0,199
Information correlation 1	-0,082 [-0,117; -0,035]	-0,082 [-0,109; -0,055]	-0,34	0,552	0,1% (+0)	3% (+0,003)	-0,084 [-0,123;-0,038]	-0,091 [-0,119;-0,063]	0,809
Information correlation 2	0,603 [0,352; 0,814]	0,672 [0,553; 0,811]	0,44	0,877	11,4% (+0,069)	4,6% (+0,032)	0,583 [0,342;0,814]	0,636 [0,521;0,788]	0,855

**Grey level run
length based
features
(pyradiomics)**

Short runs emphasis	0,913 [0,898; 0,943]	0,94 [0,931; 0,964]	0,7	0,074	2,9% (+0,027)	3,5% (+0,032)	0,893 [0,866;0,925]	0,887 [0,89;0,927]	0,295
Long runs emphasis	1,433 [1,252; 1,541]	1,288 [1,169; 1,312]	-0,68	0,079	-10,1% (-0,145)	-11,2% (-0,158)	1,557 [1,386;1,698]	1,668 [1,378;1,553]	0,143
Low grey level run emphasis	0,002 [0,001; 0,003]	0,001 [0,001; 0,001]	-0,98	< 0,001	-56,2% (-0,00119)	-49,5% (-0,00086)	0,0026 [0,00227;0,00303]	0,00255 [0,0023;0,00283]	0,56
High grey level run emphasis	667,425 [399,413; 852,888]	1466,873 [1019,969; 1746,618]	1	< 0,001	119,8% (+799,448)	139% (+832,077)	486,658 [336,999;568,244]	477,197 [369,014;518,004]	0,398
Short run low grey level emphasis	0,002 [0,001; 0,002]	0,001 [0,001; 0,001]	-0,97	< 0,001	-54,6% (-0,00105)	-47,7% (-0,00076)	0,0023 [0,00208;0,00264]	0,00223 [0,00212;0,00245]	0,81
Short run high grey level emphasis	619,305 [364,109; 801,69]	1388,529 [913,955; 1674,421]	0,99	< 0,001	124,2% (+769,225)	150,7% (+826,016)	443,66 [290,026;517,924]	431,755 [330,21;484,13]	0,371
Long run low grey level emphasis	0,003 [0,002; 0,004]	0,001 [0,001; 0,001]	-0,98	< 0,001	-61,5% (-0,00195)	-55,2% (-0,00135)	0,0042 [0,00304;0,00515]	0,0045 [0,00323;0,00447]	0,212
Long run high grey level emphasis	901,439 [592,763; 1073,944]	1836,455 [1372,391; 2279,344]	0,98	< 0,001	103,7% (+935,016)	103,9% (+912,072)	705,592 [562,172;775,252]	733,045 [585,448;846,737]	0,93
Grey level non-uniformity	956,211 [336,192; 1225,027]	704,603 [381,929; 955,102]	0,15	0,28	-26,3% (-251,608)	6% (+38,535)	1132,883 [361,291;1549,98]	1119,703 [677,965;1493,348]	0,761
Normalized grey level non-uniformity	0,153 [0,067; 0,211]	0,091 [0,046; 0,113]	-0,68	0,275	-40,4% (-0,062)	-43,6% (-0,049)	0,202 [0,087;0,252]	0,178 [0,087;0,183]	0,709
Run length non-uniformity	9934,876 [1985,378; 16236,51]	11323,826 [3832,499; 13270,741]	0,43	0,768	14% (+1388,95)	32,6% (+1968,027)	9475,703 [1837,784;14936,156]	10025,124 [3103,605;11700,03]	0,627
Normalized run length non-uniformity	0,801 [0,765; 0,859]	0,857 [0,834; 0,91]	0,71	0,062	7% (+0,056)	8,6% (+0,069)	0,763 [0,706;0,823]	0,757 [0,75;0,828]	0,371
Run percentage	0,887 [0,862; 0,926]	0,92 [0,911; 0,95]	0,7	0,064	3,7% (+0,033)	4,8% (+0,042)	0,862 [0,823;0,897]	0,853 [0,858;0,899]	0,268
Grey level variance	37,036 [2,567; 41,559]	57,474 [10,18; 85,898]	0,64	0,739	55,2% (+20,437)	183,9% (+18,611)	27,794 [1,716;31,388]	21,742 [4,264;28,785]	0,297
Run length variance	0,152 [0,087; 0,193]	0,101 [0,061; 0,112]	-0,65	0,074	-33,5% (-0,051)	-28,7% (-0,036)	0,197 [0,14;0,244]	0,244 [0,134;0,194]	0,114
Run entropy	3,917 [3,006; 4,772]	4,455 [3,854; 5,081]	0,62	0,412	13,7% (+0,538)	12,9% (+0,529)	3,712 [2,883;4,558]	3,886 [3,311;4,39]	0,706
Grey level size zone based features (pyradiomics)									
Small zone emphasis	0,497 [0,43; 0,587]	0,561 [0,489; 0,658]	0,57	0,355	12,9% (+0,064)	8,8% (+0,046)	0,506 [0,39;0,55]	0,49 [0,36;0,50]	0,634

Large zone emphasis	434,516 [26,192; 246,014]	65,513 [9,476; 59,153]	-0,59	0,332	-84,9% (-369,003)	-69,1% (-52,862)	562.738 [62.62;820.51]	732.286 [88.41;541.77]	0,554
Low grey level emphasis	0,002 [0,001; 0,003]	0,001 [0,001; 0,001]	-0,98	< 0,001	-55,4% (-0,00112)	-47% (-0,00077)	0,002 [0,002;0,003]	0,002 [0,002;0,003]	0,484
High grey level emphasis	723,418 [409,849; 862,442]	1511,306 [996,965; 1871,249]	0,98	< 0,001	108,9% (+787,888)	136,8% (+871,143)	0,433 [0,386;0,549]	0,441 [0,361;0,503]	0,634
Small zone low grey level emphasis	0,001 [0,001; 0,001]	0 [0; 0,001]	-0,83	< 0,001	-49,4% (-0,00048)	-42,9% (-0,00035)	987,199 [62,62;820,508]	1308,393 [88,409;541,767]	0,554
Small zone high grey level emphasis	393,079 [190,251; 480,538]	898,586 [480,173; 1262,765]	0,92	< 0,001	128,6% (+505,507)	180% (+560,877)	0,00234 [0,00193;0,00278]	0,00234 [0,00195;0,00263]	0,484
Large zone low grey level emphasis	1,427 [0,039; 0,662]	0,068 [0,006; 0,072]	-0,74	0,386	-95,3% (-1,359)	-84,4% (-0,119)	558,827 [371,432;632,795]	525,449 [397,914;624,557]	0,336
Large zone high grey level emphasis	166847,021 [17237,612; 108724,768]	75776,413 [16703,992; 50415,652]	-0,3	0,565	-54,6% (-91070,608)	-42% (-16146,086)	0,00094 [0,00084;0,00106]	0,00099 [0,00088;0,00111]	0,738
Grey level non-uniformity	13,607 [5,616; 23,489]	17,948 [9,998; 23,964]	0,5	0,904	31,9% (+4,341)	30,5% (+3,085)	274,633 [146,496;349,564]	248,829 [127,16;295,795]	0,329
Grey level non-uniformity normalized	0,142 [0,054; 0,203]	0,086 [0,038; 0,109]	-0,63	0,32	-39,3% (-0,056)	-37,6% (-0,036)	3,072 [0,169;2,321]	4,161 [0,257;1,628]	0,534
Zone size non-uniformity	89,604 [4,228; 142,194]	173,591 [25,136; 165,397]	0,62	0,519	93,7% (+83,987)	173,3% (+53,014)	326076,02 [32518,004;276018,051]	423113,96 [30860,905;251122,786]	0,57
Zone size non-uniformity normalized	0,281 [0,214; 0,34]	0,317 [0,235; 0,405]	0,47	0,422	12,9% (+0,036)	14,3% (+0,039)	10,535 [3,569;16,765]	13,498 [4,545;14,703]	0,855
Zone percentage	0,238 [0,128; 0,314]	0,355 [0,237; 0,508]	0,66	0,031	49,4% (+0,117)	57,1% (+0,127)	0,149 [0,059;0,198]	0,153 [0,059;0,16]	0,418
Grey level variance	43,334 [3,927; 52,855]	59,313 [10,825; 86,903]	0,6	0,925	36,9% (+15,979)	101,2% (+15,681)	64,609 [2,237;64,34]	78,916 [4,03;47,421]	0,748
Zone size variance	373,77 [16,242; 188,356]	46,277 [5,141; 41,244]	-0,54	0,339	-87,6% (-327,493)	-70,6% (-34,028)	0,263 [0,192;0,318]	0,227 [0,183;0,268]	0,203
Zone size entropy	5,082 [4,011; 6,421]	5,774 [5,279; 6,468]	0,56	0,546	13,6% (+0,692)	11% (+0,601)	0,169 [0,077;0,235]	0,162 [0,084;0,212]	0,413
Neighborhood grey tone difference based features (pyradiomics)									
Coarseness	0,045 [0,005; 0,023]	0,014 [0,006; 0,015]	-0,39	0,507	-70% (-0,032)	-27,5% (-0,004)	0,049 [0,005;0,021]	0,015 [0,006;0,014]	0,67
Contrast	0,155 [0,082; 0,182]	0,234 [0,132; 0,33]	0,64	0,047	50,8% (+0,079)	81,5% (+0,098)	0,139 [0,076;0,167]	0,132 [0,092;0,167]	0,537
Busyness	0,315 [0,17; 0,352]	0,185 [0,098; 0,278]	-0,47	0,057	-41,4% (-0,131)	-32,8% (-0,081)	0,444 [0,276;0,449]	0,524 [0,341;0,601]	0,608

Complexity	1125,952 [30,359; 1092,577]	1890,278 [170,467; 2466,181]	0,65	0,76	67,9% (+764,326)	168,4% (+368,217)	745,484 [15,304;668,505]	500,767 [48,524;617,939]	0,303
Strength	4,277 [0,765; 4,805]	5,666 [1,402; 9,811]	0,53	0,671	32,5% (+1,389)	42,8% (+1,049)	3,21 [0,576;3,034]	2,023 [0,674;3,14]	0,202
Neighboring grey level dependence based on features (pyradiomics)									
Low dependence emphasis	0,203 [0,125; 0,27]	0,3 [0,208; 0,425]	0,69	0,03	48,3% (+0,098)	54,7% (+0,102)	0,151 [0,078;0,21]	0,152 [0,096;0,196]	0,483
High dependence emphasis	20,758 [10,646; 26,042]	13,169 [6,94; 13,534]	-0,65	0,124	-36,6% (-7,589)	-44% (-8,154)	27,065 [17,067;32,962]	33,693 [16,508;26,269]	0,15
Low grey level count emphasis	0,002 [0,001; 0,003]	0,001 [0,001; 0,001]	-0,98	< 0,001	-56,2% (-0,00119)	-49,8% (-0,00087)	0,00261 [0,00229;0,00302]	0,00256 [0,0023;0,00284]	0,571
High grey level count emphasis	664,558 [392,818; 856,187]	1464,499 [1022,647; 1740,326]	1	< 0,001	120,4% (+799,941)	138,2% (+826,735)	482,966 [337,004;545,259]	475,056 [368,251;511,768]	0,408
Low dependence low grey level emphasis	0 [0; 0]	0 [0; 0]	-0,38	0,002	-31,8% (-0,00012)	-29,8% (-0,00011)	0,000328 [0,000224;0,00042 2]	0,000332 [0,000258;0,000433]	0,613
Low dependence high grey level emphasis	171,444 [48,494; 220,598]	504,486 [202,387; 766,196]	0,9	< 0,001	194,3% (+333,041)	202,1% (+250,804)	100,238 [25,734;129,634]	91,363 [36,598;123,875]	0,378
High dependence low grey level emphasis	0,051 [0,018; 0,063]	0,013 [0,004; 0,015]	-0,89	0,01	-74,2% (-0,038)	-74,3% (-0,028)	0,079 [0,038;0,101]	0,1 [0,04;0,077]	0,17
High dependence high grey level emphasis	10909,861 [7907,166; 12181,293]	16808,059 [10054,771; 15041,978]	0,33	0,008	54,1% (+5898,198)	46,3% (+4270,643)	10385,968 [7652,302;12187,5 89]	12597,522 [6639,877;11178,63 5]	0,131
Grey level non-uniformity	86,107 [29,489; 106,266]	59,77 [33,945; 80,597]	0,1	0,265	-30,6% (-26,336)	1,9% (+1,064)	105,627 [32,878;136,044]	104,136 [64,747;130,531]	0,828
Dependence count non-uniformity	178,905 [35,249; 278,743]	245,986 [72,116; 270,641]	0,5	0,893	37,5% (+67,08)	36,2% (+40,934)	164,021 [32,026;240,871]	183,13 [54,727;205,119]	0,67
Dependence count non-uniformity normalized	0,181 [0,134; 0,214]	0,219 [0,186; 0,259]	0,59	0,065	21,2% (+0,038)	18,9% (+0,034)	0,173 [0,128;0,198]	0,154 [0,143;0,179]	0,398
Grey level variance	36,56 [2,586; 41,044]	57,37 [10,173; 85,795]	0,64	0,721	56,9% (+20,809)	189,5% (+18,804)	27,38 [1,664;31,034]	21,698 [4,223;27,933]	0,304
Dependence count variance	4,004 [2,122; 5,701]	2,78 [1,496; 2,793]	-0,5	0,203	-30,6% (-1,224)	-30,9% (-0,98)	4,618 [2,58;6,356]	5,838 [3,13;4,95]	0,166
Dependence count entropy	5,668 [4,911; 6,688]	6,191 [5,605; 6,624]	0,53	0,642	9,2% (+0,523)	7,9% (+0,472)	5,575 [4,809;6,613]	5,902 [5,349;6,338]	0,911

p-value for the predictive value of carbidopa premedication in a linear regression model also including the histo-molecular diagnosis without and with Tumor to normal Brain ratios (TBR) (in bold, significant p-values). Absolute correlation coefficients in bold are ≥ 0.4 .

Supplemental Figure 1.

Illustration of bin spread effect on matrices in which some textural features were significantly modified with carbidopa, but poorly correlated to SUV_{mean} .

These four textural matrices are:

- Grey level co-occurrence matrix (GLCM) with modified parameters: Inverse difference normalized, Inverse variance;
- Grey level run length matrix (GLRLM) with modified parameter: Grey level non-uniformity;
- Grey level size zone matrix (GLSZM) with modified parameters: Small zone emphasis, Zone size non-uniformity normalized;
- Neighboring grey level dependence based matrix (NGLDM) with modified parameters: Dependence count non-uniformity normalized, and Dependence count variance.

These textural matrices were extracted from a static healthy brain image of a patient without carbidopa premedication and a similar static image was then generated to simulate the effect of carbidopa premedication. This simulation was performed by multiplying by 1.5 the voxel-values in the original static image (to reproduce the 50% increase in patients, reported in our current study).

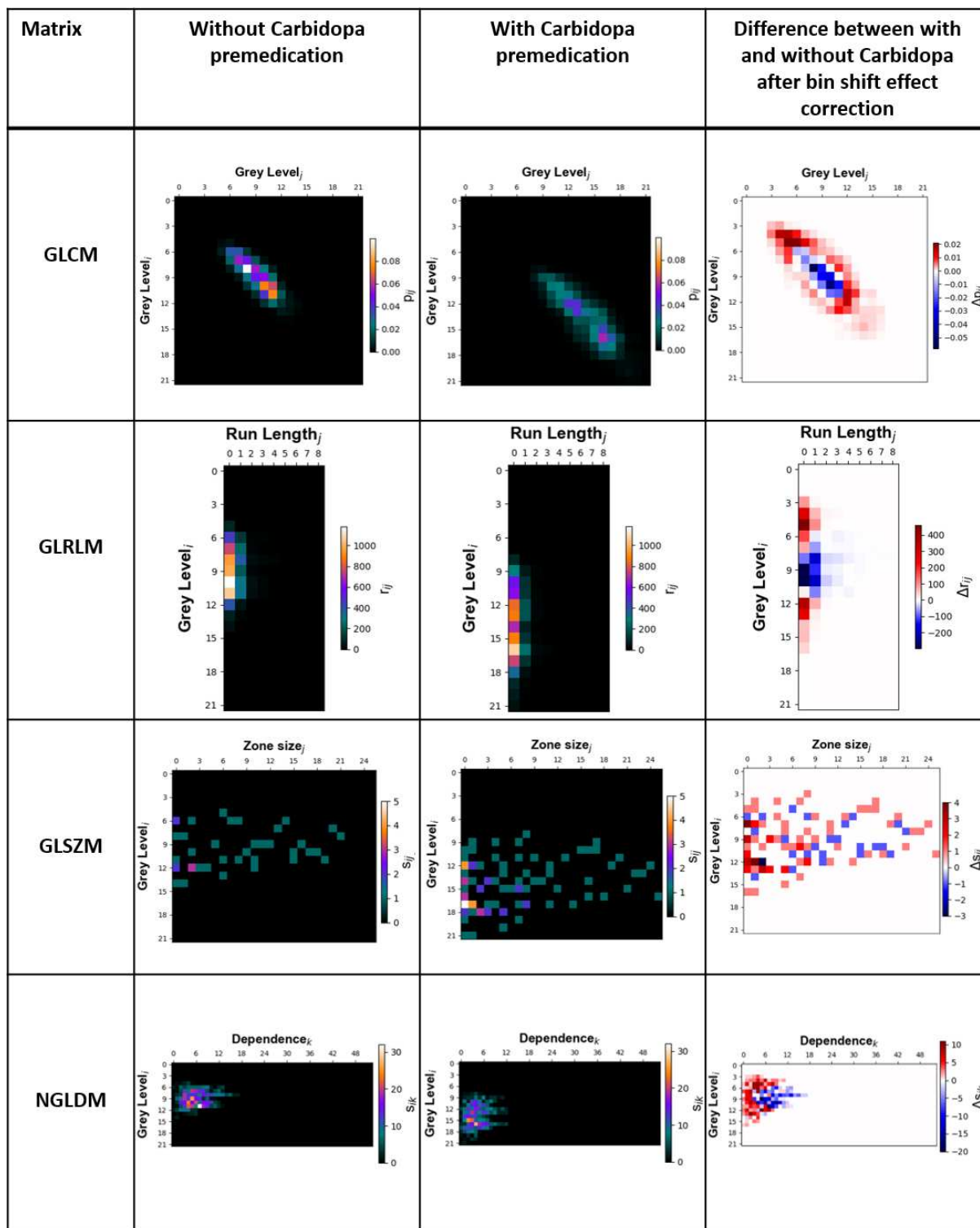
To emphasize the bin spread effect of carbidopa premedication on these matrices, the differences between carbidopa premedication and no premedication were computed after correcting matrices for the bin shift (linked to the increase of SUV values).

p_{ij} represent the joint probability for the combination of grey levels i and j in neighboring voxels of the image.

r_{ij} correspond to the joint probability of the number of runs with grey level i and length j in the image.

s_{ij} represent the number of zones with gray level i and size j appearing in the image

s_{ik} is the joint probability for a voxel with grey level i and with k dependent on voxels appearing in the image.



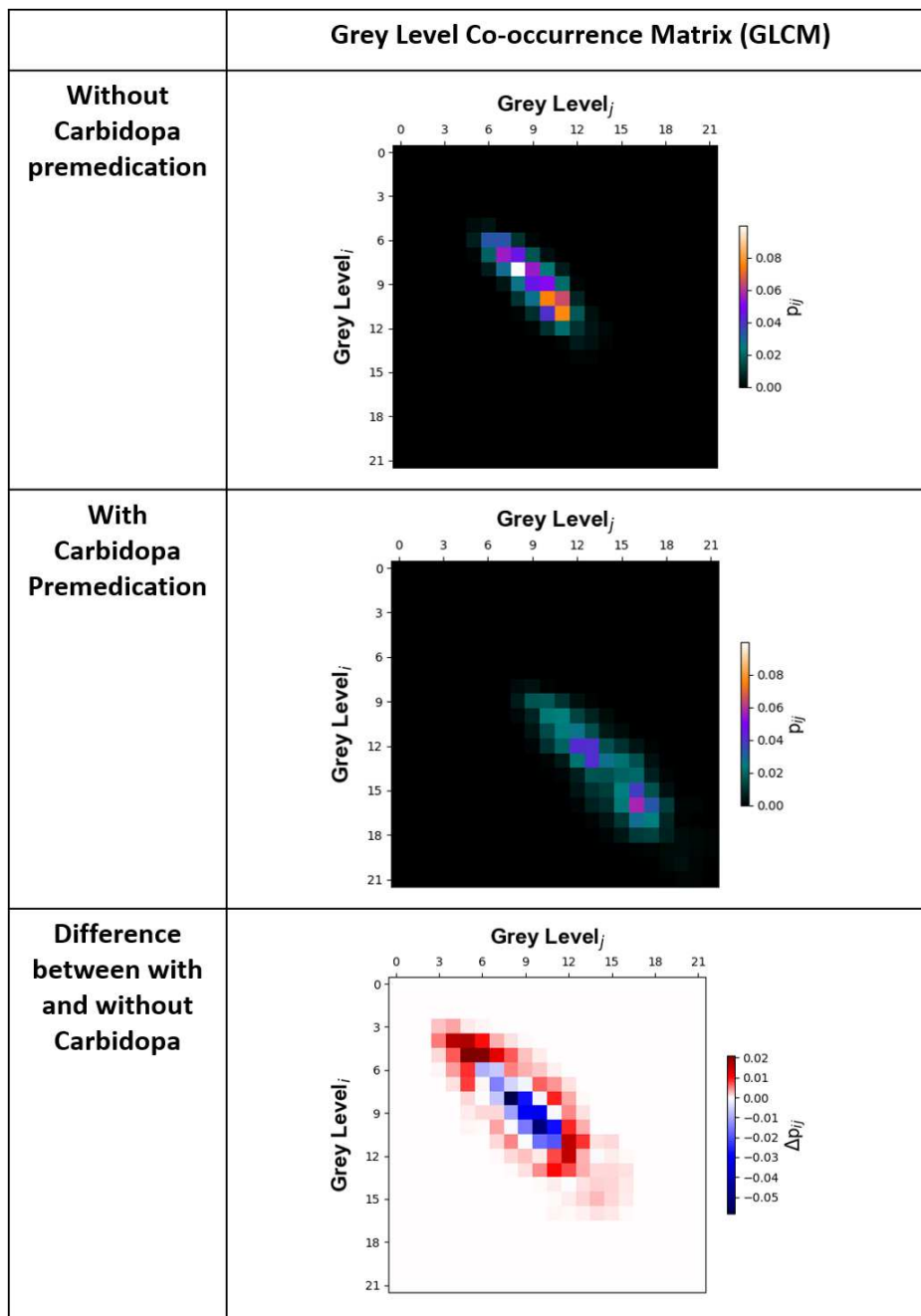


Figure B.1 – Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbidopa premedication on GLCM.

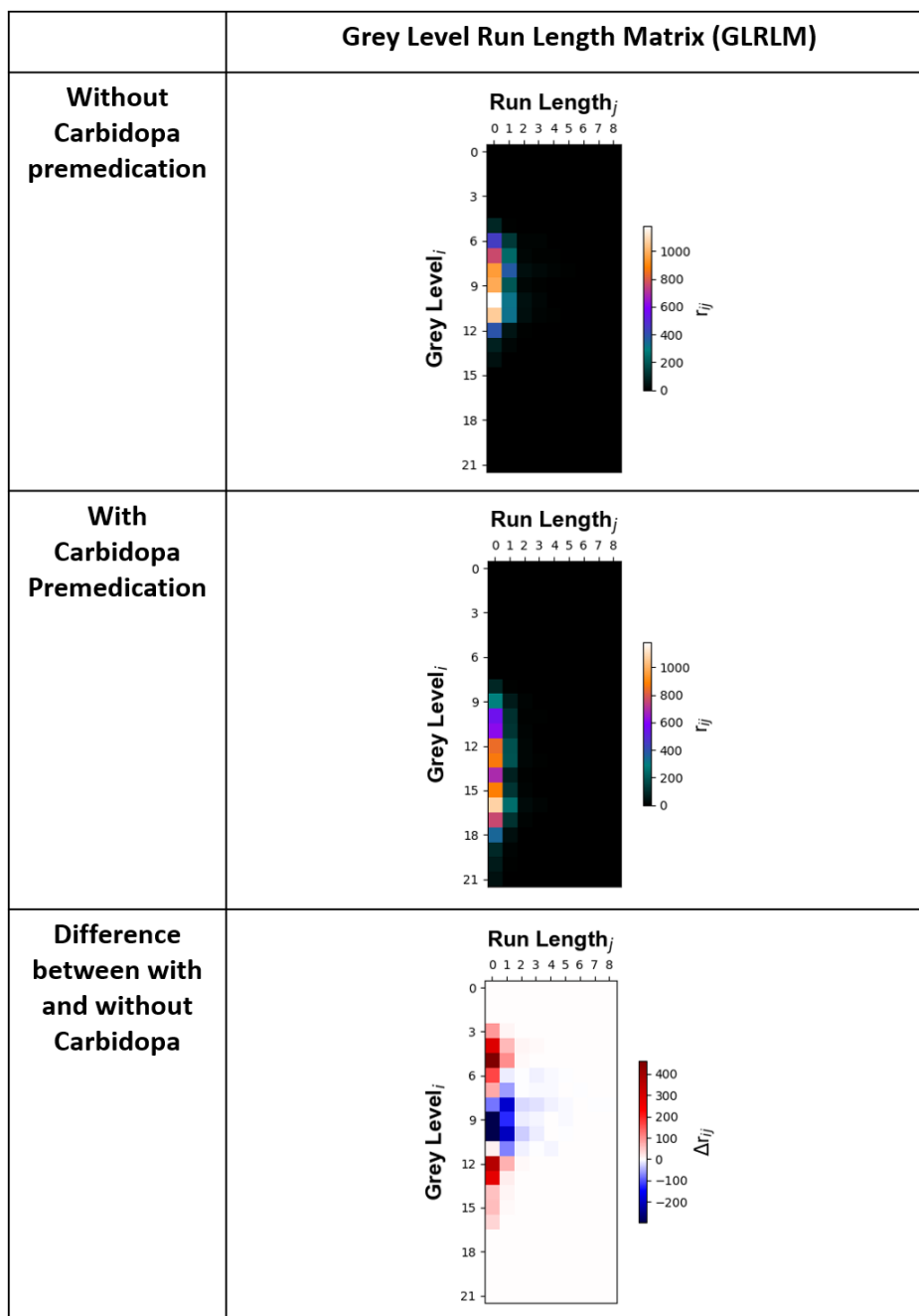


Figure B.2 – Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbido­pa premedication on GLRLM.

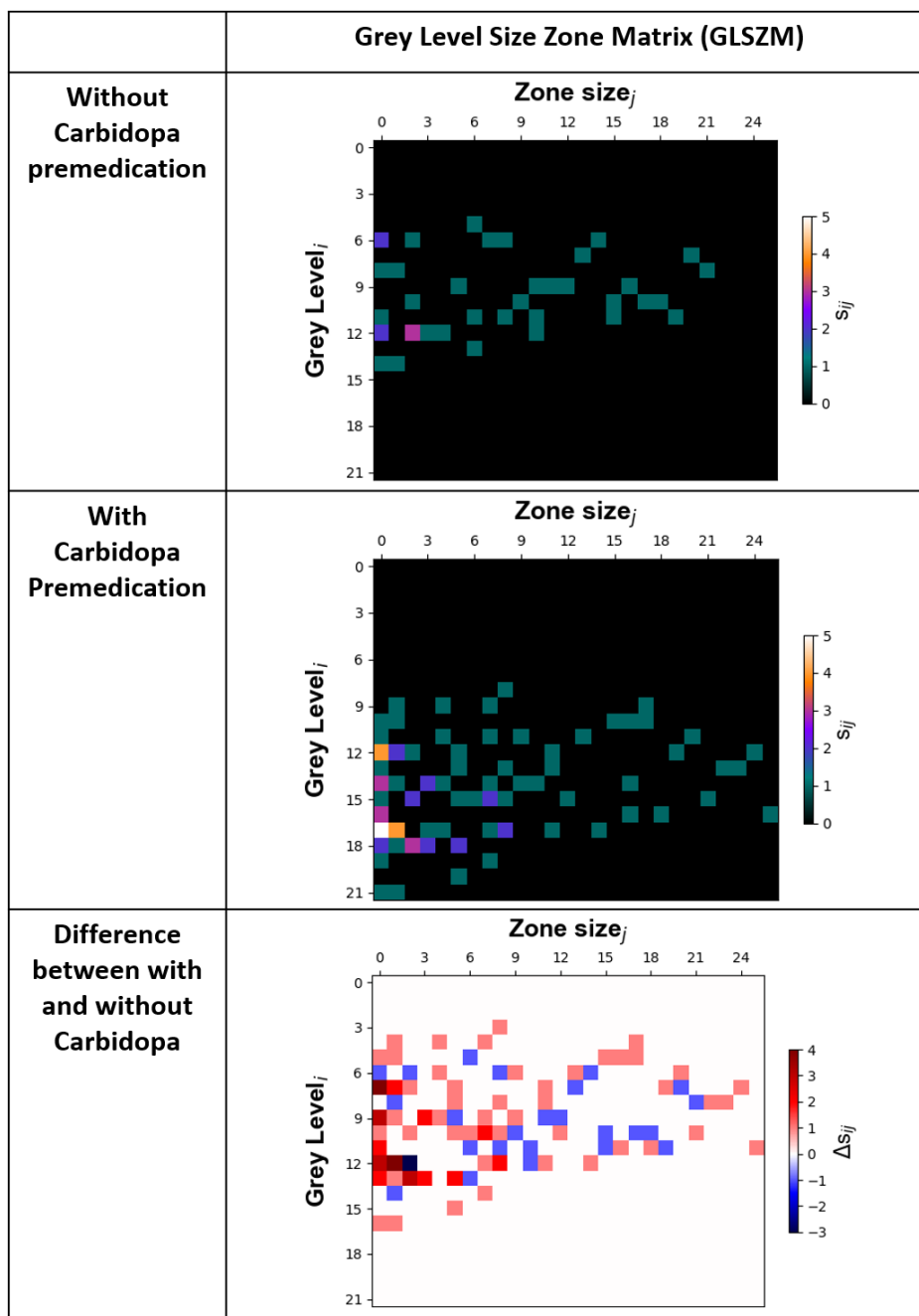


Figure B.3 – Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbido­pa premedication on GLSZM.

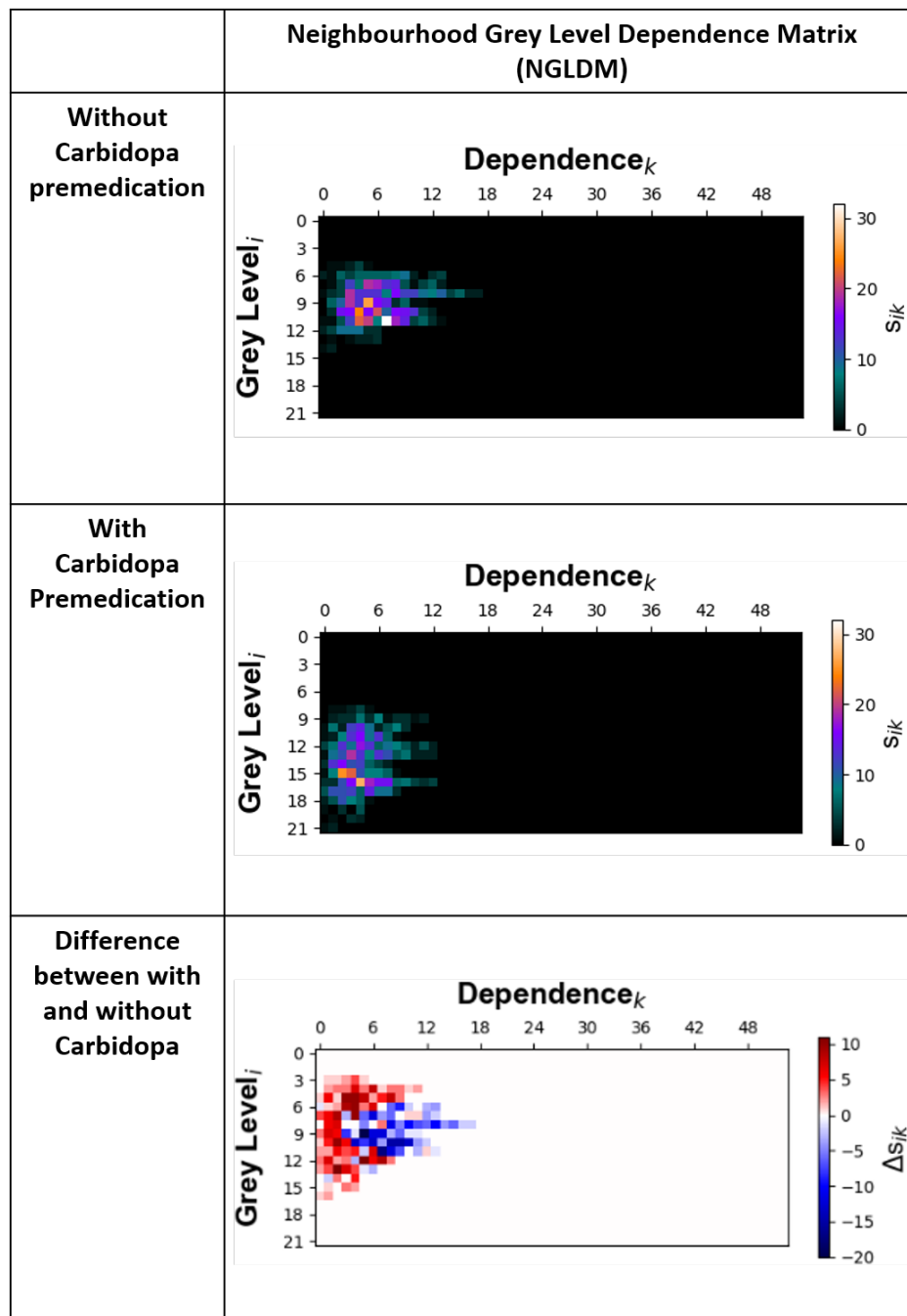
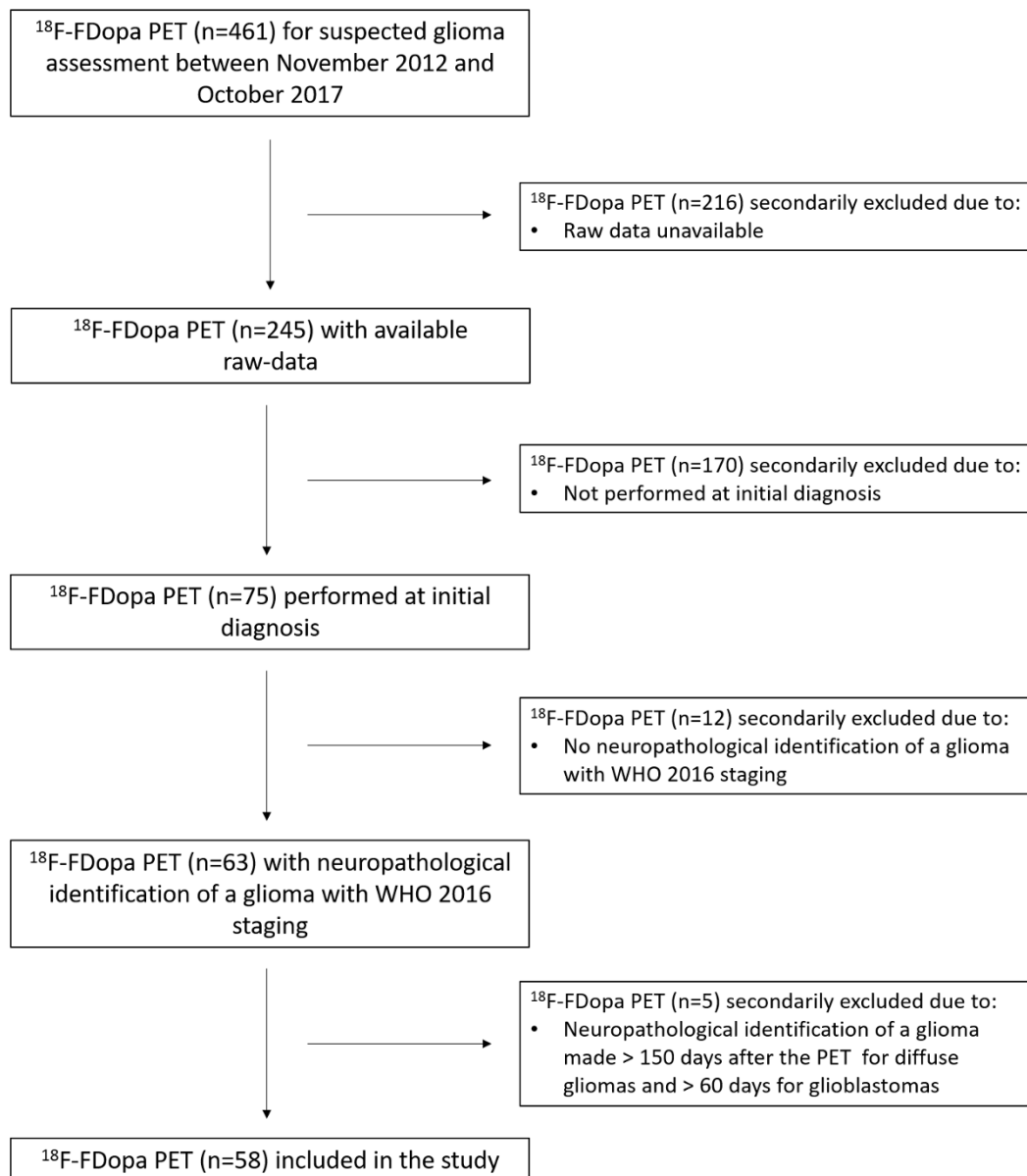


Figure B.4 – Illustration of bin shift and bin spread effects induced by Carbido­pa premedication on NGLDM.



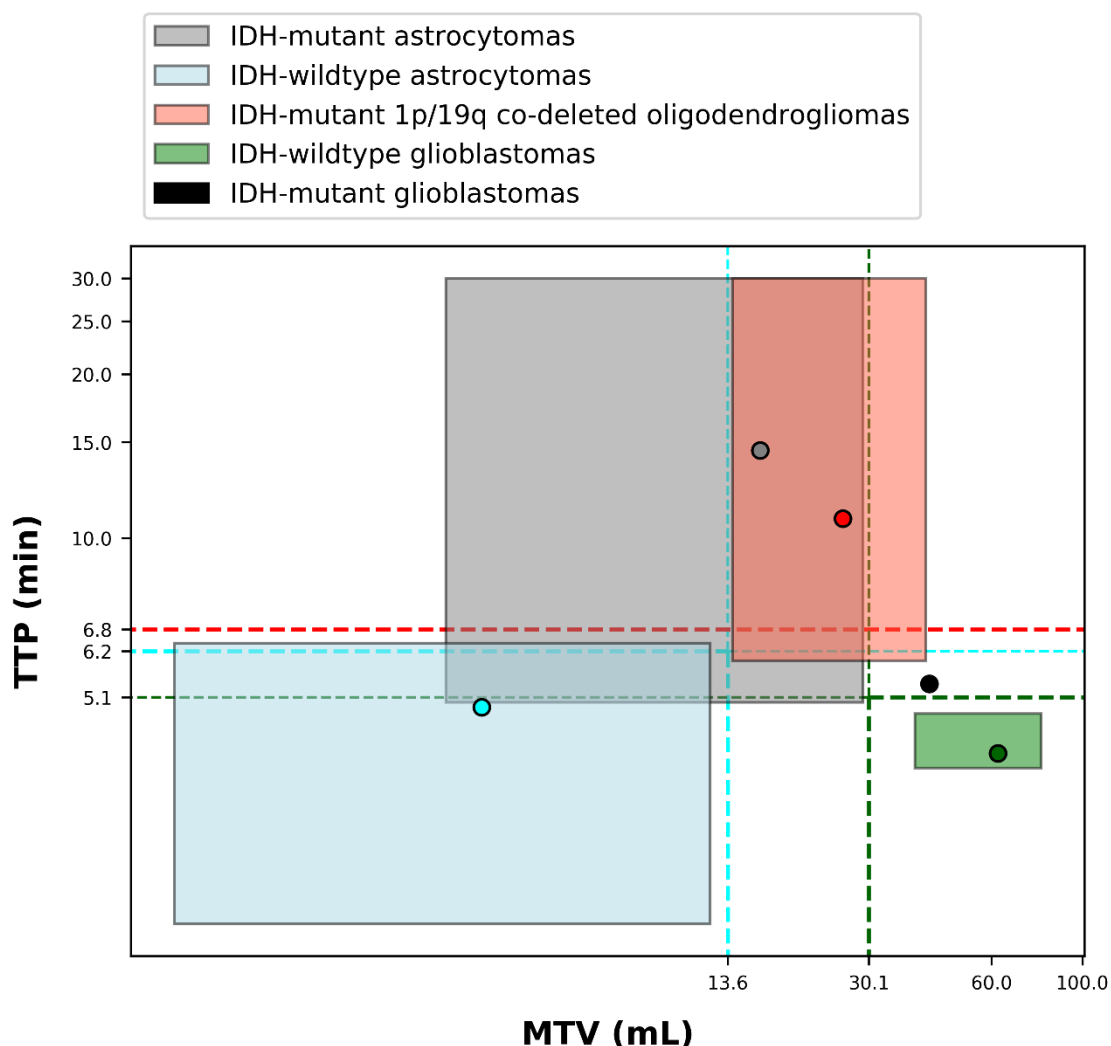
Supplementary files Chapter 3

Supplemental Figure 1.



Flowchart of the retrospective selection of the study patients

Supplemental Figure 2.



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



Supplementary files Chapter 4

Supplementary Table 1. Detail of radiomics features extracted for each dataset according to the IBSI definitions, where applicable. S, D and OR respectively stand for static features, dynamic features and other radiomics features.

TBR: tumor-to-brain ratio; TSR: tumor-to-striatum ratio

S: Static features (in-house software)	
1.	Mean TBR
2.	Maximum TBR
3.	Peak TBR
4.	Mean TSR
5.	Maximum TSR
6.	Peak TSR
7.	Metabolic tumor volume
D: Dynamic TBR features (in-house software)	
1.	Time-to-peak
2.	Slope
OR: Morphological features (pyradiomics)	
1.	Volume (mesh)
2.	Volume (counting)
3.	Surface area (mesh)
4.	Surface to volume ratio
5.	Sphericity
6.	Maximum 3D diameter
7.	Major axis length
8.	Minor axis length
9.	Least axis length
10.	Elongation
11.	Flatness
OR: Local intensity features (in-house software)	
1.	Local intensity peak
2.	Global intensity peak
OR: Intensity-based statistical features (pyradiomics)	
1.	Mean intensity
2.	Intensity variance
3.	Intensity skewness
4.	(Excess) intensity kurtosis
5.	Median intensity
6.	Minimum intensity
7.	10th intensity percentile
8.	90th intensity percentile
9.	Maximum intensity
10.	Intensity interquartile range
11.	Intensity range
12.	Intensity mean absolute deviation
13.	Intensity-based robust mean absolute deviation
14.	Intensity-based energy
15.	Root mean square intensity
OR: Intensity histogram features (pyradiomics)	
1.	Discretized intensity entropy
2.	Discretized intensity uniformity

OR: Grey level co-occurrence based features (pyradiomics)

1. Joint maximum
2. Joint average
3. Joint variance
4. Joint entropy
5. Difference average
6. Difference variance
7. Difference entropy
8. Sum average
9. Sum entropy
10. Angular second moment
11. Contrast
12. Dissimilarity
13. Inverse difference
14. Normalized inverse difference
15. Inverse difference moment
16. Normalized inverse difference
17. Inverse variance
18. Correlation
19. Autocorrelation
20. Cluster tendency
21. Cluster shade
22. Cluster prominence
23. Information correlation 1
24. Information correlation 2

OR: Grey level run length based features (pyradiomics)

1. Short runs emphasis
2. Long runs emphasis
3. Low grey level run emphasis
4. High grey level run emphasis
5. Short run low grey level emphasis
6. Short run high grey level emphasis
7. Long run low grey level emphasis
8. Long run high grey level emphasis
9. Grey level non-uniformity
10. Normalized grey level non-uniformity
11. Run length non-uniformity
12. Normalized run length non-uniformity
13. Run percentage
14. Grey level variance
15. Run length variance
16. Run entropy

OR: Grey level size zone based features (pyradiomics)

1. Small zone emphasis
2. Large zone emphasis
3. Low grey level emphasis
4. High grey level emphasis
5. Small zone low grey level emphasis
6. Small zone high grey level emphasis
7. Large zone low grey level emphasis

-
8. Large zone high grey level emphasis
 9. Grey level non-uniformity
 10. Grey level non-uniformity normalized
 11. Zone size non-uniformity
 12. Zone size non-uniformity normalized
 13. Zone percentage
 14. Grey level variance
 15. Zone size variance
 16. Zone size entropy

OR: Neighborhood grey tone difference based features (pyradiomics)

1. Coarseness
2. Contrast
3. Busyness
4. Complexity
5. Strength

OR: Neighboring grey level dependence based features (pyradiomics)

1. Low dependence emphasis
 2. High dependence emphasis
 3. Low grey level count emphasis
 4. High grey level count emphasis
 5. Low dependence low grey level emphasis
 6. Low dependence high grey level emphasis
 7. High dependence low grey level emphasis
 8. High dependence high grey level emphasis
 9. Grey level non-uniformity
 10. Dependence count non-uniformity
 11. Dependence count non-uniformity normalized
 12. Grey level variance
 13. Dependence count variance
 14. Dependence count entropy
-

Supplementary Table 2. IBSI reporting guidelines

Topic	Item	Description
Patient		
Region of interest	1	Tumor VOI segmented semi-automatically using a threshold of 1.6 SUV _{mean} in healthy brain VOI (crescent-shaped VOI manually positioned on the unaffected hemisphere so as to comprise both white and grey matter)
Patient preparation	2a	Fast for at least 4 hours prior to the examination
	2b	For certain patients: Carbidopa administered one hour prior to the examination to increase uptake of tracer in the brain
	2c	N.A.
Radioactive tracer	3a	¹⁸ F-FDopa
	3b	Bolus
	3c	3 MBq/kg (conventional PET), 2 MBq/kg (digital PET)
	3d	Image acquisition started at the same time as radiotracer injection
	3e	N.A.
Contrast agent	4a	N.A.
	4b	N.A.
	4c	N.A.
	4d	N.A.
	4e	N.A.
Comorbidities	5	N.A.
Acquisition		
Acquisition protocol	6	30 min 3D List-mode acquisition (<i>I</i>)
Scanner type	7	Conventional PET: Biograph 6 True Point, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany Digital PET: Vereos, Philips, Cleveland, Ohio
Imaging modality	8	PET
Static/dynamic scans	9a	Dynamic scans
	9b	Dynamic images reconstructed in 30 frames of one minute each
	9c	N.A.
Scanner calibration	10	Checkup, air calibration daily QC (ANSM guidelines)
Patient instructions	11	Not moving
Anatomical motion correction	12	Dedicated head holder
Scan duration	13	30 minutes
Reconstruction		
In-plane resolution	28	Conventional static and dynamic images: 2.7 mm x 2.7 mm Digital static image: 1 mm x 1 mm Digital dynamic images: 2 mm x 2 mm
Image slice thickness	29	Conventional static and dynamic images: 3 mm Digital static image: 1 mm

		Digital dynamic images: 2 mm
Image slice spacing	30	Conventional static and dynamic images: 1.5 mm Digital static image: 1 mm Digital dynamic images: 2 mm
Reconstruction method	32a	Conventional static and dynamic images: 2D OSEM without time-of-flight information Digital static and dynamic images: 3D OSEM with time-of-flight information
	32b	Conventional static and dynamic images: 2 iterations Digital static image: 2 iterations Digital dynamic images: 3 iterations
	32c	Conventional static and dynamic images: 21 subsets Digital static image: 10 subsets Digital dynamic images: 15 subsets
Point spread function modelling	33	Conventional static and dynamic images: N.A. Digital static image: deconvolution of the point spread function (PSF) with 1 iteration and 6-mm regularization kernel applied on post- reconstruction (vendor defaults) Digital dynamic images: N.A.
Image corrections	34a	CT based attenuation correction
	34b	Dead time, random and scattered coincidences corrections during the reconstruction process
Image registration		
Registration method	37	Static and dynamic images were registered to CT using a 3D rigid registration with mutual information and linear interpolation implemented in SimpleITK.
Image processing – data conversion		
SUV normalization	38	$SUV = \frac{\text{Image values (kBq/mL)}}{\frac{\text{Injected dose (kBq)}}{\text{Patient weight (g)}}}$
Other data conversions	40	N.A.
Image processing – post-acquisition processing		
Anti-aliasing	41	N.A.
Noise suppression	42	N.A.
Post-reconstruction smoothing filter	43	Conventional static and dynamic images: 4 mm Digital static and dynamic images: N.A.
Intensity normalization	46	N.A.
Other post-acquisition processing methods	47	N.A.
Segmentation		
Segmentation method	48a	Semi-automatically
	48b	N.A.
	48c	Tumor VOI segmented semi-automatically using a threshold of 1.6 SUV _{mean} in healthy brain VOI (crescent-shaped VOI manually positioned on the

		unaffected hemisphere so as to comprise both white and grey matter)
	48d	PET static image
Conversion to mask	49	N.A.
Image processing – image interpolation		
Interpolation method	50a	Tricubic spline interpolation
	50b	Align grid centers
	50c	N.A.
	50d	Set to 0
Voxel dimensions	51	For conventional static image only (on which textural features will be extracted): 2.7 x 2.7 x 2.7 mm ³
Image processing – ROI interpolation		
Interpolation method	53	Linear interpolation
Partially masked voxels	54	Threshold of 0.5
Image processing – re-segmentation		
Re-segmentation methods	55	[0; SUV _{max}]
Image processing – discretization		
Discretization method	56a	Fixed bin size
	56b	FBS = 0.1
	56c	0
Image processing – image transformation		
Image filter	57	N.A.
Image biomarker computation		
Biomarker set	58	See Supplemental Table 1
IBSI compliance	59	IBSI compliant
Robustness	60	N.A.
Software availability	61	For Local intensity features: Home-made python software ¹ For others: pyradiomics v2.2.0b1 ²
Image biomarker computation – texture parameters		
Texture matrix aggregation	62	IS, IH: 3D GLCM, GLRLM: 3D: mrg GLSZM, NGTDM, NGLDM: 3D
Distance weighting	63	No weighting
CM symmetry	64	Symmetric
CM distance	65	1
SZM linkage distance	66	1
DZM linkage distance	67	N.A.
DZM zone distance norm	68	N.A.
NGTDM distance	69	1
NGLDM distance	70	1
NGLDM coarseness	71	0
Machine learning and radiomics analysis		
Diagnostic and prognostic modelling	72	See Supplementary file: TRIPOD guidelines

¹ https://github.com/TimZaragori/Sklearn_NestedCV/tree/master/Radiomics_gliomas_article

² <https://github.com/Radiomics/pyradiomics>

Comparison with known factors	73	Model introspection was performed to assess whether the tested features were responsible of the predictive performance
Multicollinearity	74	Hierarchical clustering of highly correlated features (absolute Spearman correlation coefficient ≥ 0.9). Features in each cluster are averages to create meta-features (2)
Model availability	75	Available on GitHub ¹
Data availability	76	Images not available. Extracted features available on GitHub ¹

1. Ginet M, Zaragori T, Marie P-Y, et al. Integration of dynamic parameters in the analysis of 18F-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1381-1390.
2. Leger S, Zwanenburg A, Pilz K, et al. A comparative study of machine learning methods for time-to-event survival data for radiomics risk modelling. *Sci Rep*. 2017;7:1-11.

Supplementary Table 3. Set of hyperparameters tested for each algorithm. Tunable parameters are either a distribution with an interval from which 100 random values were selected or a list of tested values.

Algorithm	Default hyperparameters	Tunable hyperparameters
LR_L2		Regularization: log_uniform(10^{-3} ; 10^3) Size: int_uniform(2, 40)
Nnet	Number of hidden layers: 1	Regularization: log_uniform(10^{-4} ; 10^3) Learning rate: log_uniform(10^{-4} ; 10^{-2})
RF	Number of trees: 500	Max_features: 0.1, 0.2, ..., 0.8, 0.9 Min_samples_split: 0.1, 0.2, ..., 0.8, 0.9
SVM_RBF		Regularization: log_uniform(10^{-4} ; 10^4) Kernel coefficient: log_uniform(10^{-4} ; 10^4)
SVM_linear		Regularization: log_uniform(10^{-4} ; 10^4)

LR_L2: logistic regression with L2 regularization; *Nnet*: neural network; *RF*: random forest; *SVM_RBF*: support vector machine with a radial basis function kernel; *SVM_linear*: support vector machine with a linear kernel; *log_uniform*: logarithmic uniform continuous distribution; *int_uniform*: integer uniform discrete distribution; *Max_features*: maximum fraction of features to consider when looking for the best split; *Min_samples_split*: minimum fraction of samples required for splitting.

Supplementary Table 4. Adjusted p values of Mann-Whitney's tests for all features extracted from healthy striatum VOI for the conventional and the digital PET/CT before and after MComBat harmonization. Bold values are considered as significant.

Feature	Before MComBat	After MComBat
TBR _{mean}	1.33E-08	1
TBR _{max}	5.38E-08	1
TBR _{peak}	1.65E-07	1
TSR _{mean}	1	1
TSR _{max}	0.906553	1
TSR _{peak}	4.77E-05	1
MTV	7.38E-06	1
TTP	1	N.A.
Slope	0.790608814	N.A.
Volume (mesh-based) _{MORPH}	9.09727E-05	1
Volume (counting) _{MORPH}	7.06953E-06	1
Surface area _{MORPH}	0.000895079	1
Surface to volume ratio _{MORPH}	4.88916E-05	1
Sphericity _{MORPH}	0.002091582	1
Maximum 3D diameter _{MORPH}	0.081070391	1
Major axis length _{MORPH}	0.554057946	1
Minor axis length _{MORPH}	0.044208455	1
Least axis length _{MORPH}	1.38052E-06	1
Elongation _{MORPH}	0.206823797	1
Flatness _{MORPH}	1.8003E-06	1
Local intensity peak _{LI}	1.8003E-06	1
Global intensity peak _{LI}	1.29899E-07	1
Mean _{IS}	9.18584E-09	1
Variance _{IS}	0.103667981	1
Skewness _{IS}	0.905009215	1
Excess kurtosis _{IS}	0.353002802	1
Median _{IS}	6.74447E-09	1
Minimum _{IS}	0.00797326	1
10th percentile _{IS}	1.89334E-09	1
90th percentile _{IS}	8.38793E-08	1
Maximum _{IS}	1.32834E-08	1
Interquartile range _{IS}	0.067209156	1
Range _{IS}	4.39506E-06	1
Mean absolute deviation _{IS}	0.099686014	1
Robust mean absolute deviation _{IS}	0.095821679	1
Energy _{IS}	3.74004E-12	1
Root mean square _{IS}	1.01404E-08	1
Entropy _{IH}	0.151206065	1
Uniformity _{IH}	0.404042194	1
Joint maximum _{GLCM}	3.55154E-06	1
Joint average _{GLCM}	2.62298E-08	1
Joint variance _{GLCM}	0.381277285	1
Joint entropy _{GLCM}	8.68837E-07	1
Difference average _{GLCM}	3.74004E-12	1
Difference variance _{GLCM}	3.74004E-12	1
Difference entropy _{GLCM}	3.74004E-12	1
Sum average _{GLCM}	2.62298E-08	1
Sum entropy _{GLCM}	0.000570852	1

Angular second moment _{GLCM}	3.80425E-07	1
Contrast _{GLCM}	3.74004E-12	1
Dissimilarity _{GLCM}	3.74004E-12	1
Inverse difference _{GLCM}	3.74004E-12	1
Inverse difference normalised _{GLCM}	3.74004E-12	1
Inverse difference moment _{GLCM}	3.74004E-12	1
Inverse difference moment normalised _{GLCM}	3.74004E-12	1
Inverse variance _{GLCM}	1.34223E-09	1
Correlation _{GLCM}	3.74004E-12	1
Autocorrelation _{GLCM}	2.21647E-08	1
Cluster tendency _{GLCM}	4.88916E-05	1
Cluster shade _{GLCM}	0.000796999	1
Cluster prominence _{GLCM}	6.0706E-06	1
Information correlation 1 _{GLCM}	3.74004E-12	1
Information correlation 2 _{GLCM}	3.74004E-12	1
Short runs emphasis _{GLRLM}	3.74004E-12	1
Long runs emphasis _{GLRLM}	3.74004E-12	1
Low grey level run emphasis _{GLRLM}	1.06587E-08	1
High grey level run emphasis _{GLRLM}	1.39736E-08	1
Short run low grey level emphasis _{GLRLM}	1.31002E-11	1
Short run high grey level emphasis _{GLRLM}	0.016928903	1
Long run low grey level emphasis _{GLRLM}	1.28729E-08	1
Long run high grey level emphasis _{GLRLM}	3.74004E-12	1
Grey level non-uniformity _{GLRLM}	3.74004E-12	1
Grey level non-uniformity normalised _{GLRLM}	0.95622021	1
Run length non-uniformity _{GLRLM}	3.74004E-12	1
Run length non-uniformity normalised _{GLRLM}	3.74004E-12	1
Run percentage _{GLRLM}	3.74004E-12	1
Grey level variance _{GLRLM}	0.337884484	1
Run length variance _{GLRLM}	3.74004E-12	1
Run entropy _{GLRLM}	7.55873E-12	1
Small zone emphasis _{GLSZM}	7.5676E-05	1
Large zone emphasis _{GLSZM}	3.74004E-12	1
Low grey level emphasis _{GLSZM}	4.79732E-07	1
High grey level emphasis _{GLSZM}	3.80425E-07	1
Small zone low grey level emphasis _{GLSZM}	3.46597E-07	1
Small zone high grey level emphasis _{GLSZM}	0.00409295	1
Large zone low grey level emphasis _{GLSZM}	3.74004E-12	1
Large zone high grey level emphasis _{GLSZM}	3.74004E-12	1
Grey level non-uniformity _{GLSZM}	0.917448067	1
Grey level non-uniformity normalised _{GLSZM}	0.072949459	1
Zone size non-uniformity _{GLSZM}	0.00797326	1
Zone size non-uniformity normalised _{GLSZM}	3.20696E-05	1
Zone percentage _{GLSZM}	3.74004E-12	1
Grey level variance _{GLSZM}	0.003426848	1
Zone size variance _{GLSZM}	3.74004E-12	1
Zone size entropy _{GLSZM}	0.067209156	1
Coarseness _{NGTDM}	3.74004E-12	1
Contrast _{NGTDM}	3.74004E-12	1
Busyness _{NGTDM}	4.08881E-12	1
Complexity _{NGTDM}	0.000448647	1
Strength _{NGTDM}	5.12053E-12	1
Low dependence emphasis _{NGLDM}	3.74004E-12	1
High dependence emphasis _{NGLDM}	3.74004E-12	1
Low grey level count emphasis _{NGLDM}	7.60045E-09	1

High grey level count emphasis _{NGLDM}	1.01404E-08	1
Low dependence low grey level emphasis _{NGLDM}	3.74004E-12	1
Low dependence high grey level emphasis _{NGLDM}	3.85772E-12	1
High dependence low grey level emphasis _{NGLDM}	3.85772E-12	1
High dependence high grey level emphasis _{NGLDM}	3.74004E-12	1
Grey level non-uniformity _{NGLDM}	3.74004E-12	1
Dependence count non-uniformity _{NGLDM}	3.74004E-12	1
Dependence count non-uniformity normalised _{NGLDM}	3.74004E-12	1
Grey level variance _{NGLDM}	0.115778585	1
Dependence count variance _{NGLDM}	3.74004E-12	1

Supplementary Table 5. Adjusted p values of Mann-Whitney's tests for all normalized features extracted from tumor VOI for carbidopa premedicated (n=42) and non-premedicated (n=30) patients.

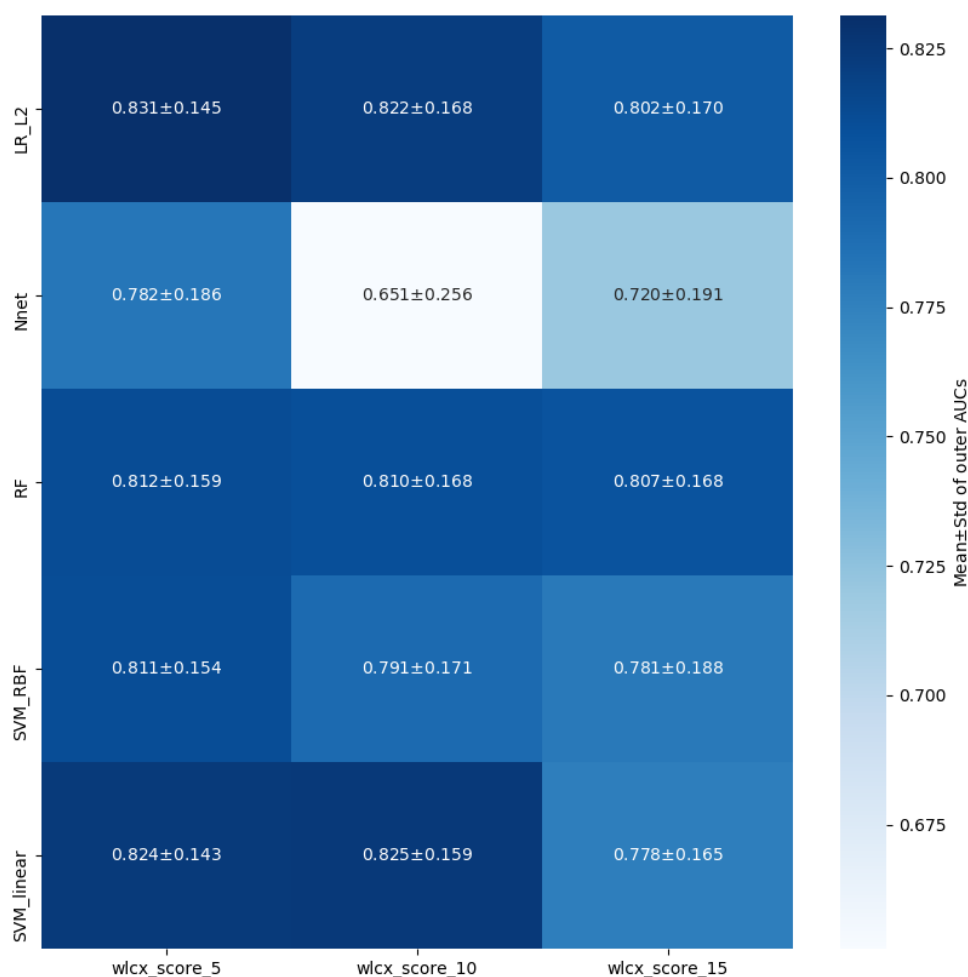
Feature	With Carbidopa vs Without Carbidopa
TBR _{mean}	0,995171012
TBR _{max}	0,995171012
TBR _{peak}	0,995171012
TSR _{mean}	0,995171012
TSR _{max}	0,995171012
TSR _{peak}	0,995171012
MTV	0,995171012
TTP	0,913139725
Slope	0,992539943
Volume (mesh-based) _{MORPH}	0,995171012
Volume (counting) _{MORPH}	0,995171012
Surface area _{MORPH}	0,995171012
Surface to volume ratio _{MORPH}	0,995171012
Sphericity _{MORPH}	0,995171012
Maximum 3D diameter _{MORPH}	0,995171012
Major axis length _{MORPH}	0,995171012
Minor axis length _{MORPH}	0,995171012
Least axis length _{MORPH}	0,995171012
Elongation _{MORPH}	0,995171012
Flatness _{MORPH}	0,995171012
Local intensity peak _{LI}	0,995171012
Global intensity peak _{LI}	0,995171012
Mean _{IS}	0,995171012
Variance _{IS}	0,995171012
Skewness _{IS}	0,995171012
Excess kurtosis _{IS}	0,995171012
Median _{IS}	0,995171012
Minimum _{IS}	0,995171012
10th percentile _{IS}	0,995171012
90th percentile _{IS}	0,995171012
Maximum _{IS}	0,995171012
Interquartile range _{IS}	0,995171012
Range _{IS}	0,995171012
Mean absolute deviation _{IS}	0,995171012
Robust mean absolute deviation _{IS}	0,995171012
Energy _{IS}	0,995171012
Root mean square _{IS}	0,995171012
Entropy _{IH}	0,995171012
Uniformity _{IH}	0,995171012
Joint maximum _{GLCM}	0,995171012
Joint average _{GLCM}	0,995171012
Joint variance _{GLCM}	0,995171012
Joint entropy _{GLCM}	0,995171012
Difference average _{GLCM}	0,995171012
Difference variance _{GLCM}	0,995171012
Difference entropy _{GLCM}	0,995171012
Sum average _{GLCM}	0,995171012
Sum entropy _{GLCM}	0,995171012

Angular second moment _{GLCM}	0,995171012
Contrast _{GLCM}	0,995171012
Dissimilarity _{GLCM}	0,995171012
Inverse difference _{GLCM}	0,995171012
Inverse difference normalised _{GLCM}	0,995171012
Inverse difference moment _{GLCM}	0,995171012
Inverse difference moment normalised _{GLCM}	0,995171012
Inverse variance _{GLCM}	0,995171012
Correlation _{GLCM}	0,995171012
Autocorrelation _{GLCM}	0,995171012
Cluster tendency _{GLCM}	0,995171012
Cluster shade _{GLCM}	0,995171012
Cluster prominence _{GLCM}	0,995171012
Information correlation 1 _{GLCM}	0,995171012
Information correlation 2 _{GLCM}	0,995171012
Short runs emphasis _{GLRLM}	0,995171012
Long runs emphasis _{GLRLM}	0,995171012
Low grey level run emphasis _{GLRLM}	0,995171012
High grey level run emphasis _{GLRLM}	0,995171012
Short run low grey level emphasis _{GLRLM}	0,995171012
Short run high grey level emphasis _{GLRLM}	0,995171012
Long run low grey level emphasis _{GLRLM}	0,995171012
Long run high grey level emphasis _{GLRLM}	0,995171012
Grey level non-uniformity _{GLRLM}	0,995171012
Grey level non-uniformity normalised _{GLRLM}	0,995171012
Run length non-uniformity _{GLRLM}	0,995171012
Run length non-uniformity normalised _{GLRLM}	0,995171012
Run percentage _{GLRLM}	0,995171012
Grey level variance _{GLRLM}	0,995171012
Run length variance _{GLRLM}	0,995171012
Run entropy _{GLRLM}	0,995171012
Small zone emphasis _{GLSZM}	0,995171012
Large zone emphasis _{GLSZM}	0,995171012
Low grey level emphasis _{GLSZM}	0,995171012
High grey level emphasis _{GLSZM}	0,995171012
Small zone low grey level emphasis _{GLSZM}	0,995171012
Small zone high grey level emphasis _{GLSZM}	0,995171012
Large zone low grey level emphasis _{GLSZM}	0,995171012
Large zone high grey level emphasis _{GLSZM}	0,995171012
Grey level non-uniformity _{GLSZM}	0,995171012
Grey level non-uniformity normalised _{GLSZM}	0,995171012
Zone size non-uniformity _{GLSZM}	0,995171012
Zone size non-uniformity normalised _{GLSZM}	0,995171012
Zone percentage _{GLSZM}	0,995171012
Grey level variance _{GLSZM}	0,995171012
Zone size variance _{GLSZM}	0,995171012
Zone size entropy _{GLSZM}	0,995171012
Coarseness _{NGTDM}	0,995171012
Contrast _{NGTDM}	0,995171012
Busyness _{NGTDM}	0,995171012
Complexity _{NGTDM}	0,995171012
Strength _{NGTDM}	0,995171012
Low dependence emphasis _{NGLDM}	0,995171012
High dependence emphasis _{NGLDM}	0,995171012
Low grey level count emphasis _{NGLDM}	0,995171012

High grey level count emphasis _{NGLDM}	0,995171012
Low dependence low grey level emphasis _{NGLDM}	0,995171012
Low dependence high grey level emphasis _{NGLDM}	0,995171012
High dependence low grey level emphasis _{NGLDM}	0,995171012
High dependence high grey level emphasis _{NGLDM}	0,995171012
Grey level non-uniformity _{NGLDM}	0,995171012
Dependence count non-uniformity _{NGLDM}	0,995171012
Dependence count non-uniformity normalised _{NGLDM}	0,995171012
Grey level variance _{NGLDM}	0,995171012
Dependence count variance _{NGLDM}	0,995171012

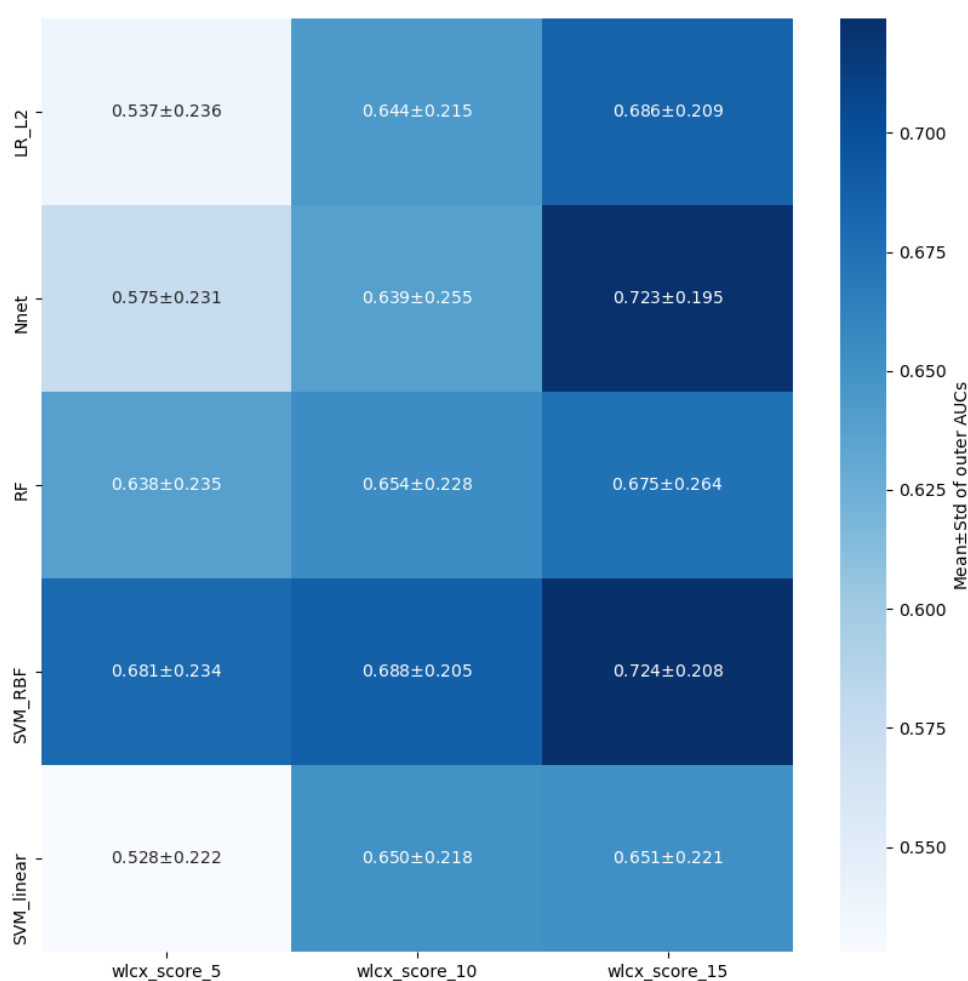
Supplementary Figure 1. Heatmap depicting the mean area under the curve of the receiver operator characteristic in outer loops on validation sets as a function of the number of features selected (columns) and classification algorithm (rows) for the IDH mutations classification task.

LR_L2: logistic regression with L2 regularization; *Nnet*: neural network; *RF*: random forest; *SVM_RBF*: support vector machine with a radial basis function kernel; *SVM_linear*: support vector machine with a linear kernel; *wlcx_score_5*: 5 features selected using Wilcoxon score; *wlcx_score_10*: 10 features selected using Wilcoxon score; *wlcx_score_15*: 15 features selected using Wilcoxon score.

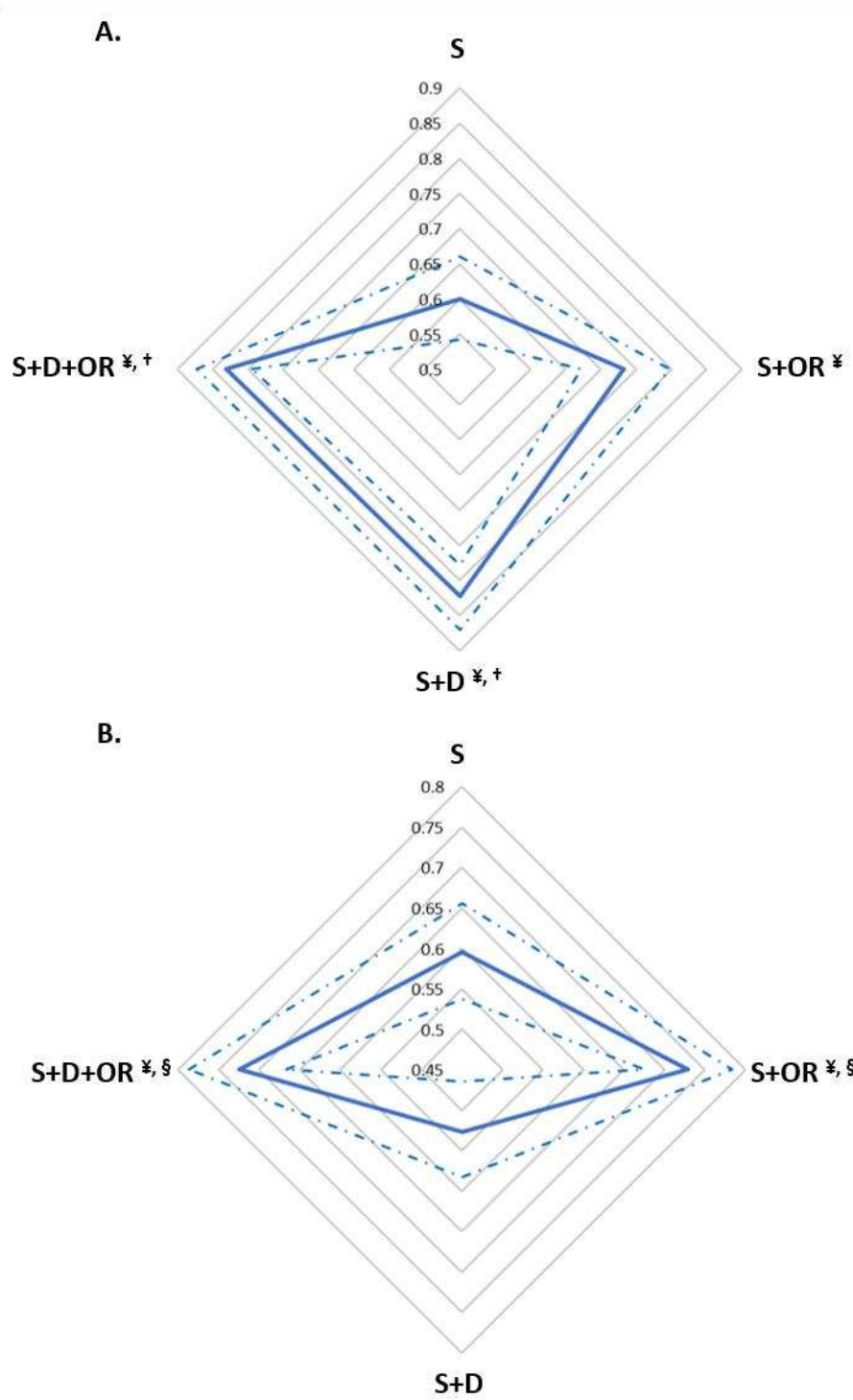


Supplementary Figure 2. Heatmap depicting the mean area under the curve of the receiver operator characteristic in outer loops on validation sets as a function of the number of features selected (columns) and classification algorithm (rows) for the 1p/19q co-deletion classification task.

LR_L2: logistic regression with L2 regularization; *Nnet*: neural network; *RF*: random forest; *SVM_RBF*: support vector machine with a radial basis function kernel; *SVM_linear*: support vector machine with a linear kernel; *wlcx_score_5*: 5 features selected using Wilcoxon score; *wlcx_score_10*: 10 features selected using Wilcoxon score; *wlcx_score_15*: 15 features selected using Wilcoxon score.



Supplementary Figure 3. Results of performance comparisons between datasets including only static parameters (S), static and dynamic parameters (S+D), static and other radiomics features (S+OR) and the 114-feature dataset (S+D+OR). The figures present mean (full line) and 95% confidence intervals (dotted line) of the 50-outer area under the receiver operating characteristic curves (AUC) with the best model of each dataset for the classification of A. the IDH mutations and B. the 1p/19q co-deletion. Kruskal Wallis tests and paired comparisons were performed to compare the 4 datasets to each other. ¥ denotes significantly better performances over S (mean outer AUC increase of 39% with S+D+OR, 37% with S+D and 22% with S+OR for the prediction of the IDH mutations, 21% with S+D+OR and 22% with S+OR for the prediction of the 1p/19q co-deletion). † denotes significantly better performances over S+OR (mean outer AUC increase of 14% with S+D+OR and 12% with S+D for the prediction of the IDH mutations). § denotes significantly better performances over S+D (mean outer AUC increase of 37% with S+D+OR and 38% with S+OR for the prediction of the 1p/19q co-deletion). The best model used in A. was the logistic regression and 5 features selected. In B. the best model used was the support vector machine with a radial basis function kernel and 15 features selected.





Supplementary files Chapter 5

Old structure	Old ID	New structure	New ID	TAC label	HU
Outside phantom	0	Air	0	Air	-1000
Skin	1	Skin	1	Skin	75
Cerebral fluid	2	Liquid without activities	11	Air	0
Spinal Cord	3	GM without activities	15	Air	40
Skull	4	Bone	2	Air	1000
Spine	5	Bone	2	Air	1000
Dens of axis	70	Bone	2	Air	1000
Jaw bone	71	Bone	2	Air	1000
Parotid gland	72	Tissue without activities	16	Air	75
Skeletal muscle	9	Muscle	14	Skin	50
Lacrimal glands	74	Tissue without activities	16	Air	75
Spinal canal	75	Bone	2	Air	1000
Hard palate	76	Bone	2	Air	1000
Cerebellum	77	GM Cerebellum	5	Cerebellum	40
Tongue	78	Muscle	14	Skin	50
Pharynx	15	Air	0	Air	-1000
Esophagus	16	Air	0	Air	-1000
Horn of mandible	81	Bone	2	Air	1000
Nasal septum	82	cartilage	18	Air	150
WM	83	WM Brain	8	Brain	25
		WM Cerebellum	6	Cerebellum	
Superior sagittal sinus	84	Blood pool	4	AIF	50
Medulla oblongata	85	GM Brain	7	Brain	40

Fat	22	Fat	13	Skin	-100
Blood pool	23	Blood pool	4	AIF	50
Frontal lobes	89	GM Brain	7	Brain	40
Bone marrow	26	Bone	2	Air	1000
Pons	91	GM Brain	7	Brain	40
Third ventricle	92	Ventricle	10	Air	0
Trachea	29	Air	0	Air	-1000
Cartilage	30	cartilage	18	Air	150
Occipital lobes	95	GM Brain	7	Brain	40
Hippocampus	96	GM Brain	7	Brain	40
Pituitary gland	97	GM Brain	7	Brain	40
Fat	98	Fat	13	Skin	-100
Uncus (ear bones)	99	Bone	2	Air	1000
Turbinates	100	cartilage	18	Air	150
Caudate nucleus	101	Striatum	9	Striatum	40
Zygoma	102	Bone	2	Air	1000
Insula cortex	103	GM Brain	7	Brain	40
Sinuses/ mouth cavity	104	Air	0	Air	-1000
Putamen	105	Striatum	9	Striatum	40
Optic nerve	106	Tissue without activities	16	Air	75
Internal capsule	107	WM Brain	8	Brain	25
Septum pellucidum	108	Tissue without activities	16	Air	75
Thalamus	109	GM Brain	7	Brain	40
Eyeball	110	Skin	1	Skin	75
Corpus collosum	111	WM Brain	8	Brain	25
Special region frontal lobes	112	GM Brain	7	Brain	40
Cerebral falx	113	Tissue without activities	16	Air	75
Temporal lobes	114	GM Brain	7	Brain	40
Fourth ventricle	115	Ventricle	10	Air	0
Frontal portion eyes	116	Fat	13	Skin	-100
Parietal lobes	117	GM Brain	7	Brain	40
Amygdala	118	GM Brain	7	Brain	40
Eyes	119	Liquid without activities	11	Air	0
Globus pallidus	120	GM Brain	7	Brain	40
Lens	121	GM Brain	7	Brain	40
Cerebral aqueduct	122	Ventricles	10	Air	0
Lateral ventricles	123	Ventricles	10	Air	0
Prefrontal lobes	124	GM Brain	7	Brain	40
Teeth	125	Bone	2	Air	1000

HU: Hounsfield unit ; GM: Grey matter ; WM: White matter

Table E.1 – Zubal phatom label conversion. For each label in the original Zubal phantom (Zubal, 1996), its new label, the associated TAC and Hounsfield unit value is given.



Titre: Intégration des analyses dynamique optimisée et radiomique en TEP à la ^{18}F -FDOPA pour la caractérisation des gliomes en routine clinique.

Mots clés: Gliomes, TEP, ^{18}F -FDOPA, Analyse Dynamique, Analyse radiomique

Résumé: À l'ère de la médecine personnalisée, il est essentiel de disposer d'un outil de caractérisation non-invasive des gliomes pour aider les cliniciens à prendre les meilleures décisions pour améliorer la survie globale du patient tout en préservant leur qualité de vie. L'imagerie médicale prend une place grandissante dans ce contexte et notamment l'imagerie TEP aux acides aminés qui est recommandée par les groupes d'experts internationaux en complément de l'IRM. Le radiotracer aux acides aminés ^{18}F -FDOPA, validé pour les indications de neuro-oncologie, est le plus utilisé en France pour ces indications. Cependant, l'interprétation des résultats d'une TEP à la ^{18}F -FDOPA repose actuellement majoritairement sur de simples analyses visuelle et semi-quantitative d'une image statique qui retranscrit la distribution spatiale du radiotracer. Cette thèse cherche à mieux exploiter chaque acquisition avec l'ajout des analyses dynamique et radiomique. L'analyse dynamique extrait une information sur l'évolution temporelle du métabolisme tumoral et l'analyse radiomique quantifie l'hétérogénéité tumorale, potentiel marqueur d'agressivité. Ce travail de recherche optimise les méthodes à utiliser pour effectuer une analyse dynamique en TEP à la ^{18}F -FDOPA en neuro-oncologie. Cela permet de fournir une base pour la conception de recommandations avec

l'utilisation d'un simple modèle semi-quantitatif, pouvant être associé à une normalisation des données de la tumeur avec celles du cerveau sain, facilement implémentable en routine clinique et permettant une harmonisation en cas de prémédication par Carbidopa hétérogène. Cette thèse étudie ensuite la performance diagnostique des paramètres dynamiques pour caractériser les gliomes. Les paramètres dynamiques sont des biomarqueurs d'intérêt pour la prédiction non-invasive de la mutation IDH même en présence des caractéristiques radiomiques, qui peuvent elles-mêmes aider à prédire la co-délétion 1p/19q. Bien que les paramètres dynamiques soient moins importants pour la détection des récurrences de gliomes, ils méritent d'être définis plus précisément, en particulier pour les gliomes de haut grade. Afin d'exploiter ces résultats en routine clinique, nous avons développé un logiciel dédié à l'analyse avancée d'images de TEP à la ^{18}F -FDOPA dans les gliomes. Devant les résultats présentés, les analyses dynamique et radiomique méritent d'être explorées plus en profondeur en TEP à la ^{18}F -FDOPA en neuro-oncologie par exemple en intégrant la dimension temporelle dans le calcul des caractéristiques radiomiques. Ces analyses doivent aussi être appliquées à d'autres questions cliniques à travers des études multicentriques.

Title: Integration of an optimized dynamic and radiomics analyses in ^{18}F -FDOPA PET for the characterization of gliomas in clinical routine practice

Keywords: Gliomas, PET, ^{18}F -FDOPA, Dynamic analysis, Radiomics analysis

Abstract: In the era of personalized medicine, having an efficient tool to provide additional information for the non-invasive characterization of gliomas is crucial. Such a tool would help clinicians make the best decisions to increase patient overall survival while preserving quality of life. In this context, medical imaging is becoming increasingly important especially amino-acid PET imaging, which is recommended by international guidelines as an adjunct to MRI. The ^{18}F -FDOPA amino-acid radiotracer, which has been validated for PET in neuro-oncology, is the most widely used radiotracer for these indications in France. However, the interpretation of ^{18}F -FDOPA PET results actually mainly relies on simple visual and semi-quantitative analyses of a static image that represents the spatial distribution of the radiotracer. This thesis seeks to better exploit each acquisition by adding dynamic and radiomics analyses. Dynamic analysis extract information about the temporal variation of tumoral metabolism and radiomics analysis quantify tumoral heterogeneity, a potential marker of tumor aggressiveness. This research work optimizes the methods for ^{18}F -FDOPA PET dynamic analysis. It allows to provide a sound basis for

drafting harmonization guidelines based on the simple and optimized semi quantitative model, which may be associated with normalization of tumor data to the healthy brain, easily transposable to clinical routine practice and allowing to harmonize heterogeneously Carbidopa premedicated cases. The work then investigates the diagnostic performances of dynamic parameters for characterizing gliomas. Dynamic parameters are biomarkers of interest to non-invasively predict the IDH mutation even in the company of radiomics features, which may themselves help predict of the 1p/19q co-deletion. Although dynamic parameters are less important for the detection of glioma recurrences they deserve to be defined more precisely, particularly for high grade gliomas. In order to extend these results to the clinic, we developed a dedicated software for the advanced analysis of ^{18}F -FDOPA PET in gliomas. In light of the results presented, dynamic and radiomics ^{18}F -FDOPA PET analyses in neuro-oncology deserve to be further explored for instance by integrating the temporal dimension in the computation of radiomics features. These analyses also need to be applied to other clinical questions through multicentric studies.